

Türk

Klinik Laboratuvar

TURKISH JOURNAL of CLINICAL LABORATORY

Dergisi

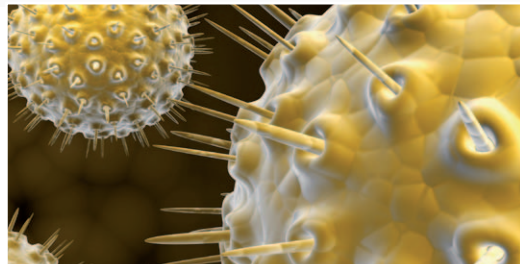
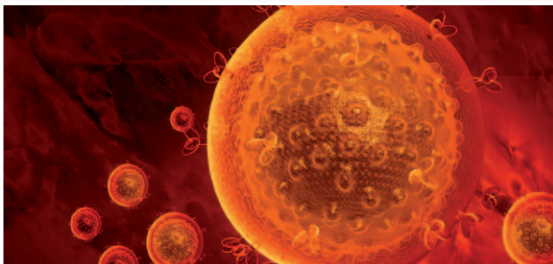


3 Ayda Bir Yayınlanan Bilimsel Tıp Dergisi ISSN: 1309-7237

ŞUBAT/ FEBRUARY 2011

Cilt/Volume:2

Sayı/ Issue:1





eryiğit  tıbbi cihazlar

20
yıl



DEREN LABORATUVARLARI

Merkez :
Büklüm Sokak No: 53 (Giriş katı)
Kavaklıdere / ANKARA
Tel: 0.312 466 33 55 (pbx)
Fax: 0.312 466 33 59

Şube :
Cinnah Caddesi No: 35/10
Çankaya / ANKARA
Tel: 0.312 438 43 55 (pbx)
Fax: 0.312 438 43 58

www.derenlab.com

“ Sterilizasyon ve Hastane Ekipmanları Ürün Koleksiyonu ”

...merkezi sterilizasyon ve ameliyathanelerde çözüm ortağımız...



ERYİĞİT PLAZA

Fabrika: İvedik Organize Sanayi Bölgesi, Öz Anadolu Sanayi Sitesi 1453. Sokak No:3 06370 Ostim Yenimahalle - Ankara - TÜRKİYE
Tel: +90 312 395 57 95 - Fax: +90 312 295 57 96 • www.eryigit.com.tr - info@eryigit.com.tr



TÜRK KLİNİK LABORATUVAR DERGİSİ

TURKISH JOURNAL of CLINICAL LABORATORY

TÜRK KLİNİK LABORATUVAR DERGİSİ - TURKISH JOURNAL of CLINICAL LABORATORY

ŞUBAT 2011 CİLT:2 SAYI:1 ÜÇ AYDA BİR YAYINLANIR/ FEBRUARY 2011 VOLUME :2 ISSUE: 1

DERGİ ABONELİK ÜCRETİ: 40 TL (4 SAYI)

ONURSAL EDİTÖR / HONORARY EDITOR : Dr. Sadi KAYA

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

EDİTÖR/EDITOR IN-CHIEF : Dr. Ali Pekcan DEMİRÖZ

EDİTÖR YARDIMCISI/CO EDITOR IN CHIEF : Mik. Dr. İsmail CEYHAN

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

Biyokimya ve Klinik Biyokimya (Tıbbi Biyokimya)

Dr. Cemal ÇEVİK Dr. Metin YILDIRIMKAYA

Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji (Tıbbi Mikrobiyoloji)

Dr. Nuri KIRAZ Dr. Metin ÖZSOY

Patoloji

Dr. Hüseyin ÜSTÜN Dr. Muzaffer ÇAYDERE

Radyoloji

Dr. Sedat IŞIK Dr. Mustafa KARAOĞLANOĞLU

Nükleer Tıp

Dr. Nahide GÖKÇORA Dr. Metin KIR

Toksikoloji

Dr. Hamit HANCI Dr. Erhan BÜKEN

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

Reklam Koordinatörü : Meltem GÜREL Tel: (0312) 418 40 77

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

Baskı : Ateş Basım Hizmetleri Tel: 341 42 88



TÜRK KLİNİK LABORATUVAR DERGİSİ

TURKISH JOURNAL of CLINICAL LABORATORY

DANIŞMA KURULU / EDITORIAL BOARD

Dr. Yetkin AĞAÇKIRAN

Dr. Hüseyin AKAN

Dr. Yasemin AKÇAY

Dr. Recep AKDUR

Dr. Nevzat ALKAN

Dr. Murat ALPER

Dr. Mustafa ALTINDIŞ

Dr. Tülin ARAS

Dr. Murat ARGON

Dr. Diler ASLAN

Dr. Gönül ASLAN

Dr. Sema AŞKIN

Dr. Faruk AYDIN

Dr. Bahar BOYDAK

Dr. Salih CENGİZ

Dr. Namık DELİBAŞ

Dr. Salim DEMİRCİ

Dr. Dilaver DEMİREL

Dr. İlker DURAK

Dr. Rıza DURMAZ

Dr. Rajae El AOUAD

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. Murat GÜNAYDIN

Dr. Selim GÜNGÖR

Dr. Nezahat GÜRLER

Dr. Feyzullah GÜMÜŞLÜ

Dr. Adalat HASANOV

Dr. Mustafa İLHAN

Dr. Seyed Mohammad JAZAYERİ

Dr. Arzu KANIK

Dr. Nevzat KARABULUT

Dr. Lale KARABIYIK

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. Gülnur TARHAN

Dr. Ahmet TUTUŞ

Dr. Fikriye URAS

Dr. Neşe Nur USER

Dr. Alp USUBÜTÜN

Dr. Ramazan UZUN

Dr. Selçuk YAKIŞTIRAN

Dr. Doğan YÜCE

İÇİNDEKİLER

INDEX

BAŞLARKEN

Orjinal Araştırma (Original Article)

Kronik Hepatit B ve C'li Hastalarda Serum sCD14 Düzeyleri.....1

Serum sCD14 Levels In Chronic Hepatitis B And C Patients

Nuray ÖZTAŞAN, Mustafa ALTINDIŞ, Raike KALAYCI, Yusuf AKCAN

Akciğer Kaynaklı ve Akciğer Dışı Tüberkülozun Tanısında Ziehl-Neelsen ve Auramin Rodamin Boyama Yöntemlerinin Değerlendirmesi.....5

The Evaluation Of Ziehl-Neelsen And Auramine Rhodamine Staining Methods For Diagnosis Of Pulmonary And Extrapulmonary Tuberculosis

Salih CESUR, Gülnur TARHAN, İsmail CEYHAN, Mehmet BAKIR SAYGAN, Fatih OCAK

1995-2005 Yılları Arasında Türkiye Ulusal Zehir Danışma Merkezine Yapılan Antidepresan İlaç Zehirlenmelerine Bağlı Başvuruların Değerlendirilmesi.....9

Evaluation of the antidepressant poisoning cases which were consulted to National Poison Information Center (PIC) during between 1995-2005.

Selçuk YAKIŞTIRAN, Didem İKİNCİOĞULLARI, Emel TÜRKBEY, Nurhan ÖZCAN, A. Arzu SAYIN, Cansın ARDA, Ebru TEMEL GÜRSEL, Günseli Tuba KABAKÇI, Naci ÖZER, Nuşin HARMANCI, Nüvit GÖNÜL, Seyfullah DAĞISTANLI, Bedriye KİTİZ, Gülşen KILINÇ, Deniz TÜRKÖĞLU, Nur ERGİN, Yıldırım CESARETLİ, Derya MÜFTÜOĞLU, Fatma YOLCU, Ülkü ÇINAR, Sultan TUNCA, Nilgün OTO GEÇİM,

Derleme (Review)

Tıbbi Laboratuvarlarda Standardizasyon-Harmonizasyon İzlenebilirlik.....15

The Evaluation Of Ziehl-Neelsen And Auramine Rhodamine Staining Methods For Diagnosis Of Pulmonary And Extrapulmonary Tuberculosis And Extrapulmonary Tuberculosis

Doğan YÜCEL, Mehmet ŞENEŞ

Regülatör T Lenfositler (TREG): Fenotip ve Sınıflama.....23

Regulatory T Lymphocytes (TREG): Phenotyping And Classification

Gülbu İŞİTMANGİL, Sebahat AKSARAY

Isolation, antigenic analysis and biological properties of pandemic influenza viruses A(H1N1)v circulated in Russian Federation in the epidemic season 2009-2010.....27

Mikhail U. EROPKIN, Daria M. DANILENKO, Nadejda I. KONOVALOVA, Alexandra V. IVANOVA, Tatiana M.

GUDKOVA, Valentina A. GRIGORIEVA, Tamara S. SMIRNOVA

Paratiroid Patolojilerini Görüntülemeye Sintigrafik Yöntemler.....33

Scintigraphic Methods in Imaging for Parathyroid Pathologies

Ayşe Esra ARSLAN, İrfan PEKSOY, Pelin ARICAN

Halk Sağlığı Açısından Bisfenol A.....42

Bisphenol A From the Aspect of Public Health

Ramazan UZUN

Vaka Sunumu (Case Report)

Genç Hastada Dev Üreter Taşı: Olgu Sunumu.....45

Giant Ureteral Stone In a Young Patient: A Case Report

Namık Kemal ALTINBAŞ

A rare case of pedunculated nasal glioma associated with cleft palate and review of literature.....48

Yarı damak ile ilişkili pedinküllü nazal gliomlu nadir bir olgu ve literatürün gözden geçirilmesi

Murat ANLAR, Tuba Dilay KOKENEK-ÜNAL, Aynur ALBAYRAK, Murat ALPER

Teknik Yazı (Technical Writing)

Bir Boyun Kitleli Nedeni; Tularemi.....46

A cause of Neck Mass; Tularemia

Emel ÇADALLI TATAR, Mehmet Emin ÇAVUŞ, Güleser SAYLAM, Eray IŞIK, Ali ÖZDEK, Hakan KORKMAZ

Dergi Yazım Kuralları (Instruction)



Prof. Dr. Mustafa ALTINBAŞ

Baş Editör

Dışkapı Yıldırım Beyazıt
Eğitim Araştırma Hastanesi
Medikal Onkoloji Klinik Şefi

Nihayet Yıl 2 Sayı 1 diyebildiğimiz Türk Klinik Laboratuar Dergimizi çıkarmış olmaktan dolayı mutluyuz. Desteğini sunan herkese bir kez de sizlerin huzurunda şükranlarımı sunarım. Dergi çıkarmak görüldüğü kadar kolay bir iş değildir. Her şeyden önce bir ekip işidir. Ekibi oluşturacak kişileri bir araya getirmek ve bir hedefe kilitleyip ortak bir eser çıkarmak zor işlerden biridir. Ayrıca Dergicilikte teknik ekibin de deneyimli ve özverili çalışması gerekir. Bu nedenle ekipte bulunan herkes teşekkürü hak etmektedir.

Türk Klinik Laboratuar Dergisi, altı tıp branşını bir araya getiren ve ortak yayın yapan bir oluşumdur. Her biri Bölüm Editörü tarafından temsil edilen Biyokimya, Mikrobiyoloji, Patoloji, Radyoloji, Nükleer Tıp ve Toksikoloji alanlarındaki yazılar, Editörümüz Sayın Prof Dr Ali Pekcan DEMİRÖZ koordinasyonluğunda Yayın Kurulumuz tarafından değerlendirilip Danışmanlarımıza gönderilmekte ve yine Danışmanlarımızın görüşleri doğrultusunda yayına hazır hale getirilmektedir. Bu süreç hiç de kolay değildir. Ortaya çıkan Dergi Kural uyumsuzlukları, değişiklik talepleri sorumlu yazara iletilmekte ve düzeltme beklendiği belirtilmektedir.

Türk Klinik Laboratuar Dergisi geçen yıl basılan ilk sayısı ile beğeni toplamış ve bizlere çalışmalarımızda şevk vermiştir. İleriye azimle yürüyoruz ve sizlerin desteğini arkamızda hissetmekten ötürü mutluyuz. Sizlerin desteği bizlere güç veriyor ve atılımlarımızı teşvik ediyor. Danışmanlarımıza, yazarlarımıza ve okuyucularımıza teşekkürü bir borç biliriz.

Araştırma yazılarınızı, ilginç ve nadir vaka sunumlarınızı, gözlem yazılarınızı bekleriz. Türk Tıbbına hizmet eden bütün çalışmalar saygı değerdir, basılmayı hak eder.

Türk Klinik Laboratuar Dergisi tıp camiası için yeni bir soluk getirsin ve haklı bir yer edinsin temennisini dile getirerek Tıp Bayramını kutlarım.

Bu dilek ve temennilerimle meslektaşlarıma saygı ve sevgilerimi sunarım.

Prof Dr Mustafa ALTINBAŞ

BAŞ EDITÖR



Prof. Dr. Ali Pekcan DEMİRÖZ
Editör

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları Klın. Şefi

Değerli Meslektaşlarım, sevgili bilim insanları,

Hepimizin bildiği gibi klinik laboratuvarlar, bir hekim olarak hastanın teşhisi, tedavisi ve hatta tedavi sonrasında izlenmesine yönelik mutlaka baş vurduğumuz en önemli yerlerdir. Klinik laboratuvarlar geniş anlamda hizmet veren Biyokimya, Mikrobiyoloji ve patoloji başta olmak üzere, toksikoloji, hatta nükleer tıp ve radyoloji fonksiyonel açıdan bu alanın önemli disiplinleri olarak bugün ve gelecekte güçlenerek ve dallanarak var olacaklardır.

Gelişmiş ülkelerde örnekleri olan klinik laboratuvar alanındaki birleştirici sistematik yapı ya da disiplinleri bir araya getiren ortak platformlar henüz ülkemizde yaygın değildir. Biz bu boşluğu doldurmaya yönelik olarak Ortadoğu yayıncılığın geçen yıl hayata geçen Tıp dergisinden de aldığımız güç ve cesaretle ortak noktalarımızdan hareket ederek, disiplinler arası işbirliği, paylaşım, destek olma ve üretilen bilginin amaca odaklanmasına yardım etme gibi amaçlarla bir dergi çıkarmaya karar verdik.

Bu dergiyi ve amaçlarımızı sizlerin katkıları, desteği ve sahip çıkması ile başarabiliriz. Başarılarımızın takdir edilmesi bizi motive edecek, ama daha önemlisi sizlerden gelen yapıcı eleştiriler ve destekler bizi daha da geliştirecek ve güçlendirecektir. Bu anlamda kapımızı ve gönlümüzü herkese açık tutacağız.

Derginin ilk sayısını Kasım ayında çıkarttık. Dergi çıkartmak kolay iş değil biliyoruz. Bir yıllık alt yapı çalışmasının bir ürünü olan bu dergiye katkı sağlayan onursal editörü Op. Dr. Sadi KAYA ve İmtiyaz Sahibi Dr. Eyüp ÖZEREN başta olmak üzere Baş Editör Prof. Dr. Mustafa ALTINBAŞ ile bölüm editör ve yardımcılarına, Genel Koordinatörümüz Uğur C. SEVİM'e, Editör yardımcısı ve Sorumlu Yazı İşleri Müdürümüz İsmail CEYHAN'a, Genel Müdürümüz Aslı ÇALIŞKAN ile dergimizin diğer çalışanlarına teşekkür ederim.

Prof. Dr. Ali Pekcan DEMİRÖZ

Kronik Hepatit B ve C'li Hastalarda Serum sCD14 Düzeyleri

Serum sCD14 Levels In Chronic Hepatitis B And C Patients

Nuray ÖZTAŞAN¹, Mustafa ALTINDIŞ², Raike KALAYCI², Yusuf AKCAN³

¹Afyon Kocetepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD, Afyonkarahisar-TÜRKİYE

²Afyon Kocetepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji AD, Afyonkarahisar-TÜRKİYE

³Afyon Kocetepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD, Afyonkarahisar-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 05.02.2010

Kabul Tarihi:23.02.2011

Özet

Amaç: Hepatit B ve C virus (HBV, HCV), konak immun sisteminde komplike biyokimyasal, immunolojik (spesifik/nonspesifik) ve histolojik değişikliklere neden olan yaygın enfektif etkenlerdir. Soluble CD14 (sCD14) sepsis ön tansında prediktif değeri olan ve karaciğerden sentezlenen bir akut faz reaktanıdır. Çeşitli uyaranlar tarafından aktive edilmiş monositlerde de sCD14 salınım artışı gözlenir. Bu çalışmada replikasyonlu/replikasyonsuz kronik HBV ve HCV enfeksiyonlarında sCD14 seviyelerinin araştırılması ve bir replikasyon göstergesi olup olmayacağını belirlemesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Hepatit testleri belirlenmiş 20 replikatif/20 nonreplikatif HBV taşıyıcısı ile 20 HCV RNA pozitif kronik hepatitli birey yanısıra 20 sağlıklı kontrol grubundan alınan kanlardan elde edilen serumlarda, sCD14 seviyeleri ELISA yöntemi ile (Biosource Europe Inc, Belçika) araştırılmıştır. Hastaların tamamının hepatit testleri mikro ELISA yöntemi ile (Diapro, İtalya); HBV DNA ve HCV RNA'ları ise Rotorgene Real Time PCR sistemi ile kantitatif Qiagen kitleri kullanılarak belirlenmiştir.

Bulgular: Sonuçlar ortalama \pm SD olarak belirlenmiştir. Replikatif HBV hastalarının beşi hariç tamamı HBeAg(+), AntiHBe(-); nonreplikatif hastalarında sadece ikisi hariç diğerleri HBeAg(-), antiHBe(+) bulunmuştur. Serum sCD14 konsantrasyonu replikatif HBV taşıyıcısı hastalarda 65.25 ± 11.2 (47-86) ng/dL; nonreplikatif HBV taşıyıcısı hastalarda 60.17 ± 9.3 (40-87) ng/dL; sadece HCV RNA pozitif grupta 75.11 ± 12.4 (58-90) ng/dL ve kontrol grubunda 50.37 ± 7.2 (34-67) ng/dL olarak bulunmuştur. Serum sCD14 seviyeleri, HCV RNA pozitif grupta; HBV DNA replikatif gruba göre anlamlı yüksek; replikatif HBV grubunda da nonreplikatif HBV ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($P < 0.01$ ve $P < 0.05$). Ayrıca nonreplikatif HBV hastalarında sCD14 seviyesi kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır.

Sonuç: Kronik HBV ve özellikle HCV'li olgularda serum sCD14 seviyesinin bir replikasyon göstergesi olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: sCD14, replikasyon, HBV, HCV

Abstract

Background: It was aimed, investigation of sCD14 levels in replicative/nonreplicative chronic HBV and HCV infections and determination either it could be a replication indicator or not, in this study.

Methods: sCD14 levels were investigated by ELISA method (Biosource Europe Inc, Belgium) in hepatitis tests determined 20 replicative/20 nonreplicative HBV carriers and HCV RNA positive 20 chronic hepatitis individuals as well as in serums from 20 healthy control group.

Results: Results were determined with medium± SD. Except five of them all of the replicative HBV patients were found HBeAg(+), AntiHBe(-); nonreplivative patients were found HBeAg(-), antiHBe(+) except only two of them. Serum sCD14 concentration were found 65.25 ± 11.2 (47–86) ng/dL in replicative HBV carriers; 60.17 ± 9.3 (40–87) ng/dL in nonreplicative HBV carriers; 75.11 ± 12.4 (58–90) ng/dL in HCV RNA positive group and 50.37 ± 7.2 (34–67) ng/dL in control group. Serum sCD14 levels were found significantly high in HCV RNA positive group compared to HBV DNA replicative group; also significantly high in replicative HBV group compared to nonreplicative HBV and control group (P< 0.01 ve P < 0.05).

Conclusions: It was thought that serum sCD14 levels could be a replication indicator in chronic HBV and especially HCV patients.

Key Words: sCD14, replication, HBV, HCV

Giriş

SolubleCD14, predominant olarak monosit, makrofaj gibi çeşitli myeloid hücrelerin yüzeyinde eksprese olan glikozil-fosfatidilinozitol (GPI) bağlı moleküldür (1). CD14'ün bu membran bağlı formundan başka, dolaşımda bulunan soluble formu da vardır (sCD14). CD14'ün ekstramyeloid sentezi, insan hepatositlerinde gözlenmiştir (2). CD14'ün, CD14 koreseptörü veya Toll-like reseptör-4 (TLR-4) aracılığıyla efektör hücreleri aktive eden lipopolisakkaritlere yüksek afinitesi olduğundan (3,6), interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör-α (TNF- α) gibi çeşitli proinflamatuvar sitokinler salınmaktadır (7,8). CD14'ün lipopolisakkarite bağlanması 60 kDa ağırlığında olan ve karaciğerde sentezlenen akut faz reaktanı, lipopolisakkarit binding protein tarafından sağlanır (1). Karaciğer Kupffer hücreleri proinflamatuvar sitokinlerin major kaynağıdır. Kupffer hücrelerinin aktivasyonunda; CD14, TLR-4 ve lipopolisakkarit binding protein lipopolisakkarit aktivasyon yolundaki üç önemli moleküler komponenttir (9). CD14'ün soluble formu membrandan (48-49 kDa) ya da hücre içinden (55-56 kDa) salınmaktadır (1). İnsan hepatositlerinden sCD14'ün salınım mekanizması ise halen bilinmemektedir (2).

Hepatit B ve C virus (HBV, HCV), konak immun sisteminde komplike biyokimyasal, immunolojik (spesifik/nonspesifik) ve histolojik değişikliklere neden olan yaygın enfektif etkenlerdir (10). Hepatitlerin tanısında serolojik ve moleküler yöntemlerden yararlanılmaktadır. Ancak replikasyon göstergesi testler bazen pahalı, zaman alıcı olabilmekte ve replikasyon belirlenmemektedir (11, 12). Bu açıdan bakıldığında, karaciğerden sentezlenen ve bir akut faz reaktanı olan sCD14'ün replikasyon göstergesi olarak tanımlanabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada replikasyonlu/replikasyonsuz kronik HBV

ve HCV enfeksiyonlarında sCD14 seviyeleri araştırılması ve bir replikasyon göstergesi olup olamayacağını belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem ve Gereç

Bu çalışmaya Ağustos 2007-Ekim 2007 tarihleri arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji kliniğine tanı, tedavi ve kontrol amacıyla gelmiş 40 HBV'li, 20 HCV'li toplam 60 hasta ile 20 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Araştırma Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Etik Kurul'unun onayı ile Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne ve gönüllülük esasına göre çalışılmıştır. HBV'li 40 hastanın 20'si hepatit testleri belirlenmiş replikatif HBV taşıyıcılarından, 20'si ise nonreplikatif HBV taşıyıcılarından seçilmiştir. Hepatit C'li hastalar da HCV RNA'sı pozitif olanlardan seçilmiştir. Bu bireylerden alınan kanlardan elde edilen serumlarda, sCD14 seviyeleri ELISA yöntemi ile (Biosource Europe Inc, Belçika) araştırılmıştır. Hastaların tamamının hepatit testleri mikro ELISA yöntemi ile (Diapro, İtalya); HBV DNA ve HCV RNA'ları ise Rotorgene Real Time PCR sistemi ile kantitatif Qiagen kitleri kullanılarak belirlenmiştir. Sonuçlar SSPS istatistik paket programında mean±SD; varyasyon ve performans analizi ile değerlendirilmiştir.

Bulgular

Bu çalışma hepatit testleri belirlenmiş 20 replikatif/20 nonreplikatif HBV taşıyıcısı ile 20 HCV RNA pozitif kronik hepatitli birey ile 20 sağlıklı kontrol grubunda yapılmıştır (Tablo-1). Replikatif 20 HBV'li hastanın beşi hariç tamamı HBeAg (+), AntiHBe (-); nonreplikatif hastaların ise sadece ikisi hariç diğerleri HBeAg (-), antiHBe (+) bulunmuştur. Serum sCD14 konsantrasyonu replikatif HBV taşıyıcısı hastalarda 65.25 ± 11.2 (47–86) ng/dL; non replikatif HBV taşıyıcısı hastalarda 60.17 ± 9.3 (40–87) ng/dL;

sadece HCV RNA pozitif grupta 75.11 ± 12.4 (58–90) ng/dL ve kontrol grubunda 50.37 ± 7.2 (34–67) ng/dL olarak bulunmuştur (Tablo-2). Serum sCD14 seviyeleri, HCV RNA pozitif grupta; HBV DNA replikatif gruba göre anlamlı yüksek; replikatif HBV grubunda da nonreplikatif HBV ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (P< 0.01 ve P < 0.05). Ayrıca nonreplikatif HBV hastalarında sCD14 seviyesi kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır.

Tablo 1- Çalışmaya dahil edilen bireylerin gruplara göre dağılımı

Çalışma Grubu	Sayı
Replikatif HBV taşıyıcıları	20
Nonreplikatif HBV taşıyıcıları	20
HCV RNA pozitif HCV'li bireyler	20
Sağlıklı kontrol grubu	20
Toplam	80

Tablo 2- Çalışmaya dahil edilen kronik hepatitli bireylerin sCD14 düzeyleri

Replikatif HBV taşıyıcıları		Nonreplikatif HBV taşıyıcıları		HCV RNA pozitif HCV'li bireyler	
Hasta No	sCD14 düzeyleri	Hasta No	sCD14 düzeyleri	Hasta No	sCD14 düzeyleri
1	50 ng/dl	21	65 ng/dl	41	70 ng/dl
2	66 ng/dl	22	40 ng/dl	42	80 ng/dl
3	86 ng/dl	23	82 ng/dl	43	90 ng/dl
4	69 ng/dl	24	74 ng/dl	44	68 ng/dl
5	81 ng/dl	25	74 ng/dl	45	64 ng/dl
6	60 ng/dl	26	49 ng/dl	46	88 ng/dl
7	86 ng/dl	27	52 ng/dl	47	78 ng/dl
8	59 ng/dl	28	63 ng/dl	48	66 ng/dl
9	47 ng/dl	29	87 ng/dl	49	73 ng/dl
10	61 ng/dl	30	71 ng/dl	50	87 ng/dl
11	86 ng/dl	31	85 ng/dl	51	86 ng/dl
12	78 ng/dl	32	47 ng/dl	52	87 ng/dl
13	58 ng/dl	33	53 ng/dl	53	58 ng/dl
14	62 ng/dl	34	72 ng/dl	54	75 ng/dl
15	84 ng/dl	35	66 ng/dl	55	84 ng/dl
16	66 ng/dl	36	75 ng/dl	56	58 ng/dl
17	51 ng/dl	37	41 ng/dl	57	74 ng/dl
18	82 ng/dl	38	64 ng/dl	58	84 ng/dl
19	48 ng/dl	39	83 ng/dl	59	63 ng/dl
20	64 ng/dl	40	74 ng/dl	60	90 ng/dl

Tartışma

SolubleCD14 yüzey molekülleri, tüm miyeloid hücrelerde özellikle de monosit-makrofaj hücrelerinin yüzeyinde yer

alan glikoprotein yapıda reseptörlerdir. Gram negatif bakterilerin lipopolisakkarit yapıdaki endotoksinleri, monosit maturasyonunda görev alır. Monositler ve endotel hücreleri, lipopolisakkarit yapıdaki endotoksinlerin hücre içine alınmaları sonucunda, interlökinler ve diğer büyüme faktörlerinin sentezini artırır (13).

SolubleCD14 multifonksiyonel bir moleküldür (14,15). CD14'ün dolaşımdaki formu olan sCD14'ün sepsis, periodontitis, (16) aktif tüberküloz, romatoid artrit, SLE ve HIV-1 enfeksiyonu gibi birçok hastalıkta serumdaki seviyesinin arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (17). Heumann ve arkadaşları deneysel endotokseミア oluşturarak yaptıkları çalışmalarında, immün cevabın başlangıcında artış gösteren sCD14 düzeylerinin enfeksiyon belirteci olarak yararlanılabileceğini bildirmişlerdir (13). Oesterreicher ve ark.'ları yükselmiş serum sCD14 düzeylerini küçük bir grup kronik viral hepatitli hastada göstermişlerdir (18).

Fassbender ve arkadaşları Alzheimer 'lı hastalarda, inflamasyona CD14 reseptörlerinin önemli katkısı olabileceğini bildirmişlerdir (19).

Bu çalışmada kronik hepatit B ve C'li hastalar ile sağlıklı kontrol grubu ayrı ayrı analiz edilmiş ve her iki hasta grubunda da kontrol grubuna göre sCD14 düzeylerinin anlamlı olarak yüksek bulunduğu görülmüştür. Steyaert ve ark.'ları kronik hepatit B'li hastalarda serum sCD14 düzeylerini araştırmışlar ve bu çalışmaya benzer şekilde anlamlı yüksek sonuçlar elde etmişlerdir (20). Bu çalışmaya dahil ettiğimiz kronik hepatit C'li hastalardan elde ettiğimiz yüksek serum sCD14 düzeyleri, Jirillo ve ark.'larının yaptıkları çalışma ile benzerlik göstermektedir (21). Bu çalışmada sCD14 düzeyleri, kronik hepatit B'li hastalar arasında replikatif grupta, nonreplikatif gruba göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu ise viral yükün fazla olduğu replikatif grupta sCD14 salınımının daha fazla olmasına bağlanabilir. Sozinov ve arkadaşları çalışmalarında endotoksemanın monosit aktivasyonunu ve dolayısıyla sCD14 seviyesini artırdığını bildirmişlerdir (22). Mauleman ve arkadaşları da hepatit ve HIV enfeksiyonunda sCD14 sekresyonundaki artışın bir miktarının da non – hepatik kaynaklı olabileceğini bildirmişlerdir (23).

Sonuç olarak kronik hepatit B'li hastalarda, sCD14 düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu artış replikasyonla paralel seyir göstermiştir. Yüksek sCD14 düzeyleri aynı zamanda kronik hepatit C'li hastalarda da saptanmış ve her üç hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (P< 0.01 ve P < 0.05).

Kaynaklar

- 1-Antal-Szalma's P. Evaluation of CD14 in host defense. Eur J Clin Invest 2000;30 (2):167-179.
- 2-Su GL, Dorko K, Strom SC, Wang SC. CD14 expression and production by human hepatocytes. J Hepatol 1999;31 (3): 435-442
- 3-Beutler B. 2000. Tlr4: central component of the sole mammalian LPS sensor. Curr Opin Immunol 2000;12 (1) :20-26
- 4- Perera PY, Mayadas TN, Takeuchi O, Akira S, Zaks-Zilberman M, Goyert SM, Vogel SN. CD11b/CD18 acts in concert with CD14 and Toll-like receptor (TLR) 4 to elicit full lipopolysaccharide and taxol-inducible gene expression J. Immunol 2001;166 (1) :574-581
- 5-Laflamme N, Rivest S. Toll-like receptor 4: the missing link of the cerebral innate immune response triggered by circulating gram-negative bacterial cell wall components. FASEB J 2001;15 (1) :155-163
- 6-Wang JE, Warris A, Ellingsen EA, Jorgensen PF, Flo TH, Espevik T, et al. Involvement of CD14 and toll-like receptors in activation of human monocytes by Aspergillus fumigatus hyphae Infect. Immunol. 2001;69 (4) :2402-2406
- 7-Bendelac A, Fearon DT. Innate immunity: Receptors and effectors of innate immunity. Curr. Opin. Immunol. 2000;12 (1) :11-12
- 8-Hamann L, Schumann RR, Flad HD, Brade L, Rietschel ET, Ulmer AJ. Binding of lipopolysaccharide (LPS) to CHO cells does not correlate with LPS induced NFκB activation. Eur. J. Immunol.2000;30 (1) :211-216
- 9-Su GL. Lipopolysaccharides in liver injury: molecular mechanisms of Kupffer cell activation. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2002;283 (2) :G256-G265
- 10-Rehermann B, Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. Nat Rev Immunol 2005;5 (3) :215-229
- 11-Wolk DM, Jones MF, Rosenblatt JE. Laboratory diagnosis of viral hepatitis. Infect Dis Clin North Am 2001;15 (4):1109-1126
- 12-Chevaliez S, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus serologic and virologic tests and clinical diagnosis of HCV-related liver disease. Int J Med Sci 2006;3 (2) :35-40
- 13-Heumann D, Adachi Y, Le Roy D, Ohno N, Yadomae T, Glauser MP, Calandra T. Role of plasma, lipopolysaccharide-binding protein, and CD14 in response of mouse peritoneal exudate macrophages to endotoxin. Infect Immun. 2001;69 (1) :378-85
- 14-Pugin J, Heumann D, Tomasz V, Kravchenko V, Akamatsu Y, Nishijima M, Glauser MP, Ulevitch RJ. CD14 is a pattern recognition receptor. Immunity 1994;1 (6) :509-16
- 15-Heumann D, Glauser MP, Calandra T. Molecular basis of hostpathogen interaction in septic shock. Curr. Opin. Microbiol 1998;1 (1) :49-55
- 16- Jin L, Darveau RP. Soluble CD 14 Levels in Gingival Crevecular Fluid of Subjects With Untreated Adult Periodontitis. J Periodontol. 2001;72 (5) :634-40

- 17-Bas S, Gauthier BR, Spenato U, Stingelin S, Gabay C. CD14 Is an Acute-Phase Protein. The Journal of Immunology. 2004;172 (7) :4470-79
- 18-Oesterreicher C, Pfeffel F, Petermann D, Müller C. Increased in vitro production and serum levels of the soluble lipopolysaccharide receptor sCD14 in liver disease. J Hepatol 1995;23 (4):396-402
- 19-Fassbender K, Walter S, Kühl S, Landmann R, Ishii K, Bertsch T, et al. The LPS receptor (CD14) links innate immunity with Alzheimer's disease The FASEB Journal express article 2004;18 (1) :203-5
- 20-Steyaert S, Vanlandschoot P. Soluble CD14 Levels Are Increased and Inversely Correlated With the Levels of Hepatitis B Surface Journal of Medical Virology 2003;71 (2) :188-194
- 21-Jirillo E, Amati L, Caradonna L, Greco B, Cozzolongo R, Cuppone R, Piazzola G, Caccavo D, Antonaci S, Manghisi OG. Soluble (s) CD14 and plasmatic lipopolysaccharides (LPS) in patients with chronic hepatitis C before and after treatment with interferon (IFN)-alpha. Immunopharmacol Immunotoxicol 1998;20 (1) :1-14
- 22-Sozinov AS. Systemic endotoxemia during chronic viral hepatitis. Bull Exp Biol Med 2002; 133 (2) :153-5
- 23-Meuleman P, Steyaert S, Libbrecht L, Couvent S, Houtte F V, Clinckspoor F, et al. Human hepatocytes secrete soluble CD14, a process not directly influenced by HBV and HCV infection. Clinica Chimica Acta 2006;366 (1-2) :156-162.

Sorumlu Yazar: Doç. Dr. Mustafa ALTINDIŞ
Afyon Kocetepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji
AD, Afyonkarahisar-TÜRKİYE
Gsm: 0 532.661 52 63
E-mail: maltindis@gmail.com

Akciğer Kaynaklı Ve Akciğer Dışı Tüberkülozun Tanısında Ziehl-Neelsen ve Auramin Rodamin Boyama Yöntemlerinin Değerlendirmesi

The Evaluation Of Ziehl-Neelsen And Auramine Rhodamine Staining Methods For Diagnosis Of Pulmonary And Extrapulmonary Tuberculosis

Salih CESUR¹, Gülnur TARHAN², İsmail CEYHAN³, Mehmet BAKIR SAYGAN⁴, Fatih OCAK⁵

¹T.C. Sağlık Bakanlığı Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara-TÜRKİYE

²Ahi Evran Üniversitesi, Kırşehir-TÜRKİYE

³Refik Saydam Hıfızısıhha Merkez Başkanlığı, Ankara- TÜRKİYE

⁴Türk Kızılayı Orta Anadolu Bölge Kan Merkezi, Ankara- TÜRKİYE

⁵T.C. Sağlık Bakanlığı Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 16.01.2011

Kabul Tarihi: 23.02.2011

Özet

Bu çalışmada tüberküloz tanısında Auramine- Rhodamine (A-R) ve Erlich-Ziehl-Neelsen (EZN) boyama yöntemleri karşılaştırılmıştır. Kültür referans yöntem olarak kullanılmıştır. Çalışmada 62 aklık mide sıvısı, 59 balgam, 57 idrar, 14 beyin omurilik sıvısı, 8 bronkoalveolar lavaj sıvısı, 8 plevra sıvısı, 3 biyopsi ve 2 semen sıvısı olmak üzere toplam 216 klinik örnek değerlendirilmiştir. est basamaklarında pozitif kontrol olarak H37Rv suşu kullanılmıştır. A-R ve EZN yöntemleri için özgülük oranları sırası ile ; % 98.4 ve %98.9 olarak bulundu. Duyarlılık oranı A-R yöntemi için % 56.5 iken EZN yöntemi ile %47.4 olarak saptandı. Negatif ve pozitif belirleyicilik değerleri sırası ile; A-R yöntemi için %95 ve %81.2 iken EZN yöntemi ile %84.6 ve %94 olarak bulundu. Sonuç olarak A-R boyama personel sayısı az ve günlük iş yükü fazla olan laboratuvarlarda ön değerlendirme testi olarak kullanılmalıdır. Ancak bu yöntem ile pozitiflik saptanan yaymalar EZN yöntemi ile mutlaka doğrulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Tüberküloz; tanı; mikroskopi; boyama yöntemleri; Erlich-Ziehl-Neelsen; Auramine-rhodamine

Abstract

The aim of this study was to compare Auramine-Rhodamine (A-R) and Erlich-Ziehl-Neelsen (EZN) acid-fast staining methods in diagnosis of tuberculosis. Culture was used as the reference method. In the study, 62 gastric aspirate, 59 sputum, 57 urine, 14 cerebro spinal fluid, 8 bronchoalveolar lavage, 8 pleural fluid, 3 peritoneal fluid, 3 tissue biopsy and 2 sperm samples (overall 216) were evaluated. As positive control H37Rv strain was used. Specificity was 98.4% and 98.9% for A-R and EZN methods, respectively. The sensitivity of A-R staining method was 56.5% and that of EZN method 47.8%. Negative and positive predictive values were 95% and 81.2% for A-R, 84.6% and 94% for EZN, respectively. In conclusion, A-R staining method should be preferred in laboratories where work load is heavy, personnel is scarce but experienced personnel and necessary laboratory equipment is available. Specimens staining positive with this method should also be stained by EZN method for corroboration.

Keywords: Tuberculosis, diagnosis; acid-fast microscopy; staining method; Erlich-Ziehl-Neelsen; Auramine-Rhodamine.

Giriş

AAside dirençli boyama yöntemleri 100 yılı aşkın süredir kullanılıyor olmasına rağmen, tüberkülozun tanısında halen ilk tanıyı sağlayan en hızlı yöntemlerdir. Bu yöntemler mevcut laboratuvar testleri arasında basit, ucuz ve laboratuvar donanımı gerektirmemesi nedeni ile temel tanı testi olarak tüm laboratuvarlarda kullanılmaktadır. ARB basilin tanımlanmasında bu yöntemlerin özgüllüğü yüksek olmasına karşın, duyarlılıkları düşüktür (1). Mikroskopi testinini duyarlılığı hastalığın sıklığı ve şiddeti, örnek türü ve örnek kalitesi, örnekteki mikobakteri sayısı, yayma hazırlanış şekli (direkt veya yoğunlaştırılmış), santrifüjleme, boyama tekniği ve mikroskopik inceleme yöntemi gibi, bir çok faktöre bağlı olarak değişmektedir (1-2). Negatif sonuç için en az 100 (düşük gelirli ülkeler) ve tercihen 300 (sanayileşmiş ülkeler) immersiyan alanının taranması ön görülmektedir (1,3,4). Bu nedenle mikroskopi tekniği ile doğru tanımlama zaman alıcı ve zahmetlidir. Yalancı negatif sonuçlar duyarlılığı azaltmaktadır. Günümüzde mikobakteri laboaratuvarlarında karbol fuksin (Erlich Ziehl-Neelsen veya Kinyoun yöntemi) ve florokrom (auramine-rhodamine) boyama yöntemi olmak üzere iki çeşit aside dirençli boyama yöntemi kullanılmaktadır. Kinyounun soğuk boyama tekniği boya bileşiminde yüksek konsantrasyonda karbol fuksin kullanılan ve boyama sırasında ısıtma basamağı bulunmayan modifiye edilmiş bir EZN yöntemidir. Florokrom boyama yönteminin geniş alan tarama kapasitesi nedeni ile daha hızlı sürede tanımlama yapılabilir. Çalışmamızda akciğer kaynaklı ve akciğer dışı klinik örneklerde Auramine-Rhodamine (A-R) and Erlich-Ziehl-Neelsen EZN) boyama yöntemlerinin tüberküloz tanısındaki etkinliğinin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Bu çalışmada tüberküloz tanısı amacı ile laboratuvarımıza gönderilen toplam 216 (62 aklık mide sıvısı, 59 balgam, 57 idrar, 14 beyin omurilik sıvısı, 8 bronkoalveolar lavaj sıvısı, 8 plevra sıvısı, 3 biyopsi ve 2 semen sıvısı) akciğer kaynaklı ve akciğer değerlendirildi. Çalışmada pozitif kontrol olarak M.tuberculosis H37Rv suşu ve negatif kontrol olarak ATCC 3509 E.coli suşu kullanıldı. Klinik örnekler %3 NaOH-trisodium citrate- N-acetyl- L-cysteine (NACL) yöntemine göre dekontamine ve homojenize edildikten sonra, Löwenstein-Jensen besiyerine ekim yapıldı. Kültür sonucu için örnekler 6-8 hafta inkübe edildi. Sedimentten EZN ve A-R boyama için iki adet yayma preparat hazırlandı. Yaymalar havada kurutulduktan sonra, alevde yatlatılarak tespit edildi. Hazırlanan yaymalardan biri EZN,

diğeri A-R yöntemi ile boyandı (5). EZN yöntemi boyanan yaymalar ışık mikroskopunda 100X immersiyan objektifi ile incelendi. Negatif sonuç için 300 immersiyan alanı tarandı. Mavi zemin üzerinde kırmızı ile boyanmış basiller aside dirençli basil (ARB) olarak değerlendirildi. A-R yöntemi ile boyanan yaymalar floresan mikroskopta objektif ile değerlendirildi ve immersiyan objektifi ile uyumlu olarak eşit sayıda alan tarandı. Siyah zemin üzerinde parlak sarı-yeşil boyanmış basiller ARB basil olarak değerlendirildi. Çalışma sırasında bütün yaymalar birbirinden bağımsız iki araştırmacı tarafından ayrı ayrı değerlendirildi. Her iki araştırmacının test sonuçları birbirini ile karşılaştırıldığında fark gözlenmedi. Boyama yöntemlerinin duyarlılık ve özgüllük oranların hesaplanmasında kültür yöntemi referans olarak alındı. Test sonuçlarının duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif belirleyicilik değeri aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

Duyarlılık = Gerçek pozitif değer / Gerçek pozitif değer + Yalancı negatif değer

Özgüllük = Gerçek negatif değer / Gerçek negatif değer + Yalancı pozitif değer

Pozitif belirleyicilik değeri = Gerçek pozitif değer / Gerçek pozitif değer + Yalancı pozitif değer

Negatif belirleyicilik değeri = Gerçek negatif değer / Gerçek negatif değer + Yalancı negatif değer

Sonuç

Çalışmada 216 akciğer kaynaklı ve akciğer dışı klinik örnek (62 aklık mide sıvısı, 59 balgam, 57 idrar, 14 beyin omurilik sıvısı, 8 bronkoalveolar lavaj sıvısı, 8 plevra sıvısı, 3 biyopsi ve 2 semen sıvısı) değerlendirildi. 23 (%10.6) örnekte kültür pozitifliği saptandı. Kültür pozitif olan 23 örneğin 11(47.8%)'i EZN yöntemi ile pozitif (Tablo1). A-R boyama yöntemi ile kültür pozitif olan 23 örneğin 13(%56,5)'ü pozitif. Bu yöntem ile 10 (%43.5) örnekte negatif sonuç alındı (Tablo2).

Tablo 1. EZN boyama ve LJ kültür sonuçları

	Kültür Pozitif	Kültür Negatif	Toplam
EZN boyama Pozitif	11 (47,8%)	2(1%)	13 (6%)
EZN boyama Negatif	12 (52,2%)	191(98,9%)	203 (94%)
Toplam	23 (100%)	193 (100%)	216(100%)

Tablo 2. A-R boyama ve LJ kültür sonuçları

	Kültür Pozitif	Kültür Negatif	Toplam
A-R boyama Pozitif	13 (56,5%)	3(1,5%)	16 (7,5%)
A-R boyama Negatif	10(43,5%)	190(98,5%)	200 (92,5%)
Toplam	23 (100%)	193 (100%)	216(100%)

EZN ve A-R boyama yöntemlerinin test sonuçları birlikte değerlendirildiğinde duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif belirleyicilik değerleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. EZN ve A-R boyama yöntemlerinin duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif belirleyicilik değerleri

	EZN Boyama (%)	A-R Boyama (%)
Duyarlılık	%47.8	%56.5
Özgüllük	%98.9	%98.4
Pozitif Belirleyicilik Değeri	%94	%81.2
Negatif Belirleyicilik Değeri	%84.6	%95

Tartışma

Tüberküloz tüm dünyada özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık problemidir. Hastalığın kesin tanısı kültürde mikroorganizmanın üretilmesi ile konulmaktadır. Kültür yöntemi ile tanı 6-8 haftalık uzun bir inkübasyon dönemini gerektirdiğinden, klinik materyalden etkenin hızlı tanısı büyük önem taşımaktadır. Tüberkülozun tanısı, kontrol altına alınması ve tedavi takibinde mikroskopik tanı anahtar rolü oynamaktadır. Direkt mikroskopik tanı basit, hızlı, ucuz ve laboratuvar donanımı gerektirmemesi nedeni ile diğer tanı yöntemlerine kıyasla önemli avantajlar sağlamaktadır. Bu yöntemin tanı değeri kullanılan boyama tekniği, örnek işleme yöntemi ve mikroskopistin değerlendirme yeteneğine göre değişmektedir. Aynı zamanda kültür yöntemine göre duyarlılığı düşüktür (1-4,7,8). Direkt mikroskopik incelemelerde yaygın olarak kullanılan yöntem EZN boyamadır. Bu yöntem ile tanı için bir mikroskopistin en az 30 alan taraması gerekmektedir. Bu nedenle özellikle örneklerin işlenerek çalışıldığı laboratuvarlarda iş yükü artmakta ve zaman almaktadır (9-14). EZN boyama tekniğine alternatif olarak laboratuvarlarda kullanılan diğer yöntem A-R florokrom boyamadır. EZN yöntemi ile karşılaştırıldığında, A-R boyama yönteminin en önemli avantajı küçük bir alanda daha kolay, hızlı ve duyarlı inceleme yapılabilmesidir. Bu yöntem ayrıca daha büyük alanlarda kısa zamanda daha iyi kontrast sağlamakta ve daha az göz yorgunluğuna neden olmaktadır. Ancak bu yöntemin yalancı pozitiflik oranı, klinik materyal ve çevredeki spesifik olmayan faktörler nedeni ile daha yüksektir. Ayrıca bu yöntemle tedavi sırasında alınan antitüberküloz ilaçları nedeni ile morfolojik yapısını kaybetmiş ölü basiller ayırt edilememektedir. Bu nedenle kültür negatif yaymalarda yalancı pozitif sonuç alınabilmektedir (14-18). A-R yönteminin aside dirençli boyama yeteneğinin ısıya bağlı olarak değişmektedir. Mac Cartes ve ark. 37°C'de hazırladıkları yaymaların oda sıcaklığına göre ARB boyama yeteneğinin arttığını saptamışlardır (17). Peterson ve ark. direkt ve işlenmiş 208 kültür pozitif örneği değerlendirdikleri çalışmalarında duyarlılık oranını direkt mikroskopi için

%42(27/208) ve işlenmiş örneklerde %74 (154/208) olarak saptamışlardır.

Durupınar ve ark kültürü referans yöntem olarak 383 klinik örnek (balgam, idrar, aklık mide sıvısı, plevra sıvısı) ile yaptıkları çalışmalarında A-R ve EZN yöntemlerinin duyarlılık ve özgüllük oranlarını sırası ile; %97.3, %99.6 ve %73.6,%57.1 olarak bildirmişlerdir. Ve A-R boyama yönteminin rutin tanıda özellikle balgam örneklerinin değerlendirilmesinde uygun bir yöntem olduğu sonucuna varmışlardır. Laboratuvarımızda daha önce 311 balgam örneği ile yaptığımız değerlendirmede A-R ve EZN yöntemlerinin duyarlılık ve özgüllük oranını sırası ile; %88, %96 ve %74 ve %84 olarak saptandı. (19). Öztürkeri ve arkadaşları, 208 balgam örneğinde A-R ve EZN boyama yöntemlerinin duyarlılık ve özgüllük oranlarını sırası ile %72.3,%49 ve %88.8,%100 olarak bildirmişlerdir (20). Sunulan çalışmamızda akciğer kaynaklı ve akciğer dışı klinik örneklerde A-R ve EZN yöntemlerinin özgüllüğünü sırası ile %98.4 ve %98.9, duyarlılığını %56.5 ve %47.8 belirlendi. Bu yöntemlerin negatif ve pozitif belirleyicilik değerleri A-R yöntemi için %95, %81.2 ve EZN yöntemi için %84.6,%94 olarak bulundu. Bu çalışmadaki test sonuçlarımızı daha önceki çalışmamız ile karşılaştırdığımızda iki çalışma arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi. Ancak A-R yönteminin duyarlılık ve özgüllüğünde hafif bir artış olduğu gözlemlendi. Bu farklılığın örnek çeşitliliğinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Sonuç olarak, aside dirençli boyama yöntemleri tüberkülozun kesin tanısında tek başına kullanımı uygun değildir. Test sonuçlarının mutlaka kültür yöntemi ile doğrulanması gerekmektedir. A-R boyama yöntemi günlük iş yükü fazla ve yeterli personel bulunmayan laboratuvarlarda kullanılabilir ancak deneyimli personel ve ekipman gerektirmektedir. Bu yöntemle pozitiflik saptanan örnekler mutlaka EZN boyama yöntemi ile doğrulanmalıdır.

Kaynaklar

- Somaskövi A, Hotaling JE, Fitzgerald, M. Lessons from a proficiency testing event for acid-fast microscopy. Chest. 2001; 120: 250-257.
- Rickman TW, Moyer NP. Increased sensitivity of acid-fast smears. Increased sensitivity of acid-fast smears. J Clin Microbiol. 1980; 11: 618-620.
- World Health Organization. Laboratory services in tuberculosis control. Part 2. Microscopy. Geneva, 1998.
- Ebersole LL. Acid-fast staining procedures. In: Iseberg HD (eds.). Clinical microbiology procedures handbook. American Society for Microbiology, Washington, DC. 1992: p. 3.5.1-3.5.11.
- Smithwick RW. Acid-fast staining. In: Laboratory manual for acid-fast microscopy, Second edition, Public Health Service Center for Disease Control. Atlanta, USA. 1976: 7-13.

6. Salfinger M, Pfyffer GE. The new diagnostic mycobacteriology laboratory. Eur J Clin Microbiol Dis.1994; 11: 961-979.
- 7.Tenover FC, Crawford JT, Heubner LJ. The resurgence of tuberculosis: is your laboratory ready? J Clin Microbiol.1993; 35: 767-770.
- 8.Andersen AB. Polymerase Chain Reaction For Detection Of Mycobacterium tuberculosis in Sputum. Eur. J. Clin Microbiol. Infec.Dis, 1993; 12 : 921-922.
9. Barış İ. Tüberkülozün hızlı tanısında geliştirilen yeni yöntemler ve bunların gelişmekte olan ülkelerde uygulanımı. In Kocabaş A, et al. (Eds.), Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü. Çukurova Üniversitesi Basımevi, Adana. 1991: 233-236.
- 10.Keleşoğlu N. Tüberküloz Tanısında Bakteriyolojik Yöntemler. In Kocabaş A, et al.(Eds.), Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü. Çukurova Üniversitesi Basımevi, Adana. 1991: 211-219.
- 11.Koneman EW, Alen SD, Jonda WM, Schreeckenberger PC, Winn VC. Mycobacteria. In: Diagnostic Microbiology, 4th Ed. Lippincott Company, Philadelphia. 1992:703-755.
- 12.Roberts GD, Koneman EW, Kim YK. Mycobacterium In: Manual Of Clinical Microbiology. Ballows A, Hausler WS, Hermann KL, Isenberg HD, Shadomy HS. 5th Ed. Washington DC, USA Pres.1991: 304-311.
13. Murray PR, Elmore C, Krogstad DJ. The Acid Fast Stain: A Specific and Predictive Test For Mycobacterial Disease. Ann Intern Med. 1980; 4: 512-513.
14. Durupınar B, Birinci A, Günaydın M, Saniç A. Tüberküloz Tanısında Auramine-Rhodamine Boyama Yönteminin Güvenirliliği. Mikrobiyol Bült. 1997; 31: 369-374.
15. Pfaller MA. Application Of New Technology To The Detection, Identification And Antimicrobial Susceptibility Testing Of Mycobacteria. Clin.Mic. Inf. Dis.1989; 3: 329-337.
16. Daniel MT. Rapid Diagnosis Of Tuberculosis: Laboratory Techniques Applicable In Developing Countries, Rev.Inf.Dis. 1989; 2: 471-477.
17. Mc Carter YS, Robinson A. Detection of acid-fast bacilli in concentrated specimen smears with rhodamine-auramine at room temperature and at 37 degrees C. J Clin Microbiol. 1994; 32: 2487-9.
18. Peterson EM, Nakasone A, Platon-DeLeon JM. Comparison of direct and concentrated acid-fast smears to identify specimens culture positive for Mycobacterium spp. J Clin Microbiol. 1999; 37: 3564-8.
19. Tarhan G, Ordu L, Gümürlü F ve ark. Tüberküloz tanısında auramine-rhodamine boyama yönteminin Ehrlich-Ziehl-Neelsen boyama yöntemi ile karşılaştırılması. Mikrobiyol Bült. 2003; 37:131-136.
20. Öztürkeri H, Demir MA, Ballı S ve ark. Tüberküloz tanısında farklı boyama yöntemlerinin karşılaştırılması. Mikrobiyol Bült,1997; 31: 231-236.

Sorumlu Yazar: Doç. Dr. Gülnur TARHAN
Ahi Evran Üniversitesi, Kırşehir- TÜRKİYE
Tel: 0 (386) 211 4812
E-mail: gulnur.tarhan@yahoo.com

Orjinal Araştırma

1995-2005 Yılları Arasında Türkiye Ulusal Zehir Danışma Merkezine Yapılan Antidepresan İlaç Zehirlenmelerine Bağlı Başvuruların Değerlendirilmesi

Evaluation of the antidepressant poisoning cases which were consulted to National Poison Information Center (PIC) during between 1995-2005.

Selçuk YAKIŞTIRAN, Didem İKİNCİOĞULLARI, Emel TÜRKBEY, Nurhan ÖZCAN, A. Arzu SAYIN, Cansın ARDA, Ebru TEMEL GÜRSEL, Günseli Tuba KABAKÇI, Naci ÖZER, Nuşin HARMANCI, Nüvit GÖNÜL, Seyfullah DAĞISTANLI, Bedriye KİTİZ, Gülşen KILINÇ, Deniz TÜRKÖĞLU, Nur ERGİN, Yıldırım CESARETLİ, Derya MÜFTÜOĞLU, Fatma YOLCU, Ülkü ÇINAR, Sultan TUNCAY, Nilgün OTO GEÇİM,

T.C. Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Ulusal Zehir Danışma Merkezi, Ankara-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 14.02.2011

Kabul Tarihi:23.02.2011

Özet

Amaç:1995-2005 yılları arasında T.C. Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Ulusal Zehir Danışma Merkezi'ne (UZEM) başvuran antidepresan ilaçlara bağlı zehirlenme vakalarının değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: Araştırmamızda, incelenen başvurularda antidepresan ilaçlara bağlı zehirlenme vakaları toplam sayı, maruz kalınan antidepresan ilaç tipi, açısından geriye dönük olarak değerlendirildi.

Bulgular: Bu çalışmada, Ulusal Zehir Danışma Merkezi'ne antidepresan ilaçlar ile ilişkili olarak bildirilen zehirlenme vakaları geriye dönük olarak 1995-2005 yılları arasında vaka kayıtları incelenerek değerlendirilmiştir.

1995-2005 yılları arasında sırası ile (10.011, 11.005, 11.266, 9113, 9475, 18.841, 17.196, 15.277, 13.387, 13.911, 14.879) kişi toplam 144.361 vaka başvurusu yapılmıştır. İncelenen başvurular toplam sayı, maruz kalınan antidepresan ilaç tipi, açısından değerlendirilmiştir.

1995-2005 yılları arasında UZEM'e ortalama toplam 13.123 (Türkiye nüfusuna oranı % 0,02) zehirlenme vakası danışılmıştır. 1995-2005 yılları arasında sırası ile (6925, 7439, 7993, 6592, 6641, 12253, 12644, 10937, 10059, 10119, 11299) kişi toplam 102.901 vaka farmasötik ilaçlara bağlı zehirlenme başvurusu yapılmıştır (toplam zehirlenme içindeki oranı % 71,28). Antidepresan ilaçlara bağlı vakaların sayısı 1995-2005 yılları arasında sırası ile (1069, 1145, 1294, 1226, 1148, 2319, 2357, 2189, 2162, 2175, 2071) kişi toplam 19.155 kişidir (toplam zehirlenme vakalarına göre oranı % 13,2, farmasötik ilaçlara bağlı zehirlenme vakalarına göre oranı % 18,6).

Maruz kalınan antidepresan ilaç tiplerine göre; amitriptilin %41,5; opipramol %13,07; sertralin %6,66; imipramine % 5,32; fluoxetine %5,12; moclobemide %5,06 oranları ile zehirlenmeye neden olan ilk beş ilaç grubunu oluşturmaktadır. İlk sırada (%41,5) oranı ile yer alan amitriptilin tek başına özel önlem alınmasını gerektirmektedir.

Sonuç: Antidepresan ilaçlara bağlı zehirlenmeler her zaman Merkezimize yapılan başvurular arasında çok yüksek oranlara sahip olmuştur. Ayrıca tüm terapötik ilaçlara bağlı zehirlenmeler içinde antidepresan ilaçlara bağlı zehirlenmelerde intihar girişimlerinin oranının belirgin olarak yüksek olduğu dikkati çekmiştir. Bu oran toksikovijilans açısından önemli ve antidepresanların intihar eğilimini artırıp arttırmadıkları konusunun araştırılmaya değer olduğu düşündürmüştür. Bu nedenle bu başvuruların incelenmesi ve değerlendirilmesinin toplum sağlığı açısından önemli olduğuna karar verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Antidepresan ilaç zehirlenmeleri; Amitriptilin; Ulusal Zehir Danışma Merkezi; (UZEM).

Abstract

Aim: The aim of this study is to evaluate the antidepressant poisoning cases which were consulted to National Poison Information Center (PIC) during between 1995-2005.

Material and Methods: In our study we evaluated the antidepressant drug poisoning cases according to the total case number, the type of the drug, and application center retrospectively.

Findings: In this study the antidepressant drug poisoning cases at between 1995-2005 were evaluated retrospectively. Between 1995-2005, 19.155 antidepressant cases were consulted to Poison Information Center. The antidepressant drug poisoning cases were evaluated according to the total case number, age, gender, the type of the drug, the cause of the exposure and application center.

between 1995-2005 total 144.361 cases (0.02% of total population of Turkey) were consulted to PIC. 102,901 cases were caused by pharmaceuticals (% of total calls). The number of calls of antidepressant drug poisoning cases were 19.155 (13,2% of total calls).

The distribution of antidepressant drugs according to the type is; amitriptilin %41,5; opipramol %13,07; sertralin %6,66; imipramine % 5,32; fluoxetine %5,12; moclobemide %5,06 were evaluated.

Result: The number of calls of antidepressant drug poisoning cases are always high among the inquiries of PIC. The ratio of the suicidal attempts by antidepressant drugs are significantly high among the therapeutic drugs. This high ratio is important for the toxicovigilance and we think it is meaningful to evaluate the relation between the antidepressant drugs and suicidal attempts.

Keywords: Antidepresan Poisoning; Amitriptilin; National Poison Information Center (PIC).

Ayon bilgilerine göre antidepresanlar; (agorafobi ile birlikte veya agorafobi olmaksızın panik bozukluğu semptomlarının tedavisi ve relapsın önlenmesi; panik ataklar; anksiyete ile birlikte olan veya olmayan muhtelif tipte depresyonlar (endojen, endojen ve geç yaşta başlayan (involyusyonel) envolusyonel, organik, nörotik, psikoreaktif, atipik sekonder vs.); yorgunluğa bağlı depresyon, somatojen depresyon, majör depresyon tedavisi ve relaps / reküransların önlenmesi ile depresif belirtilerin tedavisinde; kronik alkolizme eşlik eden depresyonlarda dahil; anksiyete; genel anksiyete bozukluğu; yaygın anksiyete bozukluğu tedavisinde; huzursuzluk; diyabetik periferik nöropatik ağrı; emosyonel affektif bozuklukları; organik beyin sendromları; enurezis nokturna; fobiler; sosyal fobinin (sosyal anksiyete bozukluğu); gece korkusu; gerilim; kardiyovasküler, mide-bağırsak, solunum sistemi, ürogenital sistem, deri hastalıkları ve menopoz ve beyin ile ilgili kronik hastalıklarda sekonder olarak meydana gelen ruhsal rahatsızlıklar; kişilik bozuklukları; konsantrasyon zayıflığı; kronik ağrılı durumlar; narkolepsiye eşlik eden katapleksi; obsesif kompulsif bozukluk semptomlarının tedavisi ve relapsın önlenmesi; premenstrüel disforik bozukluk tedavisinde; sosyal anksiyete bozukluğu / sosyal fobi tedavisinde; psikosomatik hastalıklar; travma sonrası stres bozukluğu) tedavisinde yaygın olarak kullanılırlar (1). Aslında kanunen reçetesiz satılması yasak olmasına rağmen, vatandaşlar, reçete olmadan eczaneye gidip bu tip ilaçları satın ala-

bilmektedirler (2).

Trisiklik antidepresan ilaçlarla oluşan zehirlenmeler hem morbidite hem de mortalite açısından büyük risk taşımaktadır (3). Bu ciddi zehirlenme etkenleri ile oluşan maruziyetlere bağlı başvurular Zehir Danışma Merkezi'ne yapılan başvurular arasında önemli bir orana sahiptir.

Amerika Zehir Danışma Merkezleri Birliği (American Association of Poison Control Centers; AAPCC) 2005 yılı raporuna göre; Amerika Birleşik Devletleri toplam nüfusu 296.400.000 kişidir 2005 yılında toplam zehirlenme oranı 2,424,180 kişi (% 8,2), ölüm ile sonuçlanma oranı 1,261 kişi (% 0,052), antidepresan ilaçlarla zehirlenme oranı 98,193 kişi (% 4,1), ölüm oranı ise 340 kişi (% 0,34)'tür, 2005 yılında 6 yaş altı toplam zehirlenme oranı 1.233,695 kişi (% 50,9), 6 yaş altı antidepresan ilaçlarla zehirlenme oranı ise sadece 13.804 kişidir (% 1,1) (3).

Ülkemizde'de Ulusal Zehir Danışma Merkezi (UZEM) 2008 Çalışma Raporuna göre 77.788 vaka, tespit edilebilen 109.715 değişik ajanla zehirlenmişlerdir. 2008 yılı UZEM vaka başvurularının ajanlara göre dağılımında ilk sırayı insan sağlığı için kullanılan ürünler almaktadır (% 69,74). Kayıtlar hedef organ sistemine göre incelendiğinde, zehirlenmeye neden olan ilaçlar arasında ilk sırada sinir sistemi ilaçları ile zehirlenme oranı 33.842 kişi (% 39,54), ikinci sırada ise kas iskelet sistemi ilaçları 11.601 kişi (%13,56) diğerleri sırasıyla Sindirim sistemi ve metabolizma ilaçları 10.550 kişi (%12,33) Solunum sistemi ilaçları 8.390

kişi (%9,81) Sistemik kullanılan antiinfektifler 6.282 kişi (%7,34) olarak tespit edilmiştir. Etkin madde bazında incelendiğinde en çok zehirlenme etkeni olan ilaçlar arasında ilk sırada parasetamol (asetaminofen) etkin maddesini içeren ilaçların olduğu anlaşılmıştır (%6,78), kombine üst solunum yolu ilaçları ve amitriptilin ise parasetamolü takiben en sık karşılaştığımız etkin maddelerdir (4).

Ülkemizde Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Zehir Danışma Merkezi (DEÜTF ZDM)'ne 1993-1995 yılları arasında bildirilen antidepresan ilaçlar ile zehirlenmelerin oranı (%11,2)'dir (5).

Türkiye'de antidepresan ilaçlarla zehirlenmelerin demografik özellikleri ile ilgili kısıtlı sayıda bilgi bulunmaktadır. Genelde antidepresan ilaç zehirlenmelerinin demografik özelliklerinin araştırıldığı çalışmalar acil servis başvurularının geriye dönük değerlendirilmesi şeklindedir.

Çalışmamızın amacı, Ulusal Zehir Danışma Merkezi (UZEM) 1995-2005 yılları arasında ait verilere göre antidepresan ilaçlarla zehirlenmelerin demografik özellikleri, toplam sayı, maruz kalınan antidepresan ilaç tipi, açısından değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem

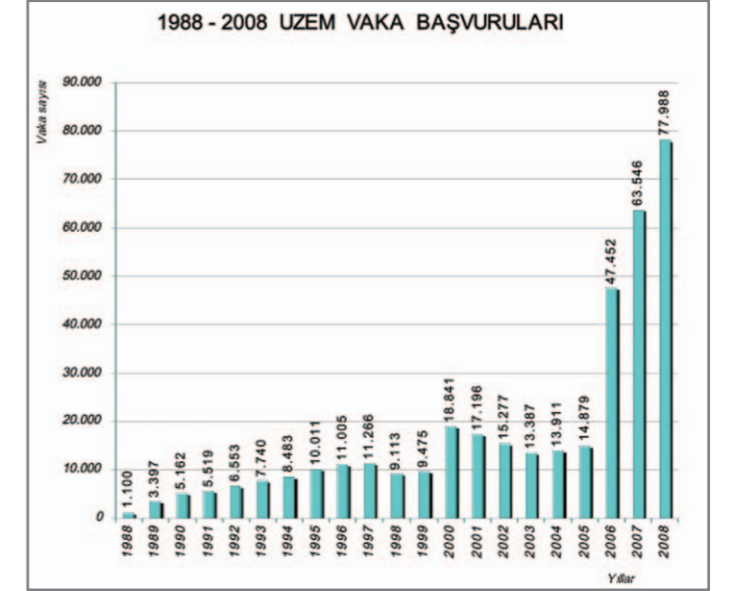
Ulusal Zehir Danışma Merkezi'nin (UZEM) 2006 yılına ait telefonla yapılan başvuru kayıtları geriye dönüşlü olarak incelenmiş ve değerlendirilmiştir.

1995-2005 yılları arasında sırası ile (10.011, 11.005, 11.266, 9113, 9475, 18.841, 17.196, 15.277, 13.387, 13.911, 14.879) kişi toplam 144.361 vaka başvurusu yapılmıştır. Bu başvurular arasında terapotik ilaçlara maruz kalma durumu ilk sıradadır. İncelenen başvurularda antidepresanlara bağlı zehirlenme vakaları toplam sayı, maruz kalınan antidepresan ilaç tipi, açısından değerlendirilmiştir.

Bulgular

1988-2008 yıllarına ait Ulusal Zehir Danışma Merkezi (UZEM) başvuru sayıları şekil 1'de yer almaktadır (4). 1988 yılında 1.100 vaka kaydı ile başlayan çalışma 1989-1992 yılları arasında ortalama 3.397-6.553 kişi 1993-1999 yıllarında 7.740-11.266 kişi 2000-2004 yılları arasında ise 13.387-18.841 kişi arasında seyretmiştir. Türkiye nüfusu 1997'de 62.865.574 kişi, 2000'de 67.803.927 kişi 2007'de 70.586.256 kişidir. 1995-2005 yılları arasında UZEM'e ortalama toplam 13.123 (Türkiye nüfusuna oranı % 0,02) zehirlenme vakası danışılmıştır.

Şekil 1: Ulusal Zehir Danışma Merkezi'ne vaka başvuru sayıları, 1988- 2008.



1988-2008 yıllarına ait aynı dönemdeki Amerika Zehir Danışma Merkezleri Birliği (American Association of Poison Control Centers; AAPCC) başvuru sayıları Amerika Birleşik Devletleri nüfusa göre zehirlenme oranları (% 8,7-9,7) arasında hemen hemen sabit olarak seyretmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Amerika Zehir Danışma Merkezleri Birliği (AAPCC) 2005 yılı raporu; Yıllara göre vaka başvuru sayıları (tablo 1-A)

Yıl	Katılımcı Zehir Danışma Sayısı	Nüfus sayısı	Zehirlenme sayısı	Yüzde
1988	64	155,7	1,368,748	8,8
1989	70	182,4	1,581,540	8,7
1990	72	191,7	1,713,462	8,9
1991	73	200,7	1,837,939	9,2
1992	68	196,7	1,864,188	9,5
1993	64	181,3	1,751,476	9,7
1994	65	215,9	1,926,438	8,9
1995	67	218,5	2,023,089	9,3
1996	67	232,3	2,155,952	9,3
1997	66	250,1	2,192,088	8,8
1998	65	257,5	2,241,082	8,7
1999	64	260,9	2,201,156	8,4
2000	63	270,6	2,168,248	8
2001	64	281,3	2,267,979	8,1
2002	64	291,6	2,380,028	8,2
2003	64	294,7	2,395,582	8,1
2004	62	293,7	2,438,643	8,3
2005	61	296,4	2,424,180	8,2

1995-2005 yılları arasında sırası ile (10.011, 11.005, 11.266, 9113, 9475, 18.841, 17.196, 15.277, 13.387, 13.911, 14.879) kişi toplam 144.361 vaka başvurusu yapılmıştır. İncelenen başvurular toplam sayı, maruz kalınan antidepresan ilaç tipi, açısından değerlendirilmiştir.

1995-2005 yılları arasında UZEM'e ortalama toplam

13.123 (Türkiye nüfusuna oranı % 0,02) zehirlenme vaka-sı danışılmıştır. 1995-2005 yılları arasında sırası ile (6925, 7439, 7993, 6592, 6641, 12253, 12644, 10937, 10059, 10119, 11299) kişi toplam 102.901 vaka farmasötik ilaçlara bağlı zehirlenme başvurusu yapılmıştır (toplam zehirlenme içindeki oranı % 71,28). (Tablo 2).

Tablo 2. 1995-2005 yılları arasında UZEM'e Ulusal Zehir Merkezine yapılan başvuru sayıları

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	toplam	ortalama
toplam vaka sayısı	10011	11005	11266	9113	9475	18841	17196	15277	13387	13911	14879	144361	13123
ilaç vaka sayısı	6925	7439	7993	6592	6641	12253	12644	10937	10059	10119	11299	102901	9354
% oran	69,17	67,60	70,95	72,34	70,09	65,03	73,53	71,59	75,14	72,74	75,94	71,28	71,28

Antidepresan ilaçlara bağlı vakaların sayısı 1995-2005 yılları arasında sırası ile (1069, 1145, 1294, 1226, 1148, 2319, 2357, 2189, 2162, 2175, 2071) kişi toplam 19.155 kişidir (toplam zehirlenme vakalarına göre oranı % 13,2, farmasötik ilaçlara bağlı zehirlenme vakalarına göre oranı % 18,6).

Maruz kalınan antidepresan ilaç tiplerine göre; amitriptilin %41,5; opipramol %13,07; sertralin %6,66; imipramine % 5,32; fluoxetine %5,12; moclobemide %5,06 oranları ile zehirlenmeye neden olan ilk beş ilaç grubunu oluşturmaktadır. İlk sırada (%41,5) oranı ile yer alan amitriptilin tek başına özel önlem alınmasını gerektirmektedir. (Tablo 3).

Tablo 3. 1995-2005 yılları arasında UZEM'e antidepresan ilaçlarla yapılan başvurularda maruz kalınan antidepresan ilaç tipi % oranları. (*Çoklu antidepresan ilaç alan ve bilinmeyen antidepresan ilaç alan hastalar gruba dahil edilmemiştir)

yüzde	etken madde	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	toplam
%0,07	amineptine	3		1	9	1							14
%41,5	amitriptyline	492	485	555	533	466	851	829	836	787	857	918	7609
%3,25	clomipramine	46	43	52	47	36	74	69	73	56	55	45	596
%5,32	imipramine	80	85	86	55	69	114	116	108	90	96	77	976
%13,7	opipramol 250	275	260	245	185	361	328	197	192	166	52	2511	
%1,30	tianeptine	1	10		10	41	52	31	29	28	37	239	
%3,66	citalopram			1		4	30	47	87	139	127	237	672
%5,12	fluoxetine 11	23	44	59	54	159	154	117	108	115	95	939	
%2,78	fluvoxamine	23	27	36	33	43	68	76	55	54	60	35	510
%2,63	paroxetine2	9	16	12	19	67	72	59	86	83	58	483	
%6,66	sertraline 16	11	47	31	53	124	155	180	173	213	219	1222	
%1,28	maprotiline	26	30	22	25	17	28	30	30	15	12		235
%1,96	mirtazapine			1		12	45	58	68	84	93		361
%4,62	mianserin 59	83	85	66	71	112	99	74	85	49	65	848	
%0,09	nefazodone					2		9	1	4	1		17
%0,99	trazodone 6	9	16	16	13	20	19	26	21	14	22	182	
%2,67	venlafaxine		1	10	22	32	62	60	79	76	67	81	490
%5,06	moclobemide	27	34	27	39	34	79	67	55	28	21	11	422
		1041	1116	1269	1192	1121	2235	2240	2076	2027	2057	1952	18326
	bilinmeyen	4	3		2	1	12	7	1	1	4	19	54
	çoklu	24	26	25	32	26	72	110	112	134	114	100	775
	toplam vaka	1069	1145	1294	1226	1148	2319	2357	2189	2162	2175	2071	19155

Tartışma

Ülkemizde antidepresan ilaçlarla zehirlenme (% 13,2), (farmasötik ilaçlara bağlı zehirlenme içindeki oranı % 18,6) gibi anlamlı bir orana sahiptir. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisi'ne başvuran 1098 zehirlenme olgusunun (% 32)'sinin antidepresanlarla zehirlenmeler olduğu bildirilmiştir (8). Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Zehir Danışma Merkezi (DEÜTF ZDM)'ne 1993-1995 yılları arasında bildirilen antidepresan ilaçlar ile zehirlenmelerin oranı (% 11,2)'dir (6). Bu oran Amerika Zehir Danışma Merkezleri Birliği tarafından bildirilen (%4,1)'lik antidepresan ilaç zehirlenmesi oranından oldukça yüksektir. Bu oranın yüksek olması, ülkemizde antidepresan ilaçların eczanelerden reçetesiz olarak kolaylıkla alınabilmesi ile açıklanabilir. Antidepresan ilaçların son yıllarda gittikçe daha fazla reçetelenmesi, ilaçların çoğunun maliyetlerinin çok düşük olması ile erişkin yaş grubunda intihar oranlarını açıklanabilir.

Majör depresyon intihar eğilimini de içinde barındıran bir hastalık olduğu için antidepresanlar ile intihar vakaları arasındaki ilişkinin mutlak araştırılması gereken bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Zehirlenmeler önlenabilir ölüm nedenlerinden biri olduğundan, özellikle yüksek dozda alımlarda ölümle sonuçlanabilen ve/veya ciddi zehirlenmelere neden olabilen antidepresan zehirlenmelerinin yönetiminin bilinmesi önemlidir (3).

Amerika Zehir Danışma Merkezleri Birliği (APCC) 2005 yılı çalışma raporuna göre (3); 2005 yılı toplam zehirlenmelere bağlı ölüm sayısı: 1,261 kişidir bunlar içerisinde antidepresanlar 98,193 kişi (% 4,1) 340 ölüm (% 0,34) etken madde bazında ölüm sıklığı incelendiğinde, sırası ile Amitriptyline'den 6,788 kişi 48 ölüm, Nortriptyline 1,096 kişi 20 ölüm, diğer cyclic antidepressant 1,11 kişi 17 ölüm, SSRI 48,279 kişi 118 ölüm, Trazodone 12,133 kişi 22 ölüm, Diğerleri 20,678 kişi 91 ölüm gerçekleşmiştir (tablo 4).

Tablo 4. Amerika Zehir Danışma Merkezleri Birliği 2005 yılı raporu Antidepresan Vaka Başvuru Sayıları ve Ölüm oranları,

Antidepresanlar	Kişi sayısı	Ölüm sayısı	% oran
Amitriptyline	6,788	48	%0,7
Desipramine	159	4	%2,5
Doxepin	1,173	8	%0,68
Imipramine	662	3	%0,45
Nortriptyline	1,096	20	%1,82
Diğer sıklık antidepresanlar	1,110	17	%1,53
MAO inhibitör	275	2	%0,72
SSRI	48,279	118	%0,24
Trazodone	12,133	22	%0,18
Diğer	20,678	91	%0,44
Toplam	98,193 (% 4,1)	340 (% 0,34)	

Özellikle Amerika Zehir Danışma Merkezleri Birliği 2005 yılı raporunda yer alan Antidepresan tipine bağlı vaka başvuru sayıları ve ölüm oranları incelendiğinde ortaya çıkan daha riskli antidepresan tiplerinin bilinmesi ve reçetelendirmede daha az riskli gruplara yönlendirilmesi önleyici tedbir olarak değerlendirilebilir.

Antidepresan ilaçların yüksek dozda alınmalarına bağlı klinik; parametreler özet olarak a) kardiyovasküler etkiler; EKG düzensizlikleri, PR intervalinde uzama, QRS genişlemesi, QT uzaması, EKG'de 40 milli/sn sağa kayması, disritmiler, sinus taşikardisi, AV blok, torsades de pointes, ventriküler taşikardi ve fibrilasyon, hipotansiyon b) nörolojik etkiler; letarji, desoriyantasyon, ataksi, konfüzyon,

deliryum, koma konvülsiyon c) diğer etkiler; antikolinergik etkiler; midriazis, taşikardi, üriner retansiyon, gastrointestinal motilitede azalma olarak değerlendirilebilir (9).

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2001 yılı raporuna göre intihar ve benzeri durumlara bağlı ölümler (% 1,5)'luk oranı ile en sık 10 neden içerisinde yer almaktadır (9). Türkiye'de Yıllara Göre Ölüm Nedenleri (1999-2003) incelendiğinde intihar ve benzeri durumlara bağlı 2000 yılında 1.574 kişi % 0,9 2003 yılında 1.863 kişi % 1 olarak belirlenmiştir (11).

Bu oranların toksikovijilans açısından önemi ve bu vakaların epidemiyolojik değerlendirmesinin konuya katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

Sonuç

1995-2005 yılları arasında sırası ile (10.011, 11.005, 11.266, 9113, 9475, 18.841, 17.196, 15.277, 13.387, 13.911, 14.879) kişi toplam 144.361 vaka başvurusu yapılmıştır. İncelenen başvurular toplam sayı, maruz kalınan antidepressan ilaç tipi, açısından değerlendirilmiştir.

1995-2005 yılları arasında UZEM'e ortalama toplam 13.123 (Türkiye nüfusuna oranı % 0,02) zehirlenme vakası danışılmıştır. 1995-2005 yılları arasında sırası ile (6925, 7439, 7993, 6592, 6641, 12253, 12644, 10937, 10059, 10119, 11299) kişi toplam 102.901 vaka farmasötik ilaçlara bağlı zehirlenme başvurusu yapılmıştır (toplam zehirlenme içindeki oranı % 71,28). Antidepressan ilaçlara bağlı vakaların sayısı 1995-2005 yılları arasında sırası ile (1069, 1145, 1294, 1226, 1148, 2319, 2357, 2189, 2162, 2175, 2071) kişi toplam 19.155 kişidir (toplam zehirlenme vakalarına göre oranı % 13,2, farmasötik ilaçlara bağlı zehirlenme vakalarına göre oranı % 18,6).

Maruz kalınan antidepressan ilaç tiplerine göre; amitriptilin %41,5; opipramol %13,07; sertralin %6,66; imipramine % 5,32; fluoxetine %5,12; moclobemide %5,06 oranları ile zehirlenmeye neden olan ilk beş ilaç grubunu oluşturmaktadır. İlk sırada (%41,5) oranı ile yer alan amitriptilin tek başına özel önlem alınmasını gerektirmektedir.

Çeşitli etkenlerle oluşan zehirlenmeler arasında terapötik ilaçlara maruziyet ilk sıradadır. Terapötik ilaçlar arasında antidepressanların önemli yer tuttuğu gözlenmiştir. Antidepressan ilaçlara bağlı zehirlenmeler her zaman Merkezimize yapılan başvurular arasında çok yüksek oranlara sahip olmuştur. Tüm terapötik ilaçlara bağlı zehirlenmeler içinde anlamlı bir orana sahip olan antidepressan ilaçlara bağlı zehirlenmelerde intihar girişimlerinin oranının belirgin olarak yüksek olduğu dikkati çekmiştir. Bu oran toksikovijilans açısından önemlidir ve bu vakaların epidemiyolojik değerlendirmesinin konuya katkı sağlayacağı düşünülmüştür. Trisiklik antidepressanlar arasında en sık amitriptilin zehirlenmeye neden olmaktadır. Bu husus ile amitriptilin ayrıca tek başına özel önlem alınması gerektirmektedir. Özellikle de çok ucuz olan amitriptilin içeren ilaçların eczanelerde reçetesiz olarak satılmasında daha çok özenin gösterilmesi önemli bir engelleyici faktör olabilecektir.

İlaçların çocukların kolayca ulaşabileceği yerlerde bulunması, özellikle de amitriptilin draje şeklinde olup çocuklar tarafından şeker sanılarak yenmesi, bu yaş grubunda amitriptilin ile olan zehirlenmelerin artmasının nedeni olabilir. İlaçların çocukların ulaşamayacakları yerde saklanması ve kolay açılmayan güvenli kapak uygulaması alınabilecek önlemler arasındadır.

Telefonla danışılan tüm zehirlenme olgularının sonuçlarına ulaşamaması da çalışmamızın bir kısıtlayıcı tarafıdır.

Zehirlenmeler önlenemez ölüm nedenlerinden biri olduğundan, özellikle yüksek dozda alımlarda ölümlerle sonuçlanabilen ve/veya ciddi zehirlenmelere neden olabilen antidepressan zehirlenmelerinin yönetiminin bilinmesi önemlidir. Ayrıca majör depresyon intihar eğilimini de içinde barındıran bir hastalık olduğu için antidepressanlar ile intihar vakaları arasındaki ilişkinin mutlak araştırılması gereken bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Kaynaklar

1. <http://www.ilacabak.com/prosp>. Prospektüs bilgileri. İnternet'ten 19 Ekim 2010'de elde edilmiştir. <http://www.ilacabak.com/prosp>
2. Reçetesiz antibiyotik satan eczanelere ağır ceza geliyor. İlaç Eczacılık Genel Müdürü Mahmut Tokaç, İnternet'ten 19 Ekim 2010'de elde edilmiştir. 2006-07-22 Zaman <http://www.zaman.com.tr>
3. Lai M, Klein-Schwartz W, Rodgers GC, Abrams JY, Haber DA, Bronstein AC, Wruk KM. 2005 Annual report of the American Association of Poison Control Center's National Poisoning and Exposure Database. Clin Tox 2006; 44: 803- 932.
4. Nurhan Özcan, Didem İkinçioğulları, 2008 UZEM personeli Ulusal Zehir Danışma Merkezi 2008 Yılı Çalışma Raporu Özeti; Sayfalar 29 – 58; Türk Hij. Den. Biyol. Derg. 2009; 66(3) Ek 3 (Düzeltilme; Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi 2010; 67 (1): 1-12)
5. Kalkan S, Tuncok Y, Güven H. İlaç ve Zehir Danışma Merkezine bildirilen olgular. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 1998; 12(3): 275-283.
6. Akkas M, Coskun F, Ulu N, Sivri B. An epidemiological evaluation of 1098 acute poisoning cases from Turkey. Vet Hum Toxicol. 2004; 46 (4): 213-5.
7. MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 146 expires 12/2010
8. DSÖ Sağlık İstatistikleri Raporu; According to the World Health Organization 's World Health Report, these 15 causes of death make up about 58 percent of all deaths. İnternet'ten 20 Ekim 2010'de elde edilmiştir. <http://ucatlas.ucsc.edu/cause.php>

Sorumlu Yazar: Toks. Dr. Selçuk YAKIŞTIRAN
T.C. Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Ulusal Zehir Danışma Merkezi, Ankara
Tel: 458 23 16
E-mal: yakistiran@yahoo.com

Derleme

Tıbbi Laboratuvarlarda Standardizasyon-Harmonizasyon İzlenebilirlik

Standardization, Harmonization and Traceability of the Medical Laboratory

Doğan YÜCEL, Mehmet ŞENEŞ

S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Bölümü, Ankara-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 14.02.2010

Kabul Tarihi: 23.02.2011

Özet

Bugün tıbbi laboratuvarlarda aynı hasta örneğinde farklı analitik yöntemlerle yapılan analizlerde farklı sonuçlar alınabilmektedir. Hasta güvenliği açısından analiz sonuçlarının benzer olması gerekir. Bu amaçla tüm dünyada standardizasyon, harmonizasyon ve izlenebilirlik çalışmaları başlatılmıştır. Bu hedef için referans sistemlerin geliştirilmesi şarttır. Referans sistemlerin ana bileşenleri referans ölçüm yöntemleri, referans materyaller ve referans laboratuvarlar ağıdır. Bu kapsamda rutin ölçüm yöntemleri referans yöntemlere göre izlenebilir olmalıdır. Standardizasyon, harmonizasyon ve izlenebilirlik çalışmalarının stratejik hedefi referans aralıkları, klinik karar sınırları, kesim değerleri, klinik ve laboratuvar uygulama kılavuzları, analitik performans hedefleri için evrensel değerlere ulaşılabilmesidir. Bu stratejik hedefe yaklaşılabildiği ölçüde hasta güvenliği de gelişecektir.

Anahtar Kelimeler: İzlenebilirlik, Standardizasyon, Harmonizasyon, Referans materyal, Referans yöntem

Abstract

Today, different analysis results can be obtained from the same patient sample by different analytical procedures in medical laboratories. Whereas, ideally, analysis results should be the same for patient safety. To reach this goal standardisation, harmonisation and traceability efforts have been started worldwide. Reference systems should be developed for this goal. Reference measurement procedures, reference materials and reference laboratories network are components of reference systems. In this connection, routine measurement procedures should be traceable to reference measurement procedures. The strategic goal of standardisation, harmonisation and traceability efforts is to reach common reference intervals, medical decision and cut-off limits, clinical and laboratory practice guidelines, analytical performance specifications in the world. If the medical laboratories are closer to this goal, the patient safety is all the better.

Keywords: Traceability, Standardisation, Harmonisation, Reference material, Reference measurement procedure.

Giriş

Yeni teknik gelişmeler genel olarak tıp bilimini derinden etkilemektedir. Tıbbi laboratuvar ortamı bu teknik gelişmelerden etkilenen başlıca alanlardandır. Son 20 yıldan beri tıbbi laboratuvarlara çeşitli yeni analitik ve otomatik sistemlerin girişine tanık olunmaktadır. Bu gelişmeler günümüz tıbbında tıbbi laboratuvarın önemini gittikçe arttırmaktadır.

Bugün tıbbi tanı, risk değerlendirme, tedavi seçimi ve tedavinin takibi, toplam sağlık harcamalarında laboratuvar harcamalarının payı <%5 olmasına rağmen, büyük ölçüde laboratuvar hizmetine dayanmaktadır (1). Laboratuvar sonuçlarının tıbbi karar oluşumunda rolü 1985'te %45 iken günümüzde bu oran %70-80'i bulmuştur ve hasta dosyalarında elle tutulur kayıtların çok önemli bir kesimini laboratuvar sonuçları oluşturmaktadır (2).

Tıbbi laboratuvarın başlıca rolü tıbbi karar oluşumu sürecinde gerekli tıbbi bilgiyi sağlamak, böylece hastalara en iyi sağlık hizmetinin verilmesine katkıda bulunmaktır. Bu amaçla çeşitli vücut sıvılarında veya materyalinde laboratuvar analizleri (testleri) yapılır. Sağlanan laboratuvar bilgisi, ilgili testin hangi laboratuvarda, ne zaman çalışıldığına bakılmaksızın, başka deyişle hem zaman ve mekandan, hem de kullanılan cihaz veya ayıraç sistemlerinden bağımsız olarak, benzer olmalıdır. Çünkü, tıbbi karar oluşumunda yeri böylesine önemli olan laboratuvar sonuçlarının tutarlılığı, doğrudan hasta güvenliği açısından önemlidir. Dolayısıyla farklı laboratuvarlarda üretilen test sonuçları standardize, karşılaştırılabilir, birbiriyle uyumlu (harmonize) ve izlenebilir (traceable) olmalıdır (3). Bu anlamda standardizasyon - harmonizasyon - izlenebilirlik, birbirinden ayrılmayan kavramlardır. Üç ayaklı bir masanın ayakları gibidirler, bir anlamda iç içe geçmişlerdir ve birbirlerinin tamamlayıcısıdır; birinin eksikliği diğerlerinde de eksiklik anlamına gelir.

Neden Standardizasyon ve Harmonizasyon?

İdeal olarak aynı hasta örneği farklı laboratuvarlarda çalışıldığında herhangi bir test için benzer sonuçlar alınmalıdır. Ancak, laboratuvar uygulamaları henüz bu düzeye gelmemiştir. Bugün aynı test için farklı klinik laboratuvarlardan alınan test sonuçları büyük farklar gösterebilmektedir. Bu farklar genellikle yöntem prensiplerinin, yöntem uygulamalarının, kalibrasyon işlemlerinin ve kalibratörlerin farklı oluşundan veya kalibrasyon işlemi ve kalibratörler aynı olsa bile, cihaz faktöründen kaynaklanabilmektedir (4).

“Standardizasyon” ifadesi, farklı analitik sistemlerle çalışılsa da hasta test sonuçlarının birbirleriyle uyumlu olması anlamında kullanılmaktadır. Dolayısıyla standardizasyon ifadesi, Referans Ölçüm Sistemi kavramını da kapsar. Referans ölçüm sisteminin bileşenleri Referans Ölçüm Yöntemleri ve Referans Materyallerdir. Standardizasyon için aynı zamanda analitik doğruluk açısından standardize edilmiş koşullarda çalışan bir Referans Laboratuvarlar Ağı gereklidir (5).

Günümüzde artık laboratuvarlar tek başına çalışan, izole alanlar konumundan çıkmıştır. Bilgi teknolojisi sayesinde laboratuvar disiplinleri deyim yerindeyse, küreselleşmiştir. Bu durum, laboratuvar test sonuçları arasında yakın benzerliği ve uyumu gerekli kılmaktadır. İşte standardizasyon ve harmonizasyon süreci ile test sonuçlarının laboratuvarlar arasında uyumu amaçlanır.

Farklı laboratuvarlar arasında uyumlu sonuçlar elde edil-

mesi başta hasta güvenliği için gereklidir. Ayrıca, herhangi bir testin analitik ve klinik performansı (duyarlılığı ve özgüllüğü) ile ilgili çok daha büyük bir veri tabanı elde edilecek, bu veri tabanının işlenmesiyle halk sağlığı açısından daha güvenilir referans aralıklar, kesim değerleri, klinik uygulama kılavuzları, halk sağlığı programları geliştirilebilecek, bu halk sağlığı programlarından sonuçlar çıkarılabilecektir. Standardizasyonun diğer önemli bir yanı da araştırma bulgularının hasta bakımı için yararlı bilgiye ulaşmayı kolaylaştırmasıdır (5,6).

Standardizasyon için en iyi örnek kolesteroldür. Kolesterolün standardizasyonu için çalışmaların başlangıcı 1960'lara kadar gider. Bu tarihlerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda laboratuvarlar arasında uyumun olmadığı görülmüş ve böylece ilk Kooperatif Kolesterol Standardizasyon Programı başlatılmıştır (7). Bu program ile kolesterol ölçümünde kullanılan yöntem ve materyal için bir hiyerarşik yapı geliştirilmiştir. Epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda koroner kalp hastalığı için risk faktörlerinin saptanmasında ve kalp hastalığı riskini azaltmak için gerekli klinik uygulama kılavuzlarının geliştirilmesinde standardize kolesterol ölçümleri kullanılmıştır. Bu çalışmalar, ABD’de Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü tarafından 1985’te Ulusal Kolesterol Eğitim Programı’nın (NCEP: National Cholesterol Education Program) kurulmasına yol açtı (8). Bu girişimler sonucunda NCEP tüm kolesterol ölçümlerinin standardize ve ortak bir referans sisteme göre izlenebilir olması gerektiğini öne sürdü (9,10).

Bu yaklaşım diğer bazı analitler için de standardizasyon programlarının başlatılmasına yol açmıştır. Standardizasyon programlarının ana bileşenleri referans ölçüm yöntemleri, referans materyaller ve bu yöntem ve materyallerle dayanan izlenebilirlik kavramıdır.

Neden İzlenebilirlik?

Rutin ölçüm yöntemleri arasında uyum arayışları izlenebilirlik (traceability) kavramının gelişmesine neden olmuştur. İzlenebilirlik, standardizasyon ve harmonizasyonun sağlanmasında gerekli en önemli unsurdur. Metroloji Sözlüğü (Vocabulary of Metrology: VIM) ve Ölçüm Belirsizliği İfadesi İçin Rehber (Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement: GUM), izlenebilirliği şöyle tanımlamaktadır: “Bir ölçüm sonucunun veya standart değerinin, belirsizliği saptanmış bir kıyaslama zinciri üzerinden belirli referanslarla, genellikle ulusal veya uluslararası standartlarla bağıntılı olma durumudur” (11, 12). İzlenebilirliğin neden gerekli olduğu ana hatlarıyla Tablo 1’de verilmektedir.

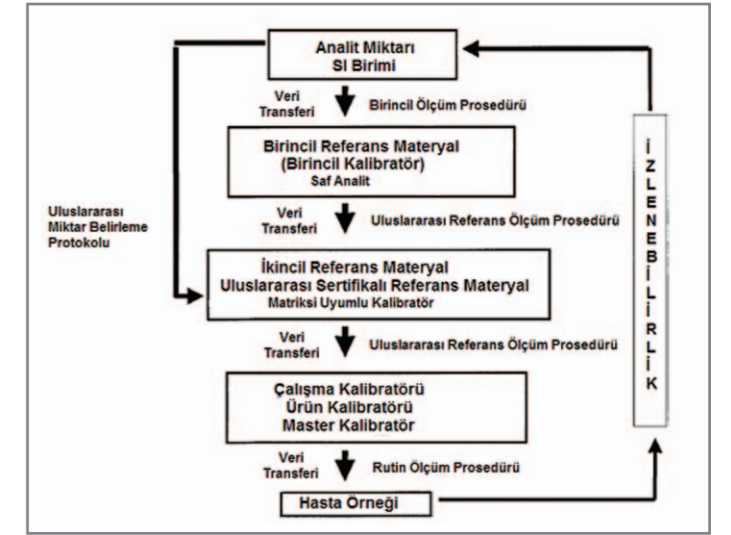
Tablo 1- Tıbbi Laboratuvarlarda İzlenebilirliğin Yararları (13).

<ul style="list-style-type: none"> •Adlandırma, tanımlama ve yöntem performans hedeflerinde evrensel uzlaşma •Aynı analit için farklı yöntemlerle elde edilen sonuçlar arasında uyum •Yönteme özgü referans aralık yerine standart evrensel referans aralık •Evrensel geçerliliği olan klinik ve laboratuvar uygulama kılavuzlarının geliştirilmesi •Analitik laboratuvar hatalarının azaltılması ve hasta güvenliğinin daha da geliştirilmesi •Yöntem karşılaştırma, önceden kurulu sistem yerine uluslararası kabulü olan referans ölçüm yöntemlerinin esas alınması •Yeterlilik testleri veya dış kalite değerlendirme programlarında benzer grup değerlerinin yerine gerçek hedef değerlerin esas alınması.
--

İzlenebilirlik için rutin yöntemlerden referans ve tanımlayıcı yöntemlere doğru hiyerarşik bir yaklaşım geliştirilmiştir. Bu hiyerarşik yapıda en tepede birincil referans yöntem, onun altında ikincil referans yöntem ve en altta rutin yöntemler yer alır (13,14). Birincil referans yöntem en yüksek analitik kalitede olup, nitelikleri tam anlamıyla bilinen, belirsizliği SI birimleriyle verilebilen bir yöntemdir. Birincil referans yöntem, ölçülen analit için bir kalibratörün referans alınmasını gerektirmez. Birincil referans yöntem birincil kalibratör değerlerinin saptanmasında kullanılır. Birincil kalibratör ise ikincil referans yöntemlerin kalibrasyonunda kullanılır. İkincil referans yöntemler ikincil kalibratörlerdeki analit değerlerinin saptanmasında kullanılır. İkincil kalibratörlerin matriksi rutin analizlerde kullanılan örneklerin matriksiyle aynıdır. Örneğin, analizler serumda yapılıyorsa, ikincil kalibratörün matriksi de serumdur. İkincil kalibratörler genellikle yüksek analitik kalitede olup sertifikalandırılırlar. Bu aşamada, üretimi yapılacak ayıraç ve kalibratörlerin veya ticari kitlerin hazırlanmasında kullanılacak bir seçme yöntem gereklidir. Seçme yöntemin kalibrasyonunda birincil veya ikincil kalibratörler kullanılır. Seçme yöntem ise, üreticinin çalışma kalibratörlerindeki analit değerlerinin saptanmasında kullanılır. Çalışma kalibratörleri, üreticinin analitik özgüllüğü açısından geçerliliği kanıtlanmış yöntemin kalibrasyonunda kullanılır ve bu yöntem de rutin analizlerde kullanılacak ölçüm yönteminin ürün kalibratörü değerinin saptanmasında kullanılır. Birincil referans yöntemden rutin ölçüm yöntemine doğru gidildikçe belirsizlik artar (13-15) (Şekil 1).

Referans Sistemler: Referans Ölçüm Yöntemleri, Referans Materyaller ve Referans Laboratuvarlar

Şekil 1: Kalibrasyon hiyerarşisi ve izlenebilirlik (35).



Rutin klinik ölçümlerde en yüksek doğruluk ve kesinliğe ulaşabilmek amacıyla her analit için bir referans ölçüm sisteminin geliştirilmesi gerekir. Başka deyişle, Standardizasyon - Harmonizasyon - İzlenebilirlik için temel gereklilik referans sistemlerin bulunmasıdır. Referans sistemlerin ana bileşenleri referans ölçüm yöntemleri ve referans materyallerdir. Ayrıca, referans laboratuvarlar ağı da referans yöntem ve materyalleri tamamlayan bir köprüdür (5, 16). Rutin ölçüm yöntemlerinin kalibrasyonu daha yüksek düzeyde referans materyal ve referans ölçüm yöntemlerine göre izlenebilir olmalıdır ki, yöntemle elde edilen klinik sonuçlar zaman ve mekan içinde izlenebilir olsun.

Birincil referans ölçüm yöntemi, Uluslararası Ağırlık ve Ölçü Bürosu'nun (BIPM) Madde Miktarı Danışma Komitesi (CCQM) tarafından “Çalışması tamamen tanımlanmış ve anlaşılabilir, en yüksek metrolojik özelliğe sahip olup, belirsizliği bütünüyle SI birimlerine dayanarak verilebilen bir yöntem” olarak tanımlanmaktadır (17). Çoğu analit için izotop seyreltisi kütle spektrometri tekniği (IDMS), birincil referans yöntem özelliklerine sahip analitik yöntem olarak kabul edilmektedir (18). IDMS’in üstünlüğü izotop işaretli internal standart kullanımına dayanır. Analiti işaretlemekte kullanılan izotoplar döteryum, ¹³C, ¹⁴N ve ¹⁸O’dur. İzotop işaretli internal standart örneğe eklenecek analitin yetersiz izolasyon veya ekstraksiyonu nedeniyle karşılaşılabilecek hatayı (bias) önler. Analit konsantrasyonu internal standart konsantrasyonuna oranlanarak örnekteki analit konsantrasyonu doğrudan belirlenir (6).

Referans ölçüm yöntemleri geliştirildikten sonra referans materyallerin analit konsantrasyonu belirlenir. Referans materyal, “yapılacak ölçümün amacına uygun, yeterince homojen ve kararlı materyaller” olarak tanımlanmaktadır (19). Referans materyaller kalitatif veya kantitatif özellikte olabilir.

Genellikle ölçüm sisteminin kalibrasyonu, ölçüm yönteminin değerlendirilmesi, başka materyallerdeki analit miktarının saptanması ve kalite kontrol amacıyla kullanılırlar (19, 20). Dolayısıyla ölçüm yöntemlerinin kalibrasyonu veya doğruluğunun değerlendirilmesi amacıyla kullanılan materyaller, yöntemle özgü kalibratörler, doğruluk için kullanılan kontrol materyalleri ve sertifikalı referans materyaller bu kapsama girer (21). Bu materyaller arasındaki temel fark belirsizliklerinin farklı oluşudur. Kalibratörlerin ve doğruluk değerlendirilmesinde kullanılan kontrol belirsizliği sertifikalı referans materyallerden yüksektir. Belirsizlik düzeyine göre referans materyaller için “Birincil Referans Materyal”, “İkincil Referans Materyal” veya “Yüksek Referans Materyal”, “Düşük Referans Materyal” ya da “Primer Kalibratör” ve “İkincil Kalibratör” gibi adlandırmalar kullanılmaktadır (22). Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI), terminolojideki bu kargaşayı azaltmak için internet üzerinden uluslararası kabulü yapılmış terimler için bir veri tabanı vermektedir (23). CLSI, referans materyal için VIM tarafından önerilen tanımı kullanmaktadır. Buna göre referans materyal (referans preparat), “Bir cihazın kalibrasyonu, bir ölçüm yönteminin değerlendirilmesi veya materyallerdeki (analit) değerlerinin saptanması için yeterince homojen ve özellikleri iyi bilinen materyal veya madde” olarak tanımlanmaktadır (11, 24).

Referans Laboratuvarlar (Kalibrasyon Laboratuvarları), referans ölçüm yöntemlerinin ve referans materyallerin tamamlayıcısıdır. Referans laboratuvarlar, ISO 15195 standardında kalibrasyon laboratuvarları için belirtilen gereklilikleri karşılayan laboratuvarlardır (25).

Referans laboratuvarlar IDMS gibi yüksek düzeyde analitik yöntemler ile sonuç üretirler. Üretilen sonuçlar ikincil referans materyal ve dış kalite kontrol materyali değerlerinin belirlenmesinde kullanılırlar. Bu yüzden, referans laboratuvarlar referans ölçüm yöntemlerini uygulamalı ve varolan ulusal veya uluslararası birincil referans materyallere göre doğru ve izlenebilir sonuç üretmelidir (26).

Referans laboratuvarlar için gerekli esaslar konusunda genel görüş birliği vardır. Bu esaslar (1) ölçümün metrolojik düzeyi veya prensibi; (2) ISO 15195’e göre kalibrasyon laboratuvarı olarak akreditasyon; (3) referans laboratuvarlar için bir yeterlilik test sistemine (düzenli laboratuvarlar arası karşılaştırma) katılmak şeklinde sıralanabilir (26). Referans laboratuvarlar genellikle ulusal akreditasyon kuruluşları tarafından akredite edilirler (25).

Referans Materyallerin ve Hasta Örneklerinin Uyumu (Commutability)

Referans materyalin analit değeri doğru veya gerçek ana-

lit miktarının en iyi göstergesidir. Referans materyallerin konsantrasyon veya aktivite değeri, eğer varsa yüksek kalitede ölçüm yöntemleriyle, referans ölçüm yöntemi yoksa bir uzlaşma süreci sonunda belirlenir. Ancak referans materyal matriksinin hasta örneklerinin matriksiyle uyumlu (commutable) olması gereklidir. Birincil referans materyallerin çeşitli saflaştırma, ekstraksiyon, izolasyon işlemleri nedeniyle matriksi kaçınılmaz olarak değişir. Bu nedenle rutin ölçümler için hasta örneklerinin matriksiyle benzer olan referans materyaller üretilir. Rutin ölçümlerde kullanılacak referans materyallerin matriksinin hasta örnekleriyle uyumlu olduğu, söz konusu referans materyal hangi ölçüm yönteminde kullanılırsa kullanılsın (referans ölçüm yöntemleri dahil), kanıtlanmalıdır. Referans materyal bu açıdan rutin yöntem(ler) ile uyumlu değilse, bu durum referans sistemde bir aksaklık anlamına gelir (6).

Uyumluluk (değişebilirlik, commutability) terimi ilk kez bir referans materyalin ya da kontrol materyalinin otantik klinik örnekler farklı analitik yöntemlerle çalışıldığında elde edilen davranışa benzer çalışmalar arası davranış göstermesi anlamında kullanılmıştır (27). Yeni metrolojik dokümanlarda bu tanımın kapsamı genişletilmiştir. Buna göre, uyumluluk (commutability) “Farklı ölçüm yöntemlerinin sonuçları arasındaki matematiksel ilişkilerin referans materyaller ile sağlıklı ve hasta bireylerin örnekleri için eşdeğer oluşudur” (28). Daha doğrudan ifadeyle, bu tanım, referans materyalin hangi analitik yöntem kullanılırsa kullanılsın hasta örnekleri gibi davranması anlamına gelir. Uyumlu referans materyallerle yapılan kalibrasyon işlemi sonucunda rutin yöntem ile elde edilen test sonucu referans yöntemle elde edilecek sonucu temsil eder, dolayısıyla referans yöntemle göre izlenebilirdir (10).

Referans materyalin hasta örnekleriyle uyumlu olmamasının başlıca nedeni matriks farkından kaynaklanır. Matriks, materyal sisteminde bulunan analit dışındaki tüm bileşenlerdir. Matriks etkisi ise “Örnekteki analit dışı bir niteliğin ölçüm üzerinde, dolayısıyla ölçülebilir nicelik üzerinde gösterdiği etki” olarak tanımlanmaktadır (29). Bu tanım interferans tanımını çağırırsa da, matriks etkisinden kastedilen örnekte bulunup referans materyalde bulunmayan maddelerin test sonucunu etkilemesidir. Ancak, pratikte referans materyal uyumsuzluğunun matriks etkisinden mi, kullanılan yöntemin özgüllüğünün yetersiz oluşundan mı kaynaklandığını belirlemek zordur (10). Ayrıca, bir referans materyalin uyumsuzluğu öngörülemez, kullanılacak yöntemle göre değişebilir. Materyalin işlenmesi, söz gelimi, kan alındıktan sonra pıhtılaşma için geçen zaman, serum veya plazmanın hazırlanması, diyaliz, konsantrasyon, dondurup çözme işlemi, filtrasyon veya liyofilizasyon gibi işlemler materyalin matriksini değiştirecektir ve bu deği-

şiklik yöntemden yöntemle farklı olabilir. Bir referans materyalin kalibrasyon veya doğruluk kontrolünde uyumlu olarak değerlendirilebilmesi, uyumlu olduğu ölçüm yöntemlerinin sayısına bağlıdır. Troponin I için iki referans materyal kullanılarak yapılan 15 farklı yöntemin değerlendirildiği bir çalışmada uyumluluk oranı %39 ve %45 olarak bulunmuştur ve bu oranlar ürünün referans materyal olarak değerlendirilebilmesi için çok düşüktür (30). Bu uyumsuzluğun başlıca nedeni matriks etkisidir. Uyum sorunu sadece referans materyaller için değil, kontrol materyalleri için de geçerlidir. Dolayısıyla kalibratörler ve kontrol materyalleri için matriks etkisinin, uyum sorunu olup olmadığı araştırılmalıdır. Bu amaçla protokoller geliştirilmiştir (29). Ancak, bu incelemelerden sonra laboratuvarcı uyumsuzluğun hasta sonuçlarını önemli ölçüde etkileyip etkilemeyeceğini değerlendirebilir.

Standardizasyon – Harmonizasyon – İzlenebilirlik İçin Zorluklar: A ve B Tipi Analitler

Standardizasyon – Harmonizasyon – İzlenebilirlik için referans materyal değerlerinin mümkün olduğunca SI birimi ile ifade edilmesi istenir (31). Çünkü izlenebilirlik zinciri sadece SI birimleriyle ifade edilebilen analitler için geçerlidir (14). Tıbbi laboratuvarlarda çoğu ölçümler hasta sonuçlarından elde edilen sinyallerin bir referans standarttan alınan sinyallerle karşılaştırılmasına dayanan göreceli (rölatif) ölçümlerdir. Burada belirleyici olan, referans yöntemler kullanılarak saptanan referans materyaldeki analit miktarıdır. Analit miktarı, SI birimine göre “madde miktarı” olarak mol veya kilogram esasıyla verilir. Bunun için ölçülecek madde var olan saf formunda ifade edilmelidir. Bu açıdan bakıldığında iki tip analit vardır: A Tipi ve B Tipi.

A Tipi Analitler: Bu analitler fizikokimyasal olarak saf formu bulunan, iyi tanımlanmış bileşiklerdir. Örneğin elektrolitler, glikoz, üre, kreatinin, ürik asit, kolesterol gibi bileşikler, bu şekilde mol olarak (SI birimi) ifade edilebilen A Tipi bileşiklerdir. Böylece birincil referans materyaller SI birimi olarak hazırlanır. Daha sonra birincil referans materyaller kullanılarak yapılan kalibrasyon ile birincil referans yöntemler kullanılarak bu maddelerin belirli bir miktarı matriksi uyumlu ikincil referans materyallere transfer edilir.

B Tipi Analitler: Bu analitlerin yapısı heterojendir. Hastadan hastaya değişim gösterebilir. Hatta aynı kişide bile hastalık veya sağlık durumuna göre değişim gösterebilir. Örneğin insan korionik gonadotropini, tümör belirteçleri, kardiyak troponinler, koagülasyon faktörleri, viral belirteçler vb. bu gruba giren analitlerdir. Bu analitlerin saf formu yoktur, dolayısıyla B Tipi analitler için birincil referans materyal bulunmaz, SI birimleriyle ifade edilemez-

ler. SI birimi yerine, Enternasyonal Birim (IU) gibi keyfi birimler kullanılır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından geliştirilen IU kavramı bu yaklaşımın ürünüdür (13, 14). Bu analitler genellikle immünokimyasal yöntemlerle analiz edilirler, standardizasyon ve harmonizasyonları zordur. Bu analitler için aynı örnekte farklı yöntemlerle çok farklı sonuçlar alınabilir (Tablo 2).

Klinik analitlerin önemli bir kesimini proteinler oluşturur. **Tablo 2-**Analitlerin İzlenebilirlik Açısından Sınıflandırılması.

A Tipi Analitler

- Özellikleri iyi bilinen bileşiklerdir
- Konsantrasyonları SI birimleriyle ifade edilebilir
- Sonuçları kullanılan yöntemle bağımlı değildir
- Bu gruba giren yaklaşık 65 analit vardır (Metabolitler, elektrolitler, steroid hormonlar)
- İzlenebilirlik zinciri kırılmaz

B Tipi Analitler

- İyi tanımlanmamışlardır (genellikle heterojen karışımlardır)
- Bağılı veya serbest halde bulunabilirler
- SI birimleriyle izlenebilir değildirler, bu yüzden keyfi birimler ile ifade edilirler
- Genellikle immünokimyasal yöntemlerle ölçülürler
- İmmünokimyasal yöntemlerin yöntemden yöntemle değişkenliği fazladır (antikor üretiminde epitop farkı)
- Bu gruba giren analitlerin sayısı 400 – 600 arasındadır
- Tam izlenebilirlik zinciri mevcut değildir

Protein yapılarının kimi nispeten basit (örneğin insülin), kimi çok karmaşıktır (örneğin karssinoembriyonik antijen). İnsan Genomu Projesi sayesinde çoğu proteinin amino asit dizilimi ortaya konulmuş olsa da, translayon sonrasında protein yapılarındaki değişiklikler (örneğin yapıya fosfat veya karbonhidrat eklenmesi, başka proteinlerle etkileşimler, protein komplekslerinin oluşumu vb.) durumu karmaşıktır. Bu yüzden, çoğu protein için belirli bir moleküler formül veya tek bir moleküler kütle değeri kolayca saptanamamaktadır. Dolayısıyla bu tür protein yapıları için SI izlenebilirliği, daha ileri çalışmalar yapılmaksızın mümkün değildir (6, 32, 33).

Bugün tıbbi laboratuvarlarda yaklaşık 400 – 1000 analitin ölçüldüğü tahmin edilmektedir (13). Bu analitlerden sadece %10’u A Tipi analit kapsamındadır. Büyük çoğunluk ise (%80) B Tipi analitler içinde yer alır. Bazı testlerin ise ya birincil referans yöntemi ya da birincil referans materyali vardır, ikisi birden yoktur (%10). Öte yandan, tıbbi laboratuvarlarda toplam istemi yapılan testlerin %80’i A Tipi testlerden oluşur. Bugün için Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM) tarafından referans materyali ve/veya referans yöntemi olduğu kabul edilen yaklaşık 150 analit vardır (13).

Uluslararası Kuruluşlar, Standartlar ve Yönergeler

Standardizasyon – Harmonizasyon – İzlenebilirlik çalışmaları uluslararası ortamda son zamanlarda hız kazanmıştır. Değişik ülkelerdeki resmi kuruluşlar, metroloji enstitüleri, standart organizasyonları, tıbbi laboratuvar örgütleri, laboratuvar kiti ve cihaz üreticileri vb. tıbbi laboratuvar testlerinin standardizasyonunda yer almaktadır. International Organization for Standardization (ISO), International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC), International Union for Pure and Applied Chemistry (IUPAC), International Council for Standardization in Hematology (ICSH), Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) gibi uluslararası kuruluşlar, tıbbi laboratuvarlarda metrolojik temelli referans ölçüm sistemlerinin uygulanması kararını almıştır. Bu çerçevede, 2002’de Bureau International des Poids et Mesures (BIPM), IFCC ve International Laboratory Accreditation Cooperation (ILAC) tarafından JCTLM adlı örgüt kurulmuştur. JCTLM’nin kuruluşunda en büyük etken Avrupa Vücut Dışı Tanı Yönetmeliği (European In Vitro Diagnostics Directive: IVD) olmuştur. Bu yönetmelik, tıbbi laboratuvarlarda vücut dışı tanı amacıyla kullanılan kalibratör veya kontrol materyallerindeki analit değerlerinin referans ölçüm yöntemleriyle ve/veya referans materyallerle belirlenmesini gerekli kılmaktadır (3). ISO tarafından kalibratör ve kontrol materyallerinin metrolojik izlenebilirliği için ISO 17511, kalibratör ve kontrollerdeki enzim değerlerinin izlenebilirliği için ISO 18153 standardı geliştirilmiştir. Referans materyaller ve referans yöntemler içinse ISO 15193, 15194 ve 15195 gibi standartlar yayımlanmıştır (3, 34). Bu girişimler sonucunda üretilen referans materyallere ve belirlenen referans yöntemlere BIPM sitesinden ulaşılabilmektedir (www.bipm.org).

Sonuç

Standardizasyon – Harmonizasyon – İzlenebilirlik çalışmaları önümüzdeki dönemde de sürecektir. Bu alanda resmi kuruluşlarının, mesleki kuruluşlarının, standardizasyon ve akreditasyon kuruluşlarının, üreticilerin kolektif çalışmasına gerek vardır. Tıbbi laboratuvarların bu gelişmeleri yakından takip etmesi ve buna göre yapılması gerekmektedir. Bu ilerlemeler, kuşkusuz, hasta güvenliğini de geliştirecektir. Stratejik hedef referans aralıkların, klinik karar sınırlarının, uygulama kılavuzlarının, analitik performans hedeflerinin evrensel kılınabilmesidir.

Kaynaklar

- 1.Forsman RW. Why is the laboratory an afterthought for managed care organizations? Clin Chem 1996;42:813-816.
- 2.Mass D, Snyder JR. The future of the clinical scientist workforce. In: Garcia LS (ed). Clinical laboratory management. First Edition. Washington. ASM Pres. 2004.

- 3.Panteghini M, Forest JC. Standardization in laboratory medicine: new challenges. Clin Chim Acta 2005;355:1-12.
- 4.Baadenhuijsen H, Scholten R, Willems HL, Weykamp CW, Jansen RTP. A model for harmonization of routine clinical chemistry results between clinical laboratories. Ann Clin Biochem 2000;37:330-337.
- 5.Tate J, Panteghini M. Standardisation - the theory and the practice. Clin Biochem Rev 2007;28:93-95.
- 6.Bunk DM. Reference materials and reference measurement procedures: an overview from a National Metrology Institute. Clin Biochem Rev 2007;28:131-137.
- 7.Rifai N, Cooper GR, Brown WV. Clinical Chemistry journal has contributed to progress in lipid and lipoprotein testing for fifty years. Clin Chem 2004;50:1861-1870.
- 8.Lenfant C. A new challenge for America: the National Cholesterol Education Program. Circulation. 1986;73:855-6.
- 9.Current status of blood cholesterol measurement in clinical laboratories in the United States: a report from the Laboratory Standardization Panel of the National Cholesterol Education Program. Clin Chem 1988;34:193-201.
- 10.Vesper HW, Miller WG, Myers GL. Reference materials and commutability. Clin Biochem Rev 2007;28:139-147.
- 11.International Organization for Standardization. International Vocabulary of Basic and General Terms in Metrology. 2nd ed. Geneva, Switzerland: ISO; 1993.
- 12.International Organization for Standardization. Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement. 1st ed. Geneva, Switzerland: ISO; 1993.
- 13.Armbruster D, Miller RR. The Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM): a global approach to promote the standardisation of clinical laboratory test results. Clin Biochem Rev 2007;28:105-113.
- 14.Koumantakis G. Traceability of measurement results. Clin Biochem Rev 2008;29(Suppl i):S61-S66.
- 15.Linnet K, Boyd JC. Selection and analytical evaluation of methods – with statistical techniques. In Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Medicine. (Burtis CS, Ashwood ER, Bruns DE, Eds. Elsevier Saunders, 2006, St. Louis, pp. 353 – 407.
- 16.Infusino I, Bonora R, Panteghini M. Traceability in clinical enzymology. Clin Biochem Rev 2007;28:155-161.
- 17.Minutes from the Fifth Meeting (February 1999) of the Consultative Committee on the Quantity of Material (CCQM) of the Bureau International des Poids et Mesures (BIPM), Sevres, France.
- 18.De Leenheer AP, Thienpont LM. Applications of isotope dilution-mass spectrometry in clinical chemistry, pharmacokinetics, and toxicology. Mass Spectrom Rev 1992;11:249-307.
- 19.ISO Guide 35. Reference Materials – General and statistical principles for certification. 3rd ed. Geneva, Switzerland: ISO; 2006.
- 20.May W, Parris R, Beck C, et al. Definitions of terms and modes

used at NIST for value-assignment of reference materials for chemical measurements. NIST Special Publication 260-136. Washington: U.S. Government Printing Office;2000.

21.Emons H. The ‘RM family’-Identification of all of its members. Accred Qual Assur 2006;10:690-691.

22.Emons H, Linsinger TPJ, Gawlik BM. Reference materials: terminology and use. Can’t one see the forest for the trees? Trends Analyt Chem 2004;23:442-449.

23.CLSI Harmonized Terminology Database. http://www.clsi.org/AM/Template.cfm?Section=Harmonized_Terminology_Database (Giriş: 6 Şubat 2011)

24.CLSI document EP17-A. Protocols for determination of limits of detection and limits of quantitation; Approved Guideline. Wayne, PA USA: CLSI; 2004.

25.Siekmann L, Wielgosz RI, Jackson CM, Thienpont L. Outline of the calibration and measurement hierarchy in laboratory medicine – quality policy and definitions. JCTLM WG-2 P-00. <http://www.bipm.org/utis/en/pdf/WG2-P-00.pdf> (Giriş: 27 Ocak 2011).

26.Siekmann L. Requirements for reference (calibration) laboratories in laboratory medicine. Clin Biochem Rev 2007;28:149-154.

27.Miller WG, Myers GL, Rej R. Why commutability matters? Clin Chem 2006;52:553-554.

28.International Organization for Standardization (ISO). In vitro diagnostic systems—measurement of quantities in samples of biological origin—description of reference materials. ISO 15194:2002. Geneva, Switzerland: ISO, 2002.

29.CLSI document EP14-A2. Evaluation of matrix effects; Approved Guideline –Second Edition. Wayne, PA USA: CLSI; 2005.

30.Christenson RH, Duh SH, Apple FS, et al. Toward standardization of cardiac troponin I measurements part II: assessing commutability of candidate reference materials and harmonization of cardiac troponin I assays. Clin Chem 2006;52:1685-92.

31.ISO 17511:2003. In vitro diagnostic medical devices – Measurement of quantities in biological samples – Metrological traceability of values assigned to calibrators and control materials. Geneva, Switzerland: ISO; 2003.

32.Kallner A. International standards in laboratory medicine. Clin Chim Acta 2001;307:181-6.

33.Panteghini M. Traceability, reference systems and result comparability. Clin Biochem Rev 2007;28:97-104.

34.Vesper HW, Thienpont LM. Traceability in laboratory medicine. Clin Chem 2009;55:1067-1075.

35.Müller MM. Implementation of reference systems in laboratory medicine. Clin Chem 2000;46:1907-1909.

Sorumlu Yazar: Doç. Dr. Doğan YÜCEL
S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Biyokimya Bölümü
Ulucanlar Cad. Cebeci, Ankara 06340
Tel:595 30 00
E-mail: doyu cel@yahoo.com

Regülatör T Lenfositler (TREG): Fenotip ve Sınıflama

Regulatory T Lymphocytes (TREG): Phenotyping And Classification

Gülbu İŞİTMANGİL, Sebahat AKSARAY

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 16.08.2010

Kabul Tarihi: 23.02.2011

Özet

Giriş: Regülatör T lenfositler (TREG) heterojen bir hücre popülasyonu olup, self/ nonself antijenlere karşı immün cevapların inhibisyonunda rol alırlar. Bu hücreler önceki yıllarda “supressör T lenfositler” olarak adlandırılmaktaydı ancak TREG hücreler anlaşılmaya başladıkça bunların immün tolerans, otoimmün hastalık, alerji, mikrobiyal enfeksiyon, tümör immünitesi, organ transplantasyonu ve fetomaternal tolerans mekanizmalarında regülatör (düzenleyici) rol oynadıkları ortaya konmuştur. Bu hücreler yüzey markerlarına (CD4+ ve CD8+), oluşum yerlerine (timus ve perifer), ve fonksiyonlarına (Tr1, Th3, CD4+CD25+) göre sınıflandırılmaktadır. Bu yazıda TREG hücrelerin fenotip ve sınıflaması gözden geçirilecektir.

Anahtar Kelimeler: Regülatör T lenfositler; fenotipleme; sınıflandırma.

Abstract

Regulatory T lymphocytes (TREG) are heterogenous cell population mediating inhibition of immune response against self/ nonself antigens. Formerly this population had been called as “suppressor T lymphocytes” however now it is stated that TREG cells have regulatory roles in immunological tolerance, otoimmune disease, allergy, microbial infection, antitumour immunity, organ transplantation, and fetomaternal tolerance. These cells are classified according to surface markers (CD4+ and CD8+) originating site (thymus and periphery), and functions (Tr1, Th3, CD4+CD25+). In this review, phenotyping and classification of TREG cells will be overviewed.

Keywords: Regulatory T lymphocytes; phenotyping; classification.

Giriş

T lenfositler bir taraftan yardım göndererek immün cevabı pozitif yönde modüle eder ve böylece hücrel immün cevap (Th1) veya humoral immün cevap (Th2) ortaya çıkar. Diğer taraftan immün cevabı düzenleyici role sahip olan “Regülatör T lenfositler (TREG)”, heterojen bir hücre popülasyonu olup; CD4+ ve CD8+ T hücre altgruplarını baskılayabilirler. TREG hücreler, Th1/Th2 CD4+ hücre özel-

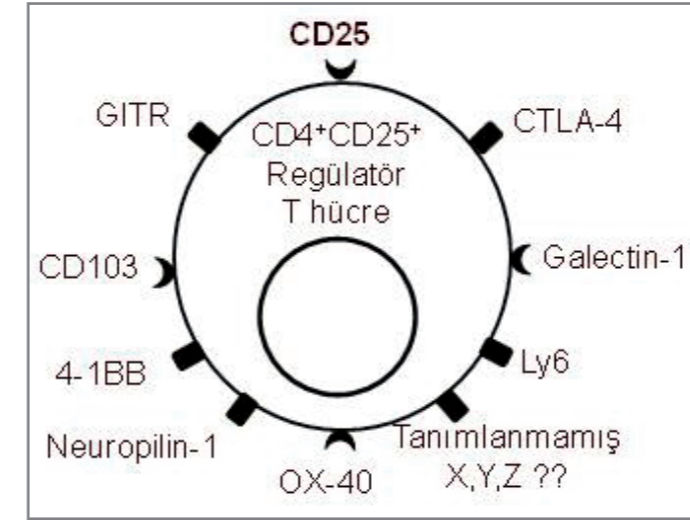
liği taşımazlar. Farklı TREG hücre popülasyonlarının yol açtığı supresyon mekanizmaları değişik olmakla birlikte, genel özellikleri T hücre aktivasyonunun ilk stimulusunu önlemezler; uzun süreli immün cevabı inhibe ederek kronik hasarlayıcı immünpatolojiyi önlerler (1).

TREG hücreler; yüzey markerları, oluşum yerleri ve fonksiyonlarına göre sınıflandırılırlar:

A.YÜZEY MARKERLARINA GÖRE TREG HÜCRELER:

TREG hücrelerin yüzey markerları şekil 1 ile gösterilmiştir (1,2).

Şekil 1: TREG hücre yüzey markerları.



1. CD4+ TREG hücreler:

CD4+ TREG hücreler, doğal regülatör hücrelerin başlıca alt grubu olan hücrelerdir ve bunların yapısında IL-2R'ün & zinciri olan CD25 bulunur. CD4+CD25+ TREG hücreler, hem Th1 ve hem de Th2 cevaplarını baskılama yetenekleri sayesinde inflamasyonu düzenlerler, ayrıca virüse spesifik cevapları da baskılayabilirler. HIV, CMV gibi kronik viral enfeksiyonlarda TREG hücreler artarak antijene spesifik helper ve sitotoksik T hücre cevapları baskılanır, bunun sonucunda hastalık gelişir.

2. CD8+ TREG hücreler:

CD8+ TREG hücreler in vitro CD8+ hücrelerin antijen ve IL-10 ile stimüle olmasıyla oluşur. CD4+CD25+ TREG hücreler gibi CD8+ TREG hücreler de Foxp3 ekspresse

ederler. Çoğu CD8+ TREG hücreler “hücre teması” yoluyla etkili olduğu gibi “sitokin salarak” (IFN- γ , IL-6, IL-10) da immün cevabı süprese edebilirler. Kostimülatör molekülleri azaltarak toleransı indüklerler. Th1 ve Th2 cevaplarının her ikisini de baskıladıkları gibi süperantijenlere karşı CD4+ cevapları da kontrol ederler.

3. Diğer TREG hücreler: CD4+CD45RB^{low}, CD4+DX5+ T hücreler, CD8+ T hücreler, $\gamma\delta$ -TCR+ hücreler, $\alpha\beta$ -TCR+ CD3+ CD4- CD8- çift-negatif T hücreler (DN^{TC}) olarak tanımlanmıştır.

Ayrıca çeşitli otoimmün hastalık modellerinde toleransa aracılık eden çift negatif (CD4- CD8-) TCR $\alpha\beta$ + TREG hücreler tanımlanmıştır. Bu çift negatif T hücreler MHC sınıf 1 moleküllere karşı spesifiktir ve bu hücrelerin supressif etkisinde sitokinler rol oynamaz, bunun yerine Fas aracılı apoptosis rol alır.

B. OLUŞUM YERLERİNE GÖRE TREG HÜCRELER:

TREG hücreler oluştuğu yerlere göre çeşitli alt tiplere ayrılır. Bunlardan birincisi olan timusta türemiş doğal TREG hücreler, oto/self antijenlere spesifiktirler. İkincisi ise periferde indüklenen TREG hücreler olup, eksojen antijen/alerjenlere spesifiktirler. Doğal ve indüklenmiş TREG hücrelerin karşılaştırılması tablo 1 ile gösterilmiştir (1).

1. DOĞAL CD4+CD25+ TREG HÜCRELER:

İmmün supresyonun aktif mekanizması üzerinde yapılan insan ve hayvan çalışmalarından elde edilen bulgulara göre periferde konvansiyonel T hücrelerin aktivasyonunu inhibe eden farklı bir T hücre alt grubu mevcuttur. Doğal CD4+CD25+ TREG hücreler negatif seleksiyonla timusta eğitilir ve sonra timustan regülatör popülasyon olarak dışarı çıkar. Kordon kanında bu hücrelerin bulunuşu timik orijinli olduklarına işaret eder. Bunlar “hücre-hücre temasına bağımlı ve IL-10/TGF- β sitokinden bağımsız” bir etki mekanizmasına sahiptirler.

Tablo 1. CD4+ TREG hücrelerin karşılaştırılması (1,2)

CD4+CD25+ TREG Hücre	Tr1/Th3
	FARKLAR
Timusta oluşur	Periferde oluşur
Foxp3 genini bulundurur	Foxp3 genini değişken oranlarda bulundurur
CD25 yüksek, CD45R düşük ekspresyon	CD45R0 yüksek, CD45RB düşük CD25 değişken ekspresyon
Hücre temasına bağımlı	Hücre temasına bağımlı değil
Süpresyon için IL-2 ye ihtiyaç vardır	Süpresyon için IL-2 ye ihtiyaç yoktur
	BENZERLİKLER
Spesifik antijenle başlatılır	Spesifik antijenle başlatılır
IL-10/TGF- β salar	IL-10/TGF- β salar
Anti-CD3'e in vitro cevapsız	Anti-CD3'e in vitro cevapsız
	FONKSİYONLAR
Self-tolerans, alloreaktif T hücreleri baskılar (in vivo)	Mukozaal immünite (in vivo)



Hücre temasında GITR'nin (glucocorticoid-induced TNF-related receptor) rol aldığı düşünülmektedir. Farelerde bu hücrelerin CD45RB^{low} ekspresye ettiği gösterilmiştir.

Doğal CD4+CD25+ TREG hücreler negatif seleksiyonla timusta eğitilir ve sonra timustan regülatör popülasyon olarak dışarı çıkar. Kordon kanında bu hücrelerin bulunuşu timik orijinli olduklarına işaret eder.

CD4+ T hücrelerden CD25+hücreler ayıklandıktan sonra immünyetmezlikli farelere verildiğinde multiorgan otoimmünitesi ortaya çıkmıştır. Buna göre CD25+hücreler self reaktiviteyi önlemede önemli bir role sahiptir. Aksine CD25+ T hücreler yerine konduğu zaman otoimmün hastalık önlenmektedir.

1.a. Foxp3 geninin rolü:

CD4+CD25+ TREG hücreler saf ve aktive olmuş CD4+ T hücrelerle mukayese edildiğinde regülatör hücrelerin selektif olarak Foxp3 ekspresye ettiği ortaya çıkmıştır. Foxp3 forkhead/ winged helix transkripsiyon faktörlerin bir üyesi olup CD4+CD25+ TREG hücre gelişimi ve fonksiyonu için esas faktördür. Foxp3 genindeki mutasyonlar, immün disregülasyon, poliendokrinopati, X'e bağlı sendrom (IPEX) gibi patolojilere sebep olurlar. Bu hastalığı olan kişilerde otoimmün ve inflamatuvar hastalıklar artmıştır (3).

1.b. Diğer yüzey markerları:

CD4+CD25+ TREG hücrelerin üzerindeki hücre yüzey molekülleri CTLA-4, CD45RB, ve GITR şeklinde sıralanabilir. Bu yüzey moleküllerinin hiçbirisi doğal oluşan TREG hücreleri için kesin belirteç değildir; örnek olarak CTLA-4 aktive T hücrelerde de bulunur. CD25 yüzey belirteci hem TREG hücreler ve hem de aktive T hücrelerde bulunduğu için bu hücre gruplarını ayırt etmek gerekir (1).

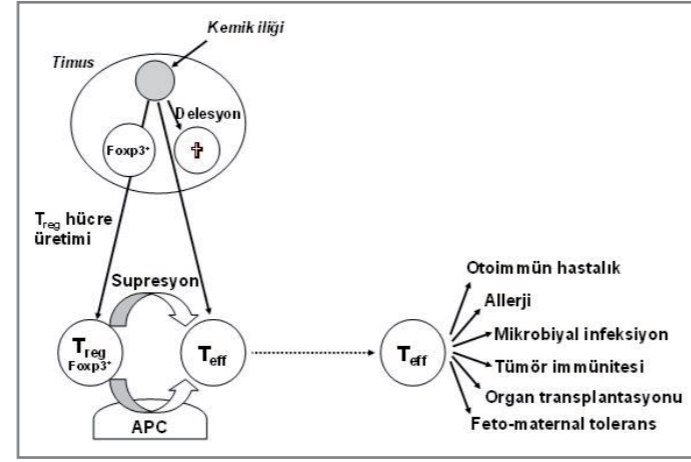
2. İNDÜKLENMİŞ CD4+ TREG HÜCRELER (TREGi)

Timusta doğal olarak oluşan CD4+CD25+ TREG hücrelere ilave olarak CD4+ regülatör T hücrelerin bazı popülasyonları periferde antijenle karşılaştıktan sonra oluşabilir; bunlara indüklenmiş CD4+ TREG hücreler (TREGi) adı verilir. Timektomize farelerde regülatör hücreler oluştuğuna göre timustan bağımsız olarak bu hücreler periferde oluşabilmelidir.

TREG'i hücreler, antijenle uyarılmış hücrelerden belirli sitokinlerin etkisiyle de oluşabilir. IL-10 ile stimüle olduktan sonra, antijenle uyarılmış hücreler Tr1 hücrelere farklılaşabilir; bu hücreler CD25 veya Foxp3 ekspresye etmez ve IL-10 salarak süpresyonu sağlarlar. Diğer taraftan TREGi hücreler TGF- β bulunan bir ortamda oluşursa Foxp3 ekspresye ederler ve CD25 ekspresyonunu artırırılar. TREGi "TGF- β üretmek suretiyle" süpresyona yol açarlar.

İndüklenmiş CD4+CD25+ TREG ile timusta oluşan CD4+CD25+ TREG fenotipleri örtüşse bile bunlar farklı hücre popülasyonları olup süpresyonu indüklemeye farklı

Şekil 2: TREG hücrelerin klinikteki önemi.



mekanizmalar kullanırlar (1).

C. FONKSİYONLARINA GÖRE TREG HÜCRELER:

TREG hücreler fonksiyonlarını 2 yolla gösterirler: Birincisi sitokin salgılayarak efektör fazın inhibisyonu, ikincisi direkt etkileşim ile saf T hücrelerin aktivasyon ve diferansiyasyonunun inhibisyonunu sağlarlar. İmmün cevaplar en az 3 sınıf TREG hücre tarafından kontrol edilir (4):

1. Tip 1 T regülatör hücreler (Tr1): CD4+ T lenfositler ailesinden olup IL-10 a bağımlıdır ve TGF- β salgılama yeteneğine sahiptirler. T helper hücreleri baskılamaları ile tanımlanırlar. Çeşitli antijenlere spesifik Tr1 hücreler in vivo ortaya çıkarlar, fakat aynı zamanda saf CD4+ T hücrelerden de farklılaşabilirler. Tr1 hücreler düşük proliferatif kapasiteye sahiptir; bu özelliğini IL-15 engeller. Tr1 hücreler saf ve hafıza T helper tip 1 veya 2 cevaplarını "IL-10 ve TGF- β " aracılığıyla baskılar (1,2).

2. Th3 hücreler: TCR-transgenic EAE modelinde düşük doz antijen ile oral beslenerek regülatör/süpressör T hücre klonları indüklenmiştir. Oral yoldan tolere edilmiş hayvanlardaki mezenterik lenf nodlarından izole edilen CD4+ T hücre klonları uygun antijenle aktive olduktan sonra yüksek seviyede TGF- β ve değişik miktarlarda IL-4 ve IL-10 üretmiştir. Myelin basic protein ile EAE indüksiyonunu in vivo süprese eden bu hücreler Th3 hücre olarak adlandırılır. Th3 hücreler için "TGF- β ve IL-10" kritik öneme sahiptir. Çünkü bu sitokinler nötralize edildiğinde; bu hücrelerin hastalıktan koruyucu etkileri ortadan kalkmaktadır. Kısacası Th3 hücreler oral toleransda indüklenir (1,2).

3. CD4+CD25+ TREG hücreler: Bu TREG hücre popülasyonuna CD4+CD25+ T hücreler adı verilir. Yüzeylerinde CD4 ve CD25 markerları bulunduran özelleşmiş T hücre popülasyonunu tanımlamak üzere kullanılmaktadır (1,2). şarı çıkar. Kordon kanında bu hücrelerin bulunuşu timik orijinli olduklarına işaret eder. Bunlar "hücre-hücre temasına bağımlı ve IL-10/TGF- β sitokinden bağımsız" bir etki

mekanizmasına sahiptirler. Hücre temasında GITR'nin (glucocorticoid-induced TNF-related receptor) rol aldığı düşünülmektedir. Farelerde bu hücrelerin CD45RB^{low} ekspresye ettiği gösterilmiştir.

Doğal CD4+CD25+ TREG hücreler negatif seleksiyonla timusta eğitilir ve sonra timustan regülatör popülasyon olarak dışarı çıkar. Kordon kanında bu hücrelerin bulunuşu timik orijinli olduklarına işaret eder.

CD4+ T hücrelerden CD25+hücreler ayıklandıktan sonra immünyetmezlikli farelere verildiğinde multiorgan otoimmünitesi ortaya çıkmıştır. Buna göre CD25+hücreler self reaktiviteyi önlemede önemli bir role sahiptir. Aksine CD25+ T hücreler yerine konduğu zaman otoimmün hastalık önlenmektedir.

1.a. Foxp3 geninin rolü:

CD4+CD25+ TREG hücreler saf ve aktive olmuş CD4+ T hücrelerle mukayese edildiğinde regülatör hücrelerin selektif olarak Foxp3 ekspresye ettiği ortaya çıkmıştır. Foxp3 forkhead/ winged helix transkripsiyon faktörlerin bir üyesi olup CD4+CD25+ TREG hücre gelişimi ve fonksiyonu için esas faktördür. Foxp3 genindeki mutasyonlar, immün disregülasyon, poliendokrinopati, X'e bağlı sendrom (IPEX) gibi patolojilere sebep olurlar. Bu hastalığı olan kişilerde otoimmün ve inflamatuvar hastalıklar artmıştır (3).

1.b. Diğer yüzey markerları:

CD4+CD25+ TREG hücrelerin üzerindeki hücre yüzey molekülleri CTLA-4, CD45RB, ve GITR şeklinde sıralanabilir. Bu yüzey moleküllerinin hiçbirisi doğal oluşan TREG hücreleri için kesin belirteç değildir; örnek olarak CTLA-4 aktive T hücrelerde de bulunur. CD25 yüzey belirteci hem TREG hücreler ve hem de aktive T hücrelerde bulunduğu için bu hücre gruplarını ayırt etmek gerekir (1).

TREG HÜCRELERİN KLİNİKTEKİ YERİ:

TREG hücrelerin klinikteki yeri şekil 2 de özetlenmiştir. Günümüzde TREG hücreler, astım gibi alerjik hastalıkların önlenmesinde anahtar hücreler olarak kabul edilmektedir. Alerjene-spesifik TREGi, alerjenlere karşı immün cevabı sınırlamada ve alerjik hastalığı önlemede önemli bir rol oynar. TREGi hücreler allograft transplantasyonu izleyerek veya oral antijen alımını takiben oluşurlar.

CD4+ TREG hücreler otoimmün hastalıkları önlemede önemli bir rol oynadığı halde enfeksiyondaki rolleri araştırılmaktadır. CD4+CD25+ T hücreler otoimmünite gelişimini önleyebilir ve bu hücrelerin eliminasyonu gastrit, tirodit gibi çeşitli otoimmün hastalıkların genetik eğilimli kişilerde spontan gelişimine yol açmaktadır. Bu hücre alt grubunun asıl rolleri in vivo self tolerans, alloreaktif T hücrelerin baskılanmasıdır (2).

CD4+ T hücrelere ilaveten CD8+ TREG hücreler de oral

toleransda rol oynayabilir.

Tr1/Th3 hücreler in vivo mukozal immünitede rol oynar (2). Tr1 hücrelerin yeni terapötik ajanların gelişimi için yeni hedefler tanımlamada ve alerji /otoimmünitede perifer toleransın oluşumunda hücresel tedavi olarak kullanımını öngörülmektedir.

Şengül (5), T regülatör hücreler ve enfeksiyon ilişkisini irdelediği yazısında, TREG hücrelerin hem immün yanıtı zayıflatarak etkenin yayılması ve persistansına yol açması nedeniyle zararlı etkileri; hem de immün yanıtı bağılı doku hasarlarını engellemesi nedeniyle faydalı etkilerini belirtmiştir.

Rouse BT ve Sharvan S. (6), TREG hücrelerin kronik viral enfeksiyonlarda faydalı etkilerini gözlemlerken HCV ile infekte hastalarda çok yüksek düzeyde IL-10 salgılayan TREG hücre saptamışlardır.

TREG hücreleri çalışmadaki problemlerden bir tanesi kendine özgü hücre yüzey markerları olmamasıdır. TREG hücrelerde ekspresye olan CD25, CTLA4, GITR aynı zamanda aktive olmuş CD4+ T hücrelerde de bulunabilir. Günümüzde hem doğal hem de indüklenbilir TREG hücreler için tek özgün genetik marker; transkripsiyon repressor faktör Foxp3'dür. Foxp3'ün CD25+ TREG hücre gelişimi ve fonksiyonunda ana regülatör olduğuna inanılmaktadır.

Şengül A (5), T regülatör hücreler ve enfeksiyon ilişkisini irdelediği yazısında, TREG hücrelerin hem immün yanıtı zayıflatarak etkenin yayılması ve persistansına yol açması nedeniyle zararlı etkileri; hem de immün yanıtı bağılı doku hasarlarını engellemesi nedeniyle faydalı etkilerini belirtmiştir.

Rouse BT ve Sharvan S. (6), TREG hücrelerin kronik viral enfeksiyonlarda faydalı etkilerini gözlemlerken, HCV ile infekte hastalarda çok yüksek düzeyde IL-10 salgılayan TREG hücre saptamışlardır. Kronik HCV enfeksiyonu esnasında TREG proliferasyonunun, programlanmış ölüm reseptörleri tarafından (PD-1) inhibe edildiğini bildirmişlerdir. (7) PD-1 ekspresyonu viral enfeksiyon esnasında karaciğerde çok artar ve bu sayede TREG proliferasyonu inhibe olur. (8,9)

Sonuç

Regülatör T hücrelerin belirli hastalıklardaki rolünün belirlenmesi, alerji, otoimmünite veya transplantasyon gibi birçok hastalığın tedavi yaklaşımlarına ciddi katkılar sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Male D, Brostoff J, Roth DB, Roitt I: Regulation of the immune response. In (eds). Immunology, 7th Edition. Canada, Elsevier, 2006; p: 215-234.



2. Demirel GY: T regülator hücreler ve transplantasyon. İmmünolojide Gelişmeler V. İstanbul Medikal Yayıncılık. 2007, 93-100.
3. Boros P, Bromberg JS. Human FoxP3+ regulatory T cells in transplantation. Am J Transplant. 2009; 9(8): 1719-1724.
4. Akdis M, Blaser K, Akdis CA: T and B regulatory cells. In: Töre O, Göral G (editörler). Uluslararası katılımlı XVIII. Ulusal İmmünoloji Kongre Kitabı, 2005; s: 43-61.
5. Şengül A. T Regülator Hücreler ve İnfeksiyon. KLİMİK Dergisi, özel sayı: 1 Kasım 2005; 18: 69-70.
6. Rouse BT, Sharvan Sehwat. Immunity and immunopathology to viruses: what decides the outcome? Nature Reviews/ Immunology. 2010; 10: 1-13.
- 7) Henry Radziejewicz, Richard M. Dunham, and Arash Grakoui. PD-1 tempers Tregs in chronic HCV infection Clin Invest. 2009 March 2; 119(3): 450-453.
- 8) Iwai, Y., Terawaki, S., Ikegawa, M., Okazaki, T., Honjo, T. 2003. PD-1 inhibits antiviral immunity at the effector phase in the liver. J. Exp. Med. 198:39-50.
- 9) Muhlbauer, M., et al. 2006. PD-L1 is induced in hepatocytes by viral infection and by interferon-alpha and -gamma and mediates T cell apoptosis. J. Hepatol. 45:520-528.

Sorumlu Yazar: Doç. Dr. Sebahat AKSARAY
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul-TÜRKİYE
Tel:0 (216)414 45 02
E-mail:aksarays@hotmail.com

Derleme

Isolation, antigenic analysis and biological properties of pandemic influenza viruses A(H1N1)v circulated in Russian Federation in the epidemic season 2009-2010

Mikhail U. EROPKIN, Daria M. DANILENKO, Nadejda I. KONOVALOVA, Alexandra V. IVANOVA, Tatiana M. GUDKOVA, Valentina A. GRIGORIEVA, Tamara S. SMIRNOVA

Research Institute of Influenza of The Russian Academy of Medical Science, RUSSIA

Geliş Tarihi: 16.08.2010

Kabul Tarihi: 23.02.2011

Abstract

Purpose of work: isolation in different systems (cell cultures, chicken embryos) of pandemic 2009 influenza virus A(H1N1)v, analysis of antigenic structure of isolates, their biological properties (infectious capacity for different cell lines, sensitivity for thermostable serum inhibitors, agglutinating capacity for red blood cells of different origin etc). Methods: virus isolation, serological (antigenic) analysis with the reactions of hemagglutination and the inhibition of hemagglutination, production of animal antisera.

Results. During the 2009-2010 epidemic season in Russia we isolated 417 strains of pandemic A(H1N1)v influenza which comprised 92 % of all strains isolated during the last season. All Russian pandemic strains were antigenically homogenous: they reacted with the WHO diagnostic antiserum as well as with antisera to the reference strain A/California/07/09 and A/St.Petersburg/56/09 up to 1-1/4 of homologous titer. The high degree of homology was also revealed concerning the ancient H1N1 strains of swine origin – A/New Jersey/8/76, A/Swine/1976/31 and A/Iowa/15/30/. Pandemic isolates reacted equally well with human and chicken red blood cells. When 12 different cell lines were infected with pandemic strains only MDCK cells proved to be sufficiently sensitive to pandemic virus. Opposite to that, avian A(H5N1) and seasonal isolates A(H1N1) and B replicated well in other cell lines. A part of Russian A(H1N1)v strains acquired a capability to react with high titers with the thermo-inactivated equine serum while all strains of swine origin isolated earlier as well as reference strain A/California/07/09 did not possess such property. This feature is for the moment the most obvious differentiating index of the strains H1N1v isolated in Russia. Concluding, we did not find any significant antigenic drift of virus during the first pandemic wave on the territory of Russian Federation. Concerning its biological properties the pandemic virus 2009 could be classified as moderate pathogenic, sensitive to oseltamivir but resistant to adamantanes.

Key Words: Influenza pandemic 2009, A(H1N1)v, antigenic analysis, virus characterization.

Introduction

Pandemic influenza virus of the type A sub-type H1N1 is a reassortant with the unique combination of genes of the different origin. Gene segments coding for the hemagglutinin (HA), the proteins NP and NS have derived from viruses of the “classic” swine flu; the neuraminidase (NA) and protein M – from swine flu viruses of Eurasian lineage; the proteins PB2 and PA – from viruses of avian flu and the protein PB1 – from human influenza viruses [1]. The first outbreak of a

disease caused by the influenza virus A(H1N1)v was registered in March 2009 in Mexico. On June 11 2009 the WHO declared the 6th phase of pandemic. The pandemic events in Russia have started in the last week of September 2009 beginning from the Far East region (city Yuzhno-Sakhalinsk). During October – first weeks of November the epidemic has spread from the Far East through Siberian region upon the whole territory of Russia. In Moscow and Saint-Petersburg the first laboratory confirmed cases of pandemic influenza A(H1N1)v were registered in May 2009.

On the peak of epidemic the frequency of pandemic influenza in those cities confirmed by the PCR-analysis has reached 49 % of examined patients [2]. The first Russian strain of the virus A(H1N1)v was isolated in the end of May 2009 from a patient who arrived from the United States [3]. The unique combination of the genomic segments of pandemic virus has led to the appearance of principal new phenotype. The later has affected the clinical picture of a disease caused by this pathogen as well as its biological properties.

The present article summarizes the results of isolation of virus, antigenic analysis and the studies of some biological properties of strains isolated in the season 2009-2010 which were carried out in the laboratory of evolutionary variability of influenza viruses at the Research Institute of Influenza (RII), St.-Petersburg, Russia.

Materials and Methods

Clinical (nasopharyngeal swabs) and post-mortem materials (fragments of trachea, bronchi, lungs, spleen) were obtained from clinics and/or out-patients from Saint-Petersburg and from 19 Base Virological Laboratories (BVLs) of the Research Institute of Influenza in different regions of the country which cover approximately 3/4 of the territory of Russia. All human studies were approved by the Institutional Ethical Board and by the superior controlling authority ("Rosпотребнадзор"). The informed consent for the bio-materials collection and studies was obtained from research subjects or from their relatives (in case of post-mortem materials).

Isolation of viruses was carried out in the certified MDCK cell culture which was originally obtained from the WHO Reference Center on Influenza (CDC, Atlanta, Georgia, USA) and in the 10-days-old chicken embryos (E) obtained from "Plemeprodukt Ltd.", Russia. Isolation was done according the standard internationally admitted methods [4]. All manipulations with pandemic virus were fulfilled in biosafety 3 level (BSL3) laminar cabinets.

The reaction of hemagglutination and the inhibition of hemagglutination (HAI) were performed according the WHO recommended method with the application of 0,75 % suspension of human red blood cells of the group 0 or 0,5 % suspension of chicken red blood cells in case of viruses, isolated in eggs [4].

Animals. For the production of diagnostic antisera, outbred laboratory white rats of the weight 300-400 g were used. Rats were obtained from the nursery-farm of the Russian Academy of Medical Sciences "Rappolovo". Experiments on animals were performed according to "the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" and were approved by the Institute Ethical Board.

Antisera. For the identification of epidemic isolates we

used the hyperimmune diagnostic bovine or ovine antisera annually obtained from the WHO reference Center (CDC, Atlanta, Georgia, USA). For a detailed antigenic analysis we used the hyperimmune rat antisera against epidemic and reference influenza strains produced in our laboratory. Normal equine serum was purchased from "Sigma" (USA).

Results

Fig. 1 demonstrates the proportions of different types and subtypes of influenza viruses isolated in Russia in the last 5 epidemic seasons. The proportion of A(H1N1) subtype has considerably grown during the seasons 2005-2008 from 12 % to 46,7 % though in the season 2008-2009, preceding the pandemic season, it fell down to 16,2 %. The later was obviously favorable for the future expansion of pandemic virus because no strong competition could proceed with previously circulating strains of the same subtype.

During the period from July 20 2009 up to April 30 2010 we have obtained 772 swabs from clinics and out-patients in St.-Petersburg and 374 swabs from the BVLs. In this period rather high incidence of lethality from pneumonia was observed which developed on the background of the pandemic flu H1N1v. Thus, we received from BVLs 173 post-mortem materials from 91 deceased patients which manifested PCR+ influenza H1N1v-specific RNA. From this number 121 materials were applicable for virus isolation (81 of them were PCR+). In the reported period we also received 12 post-mortem materials from deceased patients from St.-Petersburg and Leningradskaya oblast (region). All materials purchased from BVLs including post-mortem samples were transmitted to the laboratory of molecular virology of RII in view to discover viral RNA. Materials from St.-Petersburg were tested for a possibility of isolation of influenza virus H1N1v both in eggs and in MDCK cells. PCR+ materials got from BVLs were also tested in both isolation systems. PCR-negative materials were discarded. We isolated from the materials collected in St.-Petersburg and region 229 strains of pandemic influenza which compose 29,7 % of the total number of analyzed samples. At the same time, we did not isolate any other sub-types of influenza in the season 2009-2010 except the pandemic flu. From the swabs purchased from BVLs 47 strains were isolated which compose 37,9 % of the PCR+ samples, and from the post-mortem materials – 35 strains (43,2 % of the PCR+ samples).

Altogether in the season 2009-2010 we isolated, retrieved and analyzed in HAI 453 influenza strains. 91,2 % of them composed pandemic strains A(H1N1)v, and only 7,9 % - viruses B (fig. 1). These data together with the epidemiologic data and the results of PCR-diagnostic evidence in favor of nearly monoeiological character of epidemic season 2009-2010 in Russia for pandemic influenza A(H1N1)v.

The isolation of pandemic viruses was fulfilled in two traditional model systems – embryonated eggs and cell culture MDCK. Nevertheless, in case of pandemic 2009 virus we could observe the tendency of preferential multiplication in embryos comparing to MDCK. This statement is indirectly confirmed by several facts. Viruses isolated in eggs were more easily subjected to further passages in purpose to enhance the HA-titer. Viral isolation from post-mortem materials was more effective in eggs. Taking into account the "swine origin" of given viruses it is also boosted by the data of literature [5]. It was shown that viruses isolated from pigs, both from swabs of life animals and post-mortem materials replicated more effectively in embryos than in MDCK cells. Thus, dealing with post-mortem materials, chicken embryos are the preferential system of viral isolation both from the point of view of effectiveness and rapidity of obtaining the results.

H1N1v viruses which were isolated and passaged in MDCK even with the significant HA titers, quickly lost their HA activity provided kept at +4°C. Moreover, some other tested cell lines proved to be practically non-sensitive to the pandemic viruses H1N1v.

Antigenic and biological properties of the virus strains of pandemic influenza H1N1v.

We used HAI reaction for the typing and antigenic characterization of isolated viruses. In course of isolation of viruses in the reported period we produced rat polyclonal antisera to the strains A/California/07/09 and A/

St.Petersburg/56/09 (H1N1)v and the antisera to the strains A/New Jersey/8/76 (the virus isolated during the epidemic 1976 in the United States and also of the swine origin) and to the "swine" strains A/SW/1976/31 and A/Iowa/15/30. The HAI results of representative strains are given in table 1.

Table 1 shows that the isolated strains were homogenous in their antigenic properties and interacted with the diagnostic antiserum CDC for A(H1N1)v and also with the antisera to the strains A/California/07/09 and A/St.Petersburg/56/09 up to 1 – 1/4 homologous titer. Viruses which were isolated from post-mortem materials did not differ by their antigenic characteristics from those isolated from swabs of life patients. Only two strains could be attributed to the drift-variants of the strain A/California/07/09 because they reacted with the appropriate antiserum up to 1/8 homologous titer – these strains were A/Pskov/1/09 and A/Belgorod/6/09 – see table 1. It is interesting that the isolated strains reacted with the antisera to the strains A/New Jersey /8/76 and A/SW/1976/31 to 1/4-1/8, and some particular strains even to 1/2 homologous titer. It is even more amazing that some pandemic isolates reacted with the antiserum to the strain Iowa isolated in 1930 up to 1/4-1/8 homologous titer. Despite of the fact that since the outbreak of "swine flu" in the USA in New Jersey 30 years had gone (and for the strain Iowa this period is nearly 70 years) the hemagglutinin of these viruses and of the pandemic influenza 2009 share some common antigenic determinants that was shown in HAI.

Table 1. Antigenic structure of influenza viruses A(H1N1) v, isolated in Russia in the epidemic season 2009-2010 according to the HAI method.

№	Influenza viruses A(H1N1)v	Dign.serum A(H1N1)v, CDC Lot. 58845141	Rat antisera to influenza viruses					Normal equine serum, Serial N. 40 56° 30 min	Normal equine serum, Serial N. 40 80° 60 min
			A/SW/ 1976/31	A/Iowa/ 15/30	A/New Jersey/ 8/76	A/California/ 7/09	A/SPb/ 56/09		
1	A/SW/1976/31	5000	640	1280	80	20	20	< 20	< 20
2	A/Iowa/15/30	5000	640	1280	80	20	20	< 20	< 20
3	A/New Jersey/8/76	5000	320	320	640	80	80	< 20	< 20
4	A/California/7/09	5000	160	160	320	1280	640	< 20	< 20
5	A/St.Petersburg/ 56/09	5000	160	320	320	640	1280	> 1280	> 1280
6	A/St.Petersburg/ 44/09	2560	80	80	80	320	320	< 20	< 20
7	A/St.Petersburg/ 60/09	1280	80	80	80	320	320	< 20	< 20
8	A/St.Petersburg/ 69/09	2560	160	160	160	640	1280	640	> 1280
9	A/St.Petersburg/ 130/09	5000	160	320	320	1280	1280	1280	> 1280
10	A/St.Petersburg/ 8/10	2560	160	160	160	640	1280	1280	> 1280
11	A/St.Petersburg/ 21/10	2560	160	80	160	640	640	640	> 1280
12	A/St.Petersburg/ 22/10	2560	80	80	160	320	640	640	> 1280
13	A/Belgorod/3/09	640	80	80	80	320	320	1280	> 1280
14	A/Belgorod/6/09	1280	80	80	80	160	320	< 20	< 20
15	A/Petrozavodsk/2/09	2560	80	80	80	320	320	< 20	< 20
16	A/Vologda/6/09	2560	80	80	80	320	320	< 20	< 20
17	A/Astrakhan/6/09	1280	80	80	80	160	320	< 20	< 20



One more interesting feature of a considerable part of isolated strains is their capability to react with high titers with the heated to 56°C and to 80°C normal equine serum while all the strains of swine origin isolated earlier were inhibitor-resistant (table 1).

Russian isolates of 2009 divided in this respect in two clear and approximately equal in number groups: one of them is similar to the reference strain A/California/07/09 and did not react with the equine serum while the other, similar to the strain A/St.Petersburg/56/09, reacted with high titers (to 1:1280 and higher) – this group is marked by color in table 1. At present time this property proved to be the most significant differentiating indicator of Russian isolates of pandemic influenza A(H1N1)v.

Apart of the HAI we tested a possibility of revealing differences between the isolated strains by the HA with different types of red blood cells. For that purpose we have chosen viruses isolated in parallel in MDCK and in eggs. The viruses were tested in HA with the chicken red blood cells (0,5 % suspension) and human red blood cells of the

Table 2. Comparative hemagglutination titers of influenza viruses A(H1N1)v with chicken and human red blood cells.

Influenza viruses A(H1N1)	Chicken red blood cells	Human red bloodcells
A/California/07/09	512	512
A/St.Petersburg/56/09	32	128
A/New Jersey/8/76	256	256
A/St.Petersburg/19/09	32	64
A/St.Petersburg/31/09	16	32
A/St.Petersburg/48/09	16	32
A/St.Petersburg/70/09	16	64
A/St.Petersburg/75/09	16	64
A/St.Petersburg/98/09	128	64
A/St.Petersburg/102/09	32	64
A/St.Petersburg/107/09	16	64
A/St.Petersburg/120/09	16	32
A/St.Petersburg/122/09	16	32
A/St.Petersburg/169/09	64	64
A/St.Petersburg/170/09	16	32
A/St.Petersburg/184/09	64	64
A/St.Petersburg/204/09	128	128
A/Smolensk/2/09	32	32
A/N.Novgorod/2/09	128	128
A/Petrozavodsk/1/09	32	64
A/Belgorod/4/09	64	128
A/Saratov/8/09	32	64
A/Pskov/1/09	64	64

group 0 (0,75 % suspension). The results are presented in table 2. Taking into account the presented data one can conclude that there are no pronounced differences in the fixation of the red blood cells of different origin by iso-

lated strains of pandemic influenza.

In order to study the effectiveness of the isolation of pandemic viruses we tested a number of cell lines from the cell culture bank of the RII. We have chosen 10 lines: 2 cell lines of animal origin – MDCK (dog kidney) and swine kidney cells (SK), and 8 human cell lines: A-549 (lung carcinoma), ECV (spontaneously transformed endothelial line), L-41 (monocytic leukemia), T-98 (T-lymphoblast line), RD (rhabdomyosarcoma), A-172 (glyoblastoma), FLECH (human embryonic lung fibroblasts) and Girardi Heart (cells of auricle). We have chosen as the Russian etalon the strain A/St.Petersburg/05/09 and took also the reference strain H1N1v A/California/07/09 and its vaccine analogue. For a comparative purpose we studied some other viruses: influenza viruses A/PR/8/34 (H1N1), A/Brisbane/59/07 (H1N1), B/St.Petersburg/40/09, and also one highly pathogenic avian virus A(H5N1) and a low pathogenic virus of the same sub-type A(H5N1).

The results demonstrated (table 3) that viruses of avian origin infected wider spectrum of cell lines whether they were highly- or low pathogenic. This is in accordance with the literature data [6]. At the same time pandemic 2009 strains (colored in the table 3) multiplied practically only in MDCK cells (up to the infectious titer 10⁵-10⁶). Influenza viruses B as well as epidemic viruses A(H1N1) multiplied also in the cells of swine kidney to the infectious titer 10⁴. The obtained data in our opinion evidence in favor of the moderate pathogenicity of pandemic influenza comparing to highly pathogenic avian virus A(H5N1).

Discussion

Comparative molecular-genetic analysis of predicted aminoacid sequences of the hemagglutinin of pandemic strains 2009 isolated in RII which was fulfilled in the laboratory of molecular virology and gene engineering has shown the genetic homogeneity of strains A(H1N1)v relative to the reference strain A/California/07/09 (homology of the H sequence 98,9 %) [7]. Molecular-genetic analysis of the HA sequence of the strains A/California/07/09 and A/New Jersey/8/76 has revealed the degree of homology between these two strains 90,2 %.

Comparing to the reference strain of epidemic A(H1N1) virus of the previous epidemic season 2008-2009 A/Brisbane/59/2007 the pandemic H1N1v virus hemagglutinin has 103 aminoacid substitutions, among them more than 30 were disclosed in antigenic sites, so the degree of homology to this strain is 78 %. A new site of glycosylation was discovered in the position 276 of HA [7]. Essential distinctions of the aminoacid sequence of HA and antigenic properties of the H1N1v strains as compared with actual circulating and vaccine strains is one of the factors which determine the pandemic potential of this new influenza virus.

Table 3. Sensitivity of the different cell lines to avian, swine and human influenza viruses (lgTID50).

Cell line	Influenza viruses								
	A/duck/Kurgan/5/05 H5N1	A/Bee-eater/7a/07 H5N1	A/Swine/1976/31 Sw H1N1	A/California/07/09 H1N1v	A/California/07/09 vaccine H1N1v	A/SPb/05/09** H1N1v	B/SPb/40/09	A/Brisbane/59/09 H1N1	A/PR/8/34 H1N1
MDCK	5,0	>6	5,0	3,5	2,0	5,0	4,0	5,0	4,5
A-549	2	1	-	-	-	-	1,0	1,0	2,0
ECV-304	4,5	4	1	-	-	1,0	0,5	1,0	2,0
L-41	2,5	4	-	-	-	-	-	1,0	1,0
CaCo-2	1	2	-	-	-	-	0,5	1,0	1,0
FLECH*	2,5	1	-	-	-	-	1,0	1,5	2,0
Swine kidney	5,5	5,5	2,0	1,0	±	2,0	2,0	4,0	4,0
RD	3,0	4,0	1,0	1,0	2,0	-	1,0	4,0	-
T-98	1,5	3,5	-	1,0	1,0	-	1,5	4,0	-
Girardi Heart	<0,5	-	-	-	-	-	-	-	-

According to the literature data, the mutation in the HA gene D222G could cause a broadening of the spectrum of receptor specificity of influenza virus by the acquisition of the capacity to bind both the residues α(2→6) and α(2→3) of the sialic acid of cellular receptors [8]. Both types of receptors are present at the human respiratory tract but in different parts of it they exist in different proportions [9]. According to the data of the European Center of Disease Control and Prevention (ECDC) the varieties G222 of the H1N1v virus were isolated in 20 countries from subjects deceased of influenza or suffered of the severe form of illness as well as from those sustained only a light course of influenza [10]. Concerning the strains isolated in RII this mutation was discovered in 9 cases: 4 were isolated from life patients and 5 – from post-mortem materials. Thus there are no convincing data at present time which could prove causal relationship of the given substitution and the aggravation of a disease course. This is in accordance with the literature data [10].

Concerning the resistance of studied strains to the widely used antiviral preparations, it was shown that all tested strains possessed the substitution S31N in the M2 protein which determine the resistance to adamantanes and had no substitution in the position 275 of NA which determine the resistance to oseltamivir (H275Y). These substitutions are the characteristic indices of the Eurasian lineage of swine influenza viruses [1]. Thus all studied Russian H1N1v isolates were resistant to adamantanes (rimantadine) and sensitive to oseltamivir.

Summarizing we can postulate that: 1) The isolation of pandemic H1N1v virus was more effective in chicken embryos than in MDCK cells, 2) Isolates kept at +4°C quick-

ly lost their viability, 3) All studied Russian isolates were genetically and antigenically homogenous and no significant antigenic drift was evident in the observed period, 4) A considerable part of strains has acquired the capacity to interact with heated equine serum which was not observed earlier in swine influenza viruses. For the H1N1v viruses isolated on the territory of Russian Federation this property is the most obvious differentiating index, 5) We did not find any genetic, antigenic or biological particularities of the strains isolated from post-mortem materials, 6) The wide spectrum of human and mammalian cell lines except MDCK line is non-sensitive to the pandemic influenza A(H1N1)v, 7) Russian isolates of pandemic virus A(H1N1)v are moderately pathogenic, sensitive to oseltamivir and resistant to adamantanes.

Acknowledgment

The authors express their acknowledgement to the staff of the laboratory of molecular virology and genetic engineering of our institute headed by Dr. M.P. Grudin for the PCR-analysis of samples and sequencing of isolated strains, to the laboratory of the mechanisms of chemotherapy headed by Dr. V.V. Zarubaev for testing the sensitivity of strains to antivirals and to the Director of the Institute professor O.I. Kiselev for a general guidance and inspiration of present work.

The work was partly supported by the ISTC/BTEP grant # 3070.

References

1. Garten RJ, Davis CT, Russell CA et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. Science 2009; 325: 197.
2. Smorodintseva EA, Sominina AA, Karpova LS. Comparative data on

- the development of influenza pandemic in Russia and in the other European countries (in Russian). Materials of the II Annual all-Russian Congress on Infectious Diseases. 2010 March 29-31; Moscow, 2010. p. 295.
- 3.L'vov DK, Burtseva EI, Prilipov AG et al. Isolation on 24.05.2009 and deposition in the State Virus Collection of the first strain A/Moscow/01/2009 (H1N1)swl, similar to the swine virus A(H1N1) from the first patient diagnosed in Moscow 21.05.2009 (in Russian). Problems of Virology. 2009; 5: 10-14.
- 4.Sominina AA, Burtseva EI, Konovalova NI et al. Isolation of influenza viruses in cell cultures and in chicken embryos and their identification. Methods guidance (in Russian). Moscow. 2006.
- 5.Clavijo A, Tresnan DB, Jolie R, Zhou E-M. Comparison of embryonated chicken eggs with MDCK cell culture for the isolation of swine influenza virus. Can. J. Vet. Res. 2002; 66: 117-121.
- 6.Li IWS, Chan KH, To KWK et al. Differential susceptibility of different cell lines to swine-origin influenza A H1N1, seasonal human influenza A H1N1, and avian influenza A H5N1 viruses. J. Clin. Virol. 2009; 46: 325-330.
- 7.Grudin MP, Komissarov AV, Erokin MU et al. Molecular genetic characterization of the strains of pandemic influenza A(H1N1)v isolated on the territory of Russian Federation in 2009 (in Russian). Materials of the II Annual all-Russian Congress on Infectious Diseases. 2010 March 29-31; Moscow, 2010. p. 82-83.
- 8.Xu X, Rocha EP, Regener HL et al. Genetic and antigenic analyses of influenza A (H1N1) viruses, 1986-1991. Virus Res. 1993; 28:37-55
- 9.Nicholls JM, Bourne AJ, Chen H et al. Sialic acid receptor detection in the human respiratory tract: evidence for widespread distribution of potential binding sites for human and avian influenza viruses. Respir. Res. 2007; 8: 73.
- 10.European Center of Disease Control and Prevention (ECDC). 2009 pandemic influenza A(H1N1) virus mutations reported to be associated with severe Disease (23 Dec 2009). Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/activities/sciadvice>

Responsible person:Dr. Mihkail EROPKIN
Research Institute of Influenza of The Russian Academy of Medical Science
15/17 Popova Str. 197376 St.Petersburg, Russia
email:eropkin@influenza.spb.ru

Paratiroid Patolojilerini Görüntülemeye Sintigrafik Yöntemler

Scintigraphic Methods in Imaging for Parathyroid Pathologies

Ayşe Esra ARSLAN, İrfan PEKSOY, Pelin ARICAN

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara - TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 11.01.2011

Kabul Tarihi: 23.02.2011

Özet

Primer hiperparatiroidi (HPT) sık rastlanılan endokrin bir hastalıktır ve öncelikli tedavisi patolojik paratiroid bezinin çıkarılmasıdır. Kullanılan görüntüleme metotları yüksek rezolüsyonlu ultrason (US), sintigrafik yöntemler, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonanstır(MR). Birçok sintigrafik yaklaşım kullanılmış olsa da bunlar içerisinde Tc-99m metoksi izobutil izonitrit (Tc-99m MIBI) ile yapılan planar ve tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) görüntüleme tekniği günümüzde en sık kullanılan radyonüklid görüntüleme yöntemidir. Son zamanlarda tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi/ bilgisayarlı tomografi (SPECT/ BT) bu alanda kullanılmaya başlanmıştır ve ilerleyen zaman içinde adenomların lokalizasyonunu değerlendirmede rolü anlaşılacaktır. Bu yazıda preoperatif paratiroid patolojilerinin tespitinde sintigrafik yöntemler temel olmak üzere halen kullanılmakta olan görüntüleme metotları tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Paratiroid adenom; paratiroid sintigrafisi; Tc-99m MIBI; SPECT; SPECT/BT.

Abstract

Primary hyperparathyroidism (HPT) is a common endocrine disorder and the priority curative treatment is surgical removal of the pathological parathyroid gland. The imaging modalities which have been using are high resolution ultrasound, scintigraphy techniques, computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI). Even though different scintigraphy protocols have been used, both single photon emission computed tomography (SPECT) and planar imaging with Tc-99m methoxy isobutyl isonitrile (Tc-99m MIBI) technique is the most common usage found at the present time. Recently single photon emission computed tomography/ computed tomography (SPECT/CT) was used for in this area, later in time its role of evaluation in adenoma localization will be understood. This article discusses imaging methods which are still in use, especially scintigraphic techniques, for determine preoperative parathyroid pathologies.

Key Words: Parathyroid adenoma; parathyroid scintigraphy; Tc-99m MIBI; SPECT; SPECT/CT/CT.

Giriş

HPT erişkinlerde 1/700 oranında görülen ve çoğu zaman asemptomatik olarak seyreden, kalsiyum dengesinin bozulması ve parathormonun (PTH) fazla salgılanmasıyla karakterize bir hastalıktır. HPT 'de standart cerrahi yaklaşım bilateral boyun eksplorasyonudur. Ancak son yıllarda tanı yöntemlerindeki gelişmelere bağlı olarak değişik yaklaşımlar geliştirilmiştir. Günümüzde daha çok preoperatif paratiroid patolojisinin lokalizasyonu yapılarak minimal invaziv cerrahi yöntemi tercih edilmektedir. Böylece hastaların hastanede kalış süreleri, operasyonda geçen zaman ve komplikasyon riski azalmıştır. Bu nedenle preoperatif paratiroid lezyonlarının görüntülenmesi önemli olup görüntülemeye US, MR, BT gibi radyolojik ve sintigrafik yöntemler veya bunların kombinasyonu kullanılmaktadır. US ve paratiroid sintigrafisinin (PS) beraber kullanımı ile boyun bölgesinde, BT/MR ve PS kombine edildiğinde mediastinal bölgede başarılı sonuçlar elde edilmektedir. PS diğer görüntüleme metodlarında olduğu gibi operasyon öncesinde paratiroid patolojilerini doğru bir şekilde lokalize etmeyi amaçlar. Aynı zamanda cerrahi sonrasında gelişebilecek HPT'de paratiroid patolojisini saptamada kullanılmaktadır. Paratiroid lezyonlarının sintigrafik görüntülenmesinde planar, SPECT ve SPECT/BT gibi farklı görüntüleme teknikleri ve farklı radyofarmasotikler (RF) kullanılmaktadır. En yaygın kullanılan metod Tc-99m MIBI izotopu ile çift faz planar görüntüleme tekniğidir. Doğruluğu artırmak amacıyla ilaveten Tc-99m MIBI-SPECT birçok klinikte rutin olarak kullanılmaktadır. SPECT/BT hibrid görüntüleme yöntemi son zamanlarda yaygınlaşmaya başlamış olup anatomik lokalizasyonu doğru olarak belirlediğinden diğer tekniklerden daha üstündür.

Paratiroid bezinin Anatomisi

Paratiroid bezi küçük, elipsoid şekilli genellikle tiroit bezinin arkasında yerleşen bir organdır. Normal paratiroid bezi 5–7 mm uzunluğunda, 3–4 mm genişliğinde, 40–60 mg ağırlığındadır (1,2). Yetişkinlerin % 80'inde 4 adet, % 15'inde 4'ten fazla, % 5'inde ise 4'ten az sayıda paratiroid bezi bulunur (3). Genellikle tiroit bezinin arkasında 2 alta, 2 üste olacak şekilde yerleşmişlerdir. Üsttekiler 4. Farengial arkın endoderminden orjin alır ve embriyolojik gelişim sırasında tiroit bezi ile, alttakiler ise 3. Farengial arkın köken alır ve timus ile göç ederler. Ayrıca ektopik olarak krikoid kartilajdan mediastene kadar olan bölgede bulunabilirler. En çok beklenen ektopik yerleşim bölgesi timik bölgedir.

Histoloji-Fizyoloji

Paratiroid bezinin büyük bir kısmını mitokondri ve sitoplazmadan fakir olan, PTH salgılayan esas hücreler ve mitokondriden zengin, paratiroid patolojilerinde sayıları artan oksifil hücreler olmak üzere 2 hücre grubu oluşturur.

Paratiroid bezi kalsiyum-fosfor hemostazında önemli bir rol oynayan PTH salgılamakla görevlidir. PTH 84 aminoasitten oluşan bir polipeptiddir.

PTH'un esas fonksiyonu serum kalsiyum değerini belirli aralıkta tutmaktır. Paratiroid esas hücreleri, kalsiyum konsantrasyonuna duyarlı reseptör mekanizmasıyla PTH düzeyini ayarlar. Böylece serum kalsiyum konsantrasyonu azaldığında PTH artar, serum kalsiyum düzeyi arttığında PTH azalır.

PTH renal tübül kalsiyum reabsorbsiyonunu stimüle eder. Üriner fosfat ekskresyonunu uyarır. 1 α hidroksilazı aktive ederek kalsitriol sentezini sağlayarak gastrointestinal sistemden kalsiyum absorpsiyonunu gerçekleştirir. Osteoblast ve osteoklast aktivitesini artırarak kemikten kalsiyum ve fosfor salınmasını sağlar.

Hiperparatiroidizm

PTH'un normalden fazla sekresyonudur. Klinik olarak nefrokalsinozis, ürolitiazis, kemik hastalıkları, komaya kadar gidebilen nöropsikiyatrik bozukluklar, karın ağrısından akut pankreatite kadar değişebilen gastrointestinal rahatsızlıklar veya halsizlik, kas ağrısı, kramplar gibi nöromusküler semptomlarla karşımıza çıkabilir. HPT primer, sekonder ve tersiyer olmak üzere üçe ayrılır:

Primer HPT: PTH sekresyonundaki normal feedback mekanizmasının bozulmasıyla PTH artar ve sonuç olarak hiperkalsemi ve hipofosfatemiy meydana gelir. Kadınlarda erkeklere göre üç kat daha fazla görülür. 50-60 yaşlarında pik yapar ve yaşla beraber görülme olasılığı artar. Primer HPT'de %85'inde neden paratiroid adenomu, %15'inde paratiroid hiperplazisi, %1'inden azında paratiroid karsinomudur. Ayrıca Multiple Endokrin Neoplazinin (MEN) bir komponenti olarak ortaya çıkabilir. Özellikle rekürren HPT'de MEN'den şüphelenilmelidir.

Sekonder HPT: Kronik böbrek yetmezliği sonucu gelişebileceği gibi intestinal malabsorbsiyon nedeni ile de olabilir. 1,25 hidroksikalsiferol yokluğu nedeniyle PTH'un kemik dokusu üzerindeki etkisi kaybolur. Artmış PTH seviyesine rağmen serum kalsiyum değeri düşüktür. Paratiroid bezinde hiperplazi gelişir.

Tersiyer HPT: Uzun dönemli sekonder HPT'nin komplikasyonu olarak gelişir. Normal feed back mekanizmasının bozulmasıyla kontrolsüz hormon sekresyonu olur. Paratiroid bezinde hiperplazi ve fokal adenomlar meydana gelir.

Paratiroid Patolojilerinin Tedavisi

HPT konservatif olarak tedavi edilebilmesine rağmen temel tedavisi cerrahidir. Konvansiyonel cerrahi girişim yöntemi son zamanlara kadar bilateral boyun eksplorasyonu, dört paratiroid bezinin tespit edilmesi ve en büyük olan(lar)ın rezeksiyonu yada hiperplazi varsa üç buçuk paratiroidektomiydi. Tecrübeli bir cerrahın elinde bu yakla-

şımın başarı oranı %90'ın üzerindedir (4,5). Günümüzde preoperatif paratiroid patolojisi lokalizasyonu ve minimal invaziv cerrahi yöntemi ile yer değiştirmiştir (5). Böylece hastaların hastanede kalış ve cerrahi süresi, hipoparatiroidizm ve rekürren larengeal sinirin yaralanma riski azalmıştır.

Paratiroid Patolojilerini Görüntülemeye Kullanılan Yöntemler

Paratiroid bezinin görüntülenmesinde PS dışında US, MR ve BT kullanılabilir. US ve PS çoğu zaman kombine kullanılmaktadır. US'nin sensitivitesi % 83, Tc-99m MIBI ile PS sensitivitesi %85 iken kombine kullanıldığında bu oran %95'e kadar çıkmaktadır. BT ve MR genellikle ektopik, mediastinal paratiroid adenomlarında detaylı anatomik lokalizasyon için kullanılmaktadır. BT'nin primer HPT'de sensitivitesi %68, MR'ın %75'tir. Mediastinal paratiroid adenomlarında ise Tc-99m MIBI ile MR kombinasyonunun sensitivitesi %94'e ulaşmaktadır. US radyasyon içermemesi, kolay erişilebilir olması gibi avantajları olmasına rağmen intratiroidal paratiroid lezyonları, derin yerleşimli lezyonlar, ektopik ve özellikle mediastinal paratiroid patolojilerinde dezavantaja sahiptir. US'da tipik adenomlar karotid arterin medialinde, tiroit bezinin posteriorunda, oval, hipoekoik, anekoik sınırlı kitleler olarak görülürler. BT ile hem boyun hem de mediasten incelenebilmekle beraber lenf nodları, tiroit nodülleri yanlış negatif sonuçlara yol açabilir ve intratiroidal paratiroid lezyonları kolaylıkla gözden kaçabilir. BT'de paratiroid adenomlar damarlanması artmış lezyonlar olarak izlenirler. MR, hem boyun hem de mediastinal bölgede incelemeye olanak sağlamakta olup, yumuşak doku lezyonu olarak paratiroid patolojilerini daha iyi tanımlayabilmektedir. Tablo 1 ve Tablo 2'de tetkiklerin sensitivite, spesifite, doğruluk değerleri ve hastaların aldıkları doz değerleri verilmiştir (6-13).

PS'de Kullanılan Görüntüleme Teknikleri

Nükleer Tıp 1943 yılında George Charles de Hevesy tarafından temelleri atılan ve kendisine Nobel ödülü kazandıran "Tracer Yöntemi" ile bilim alanında kendine yer bulmuş ve zamanla anabilim dallarından biri olmuştur. Bu yöntemde temel esri radyonüklid ile işaretlenen ve biyolojik ortama verilen bir bileşiğin takibinin görüntüleme ile yapılmasıdır. Genellikle bu bileşik insan vücudunda doğal olarak bulunan bir molekül veya analogudur. Diğer yandan vücuda zarar vermeyen başka bileşikler de kullanılabilir.

Bu nedenle sintigrafisi bir "fizyolojik görüntüleme" yöntemidir. Tıp alanında da organların bazı hastalık durumlarında ortaya çıkan fizyolojik değişiklikleri gösterme amacıyla kullanılır.

Tablo 1-Paratiroid Görüntüleme Yöntemlerinin Karşılaştırılması (9,10,11)

Yöntem	Sensitivite %	Spesifite %	Doğruluk %
Ultrason (boyun)	87.2	25	83
BT	68	92	25*
MR	63.8	50	63.3
Tc 99m MIBI (çift faz planar)	56.5	98.6	81.1
Tc 99m MIBI (çift faz SPECT)	61.5	98.7	80.1
Tc 99m MIBI (çift faz SPECT/CT)	72	99.1	85.6

* Sadece tek bir kaynakta CT'nin doğruluk oranı bulunmuştur.

Tablo 2-Paratiroid Görüntüleme Yöntemlerinde Hastanın Aldığı Dozlar (30,31)

Yöntem	Hastanın aldığı doz (mSv)
Ultrason	0
MR	0
PA-Akciğer Grafisi	0.01
Toraks CT	8
Tl 201-Tc 99m Perteknetat çıkarma sintigrafisi	14.6-15.6
Tc 99m Perteknetat- Tc 99m MIBI Çıkarma Sintigrafisi	2.8-8.7
Tc 99m MIBI- İyot 123 çıkarma sintigrafisi	4-11.1
Çift Faz Tc 99m MIBI planar / SPECT	1.8-6.7
Çift Faz Tc 99m MIBI SPECT/CT	4.8-9.7
F-18 FDG PET	7.6
C-11 methionine PET	3-5.9

Radyoloji alanında olduğu gibi cihaz hastayı ışınlamaz. Hastadan saçılan ışınlar gama kamera sistemleri tarafından görüntüye dönüştürülür. Gama kamera sistemlerinin detektörlerinde bulunan kristal sistemleri hastadan gelen ışınları belli sınırlamalar ile algılayabildikleri için görüntü rezolüsyonu sınırlıdır. Genellikle bir santimetrenin altındaki patolojiler sintigrafik olarak görüntülenmemektedir. Burada önemli nokta verilen RF'i ilgili patolojinin konsantrasyonu olması gerektiğidir. Eğer RF patolojik doku tarafından tutulmamışsa boyutları ileri derecede olsa bile görüntülenemez.

Tracer Yönteminden sonra ikinci temel gelişme şimdilerde de kullanılan gama kameraların öncüsü olan “Anger” kamera sistemlerinin 1950’lerde kullanılmaya başlanmasıdır. Bu sistemlerle başlayan fizyolojik görüntüleme paratiroid patolojilerinde kullanılmaya 1960’lı yıllarda başlamıştır. Sonrasında birçok modalite ve teknik kullanılsa bile şimdilerde uygulanan en yaygın PS Tc-99m MIBI ile yapılan çift fazlı çalışmadır. Aşağıda bahsedilen çıkarma metodları nadiren günümüzde kullanılmaktadır.

Planar Görüntüleme: Gama kameranın görüş alanı içerisine baş-boyun ve mediasten girecek şekilde anterior projeksiyonda yapılır. Gerekliğinde şüpheli alanlar zoom yapılarak daha detaylı incelenebilir. Eğer gama kameranın görüş alanı yeterli gelmezse ekstra çekimler yapılabilir. Bu teknikte lezyon derinliğini tespit etmek mümkün değildir. Hangi RF kullanılırsa kullanılsın tek başına planar görüntüleme teknik olarak PS açısından eksik görüntülemidir.

Çıkartma Teknikleri: İki farklı RF kullanıldığında yapılır. Hastanın pozisyonu değişmeden görüntüleme masasında iken RF’ler enjekte edilir. Planar görüntülemeler yapılır. Elde edilen iki görüntünün biyodağılımları farklı olduğundan bilgisayar yardımı ile görüntüler birbirinden çıkartılır. Çıkartma sonrasındaki görüntünün paratiroid patolojisi olması beklenir. Talyum 201 (Tl-201)/Teknesyum 99m(Tc-99m) Perteknetat, Tc-99m MIBI/Tc-99m Perteknetat ve Tc-99m MIBI- İyot 123 (I-123) çıkarma sintigrafisi bunlara örnektir.

Çift Faz Görüntüleme: RF’lerin biyodağılımları zaman içerisinde değişiklik göstermektedir. Bu nedenle erken ve geç aşamalarda alınan görüntüler farklıdır. Buna tipik örnek Tc-99m MIBI ve Tc-99m tetrofosmindir. Erken aşamada hem tiroit bezi hem de paratiroid dokusu verilen ajanı konsantre eder. Birkaç saat sonra verilen ajan tiroit dokusundan temizlenir ve yalnızca paratiroid dokusunda kalır. Bu nedenle iki farklı zamanda planar görüntüler (15-20. dakika ve 2-4 saat sonra) alınır.

SPECT Görüntüleme: Görüntüleme masasında hasta yatarken gama kameranın dedektörü boyun ve mediasteni içine alacak şekilde ayarlanır ve hastanın etrafında dedektör 360 derecelik bir daire çizerek belirlenen görüntü sayısı ve süre kadar görüntüleme yapılır. Sonrasında bilgisayar aracılığı ile değişik filtre ve rekonstrüksiyon teknikleri kullanılarak transaksial, koronal ve sagittal kesitler elde edilir. Değerlendirme bu kesitler üzerinden yapılır. Planar görüntülemeye oranla daha doğru ve detaylı bilgi verir. Ayrıca daha duyarlıdır.

SPECT/BT Görüntüleme: Anlatılan SPECT tekniğine ilaveten aynı görüş alanı BT ile de görüntülenir. Elde edilen görüntüler SPECT, BT ve SPECT/BT füzyon olarak ayrı ayrı değerlendirilir. Önceleri iki farklı görüntüleme yapıp, yazılım üzerinden füzyon yapılırken, son zamanlarda hibrit sistemlerle görüntüleme aynı anda yapılmaya başlanmıştır. Bu sistemler tek başına SPECT çalışmasına ek olarak “attenuasyon korreksiyon” ve “anatomik lokalizasyonun doğru saptanması” gibi iki temel avantaj sağlamaktadır. Böylece elde edilen görüntülerin SPECT çalışmasından daha kaliteli ve doğru olması beklenmektedir. Ancak literatürde kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur (11).

Paratiroid Görüntülemeye Kullanılan Radyofarmasötikler (RF)

Radyonüklid paratiroid görüntüleme süreci son 4 dekada Selenomethionine-75 (Se-75) ile başlamış, Tl-201/Tc-99m Perteknetat çıkarma yönteminin kullanılması ile 1980’lerde ivme kazanmıştır. 1990’ların başında kullanılmaya başlanan Tc-99m MIBI şu sıralarda en yaygın kullanılan ajandır. Bu gelişim sürecinde görüntü kalitesinin iyi olması, hastanın az radyasyona maruz kalması ve görüntüleme sırasında hastanın konforu gibi faktörler rol almıştır (14-18).

Se-75: 1960’larda paratiroid patolojilerini görüntülemeye ilk kullanılan RF’tir. Ancak görüntü kalitesinin kötü olması, hasta dozimetrisi ve daha uygun RF’ler geliştirilmesinden dolayı kısa sürede kullanımdan kalkmıştır.

Tl-201 Klorid: Tl-201 esas olarak myokard perfüzyon görüntüleme ajanı olarak kullanılan potasyumun inorganik analogudur. Bu ajan bir siklotron ürünü olup yarı ömrü 73 saattir. Tl-201 görüntülemeye esas olarak kullanılan 68 – 80 keV’lik X ışınlarıdır, ayrıca 135 keV ve 167 keV’lik γ ışınları yayar. Na⁺-K⁺ ATP pompası yardımıyla aktif transport ile hücre içerisine alınır ve hızlı bir şekilde intraselüler K⁺ havuzuna katılır. Tl-201 hem tiroit hem de paratiroid dokusunda tutulur.

Tc-99m perteknetat: Serbest teknesyum olarak adlandırılır. Tc-99m perteknetat yarılanma ömrü 6 saat, enerjisi 140 keV’dir. Tc-99m perteknetat fonksiyone tiroit dokusunda tutulduğu için tiroit bezinin görüntülenmesi amacıyla kullanılır. Tl-201 ve Tc-99m MIBI ile aşağıda anlatılacak olan çıkartma tekniklerinde kullanılmaktadır.

İyot 123: Yarılanma ömrü 13.2 saattir ve 159 keV’lik γ ışınları yayar. Siklotron ürünüdür. Özellikle Tc-99m MIBI ile çıkarma sintigrafisinde tiroit görüntüleme ajanı olarak kullanılır.

Tc-99m MIBI: Lipofilik, hücre membranından pasif difüzyonla geçen monovalan katyonik bir izonitril bileşimidir. Geniş negatif transmembran potansiyeli nedeniyle daha çok mitokondrilerde birikir. Tc-99m MIBI myokard perfüzyon ajanı olarak geliştirilmiş olmasına rağmen birçok tümörde olduğu gibi paratiroid adenomlarında da tutulur. İntravenöz enjeksiyon sonrasındaki ilk beş dakika içerisinde hem paratiroid adenomunda hem de tiroit dokusunda tutulur.

Tc-99m tetrofosmin: Lipofilik, katyonik difosfin bir ajandır. Hücre membranına aktif transportla taşınır. Hücre içinde birikimi hücre membran potansiyeline bağlıdır. Paratiroid ve tiroit dokusundan farklı zamanda boşalma izlenmez.

Karbon 11 (C-11) methionine: Yarılanma ömrü 20 dakika olup siklotronda üretilir. Çekimin yapılacağı merkezin olduğu hastanede siklotron olması gerektiğinden kullanımı sınırlı olup ülkemizde yapılmamaktadır.

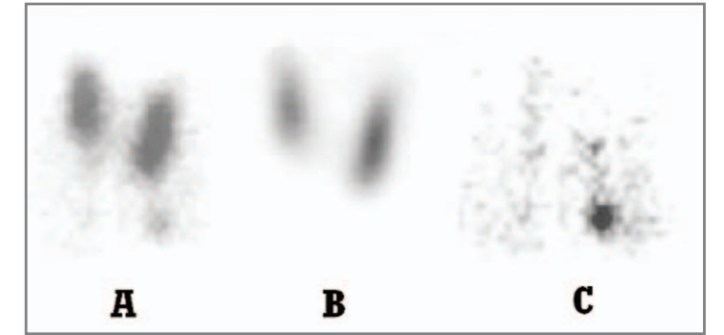
Florodeoksiglukoz (FDG)-18: Yarı ömrü 110 dakikadır. Siklotronda üretilir. Primer olarak glukoz ile işaretlenerek myokard ve beyin perfüzyonu, tümör taraması için Pozitron Emisyon Tomografi (PET) görüntülemeye kullanılır. Paratiroid lezyonlarının saptanmasında kullanımı kısıtlı olup literatürde yapılan çalışmalar az sayıdadır.

PS’de Klinik Uygulamalar

Tl-201/Tc-99m Perteknetat çıkarma yöntemi: Se 75’ in kısıtlı kullanımından sonra kendine en yaygın kullanım alanı bulan sintigrafik görüntüleme yöntemidir. 1980’lerin başında kullanılmaya başlanmıştır. Bu yöntemde 2-3 mCi Tl-201 iv. enjeksiyonundan beşinci dakikada bir planar görüntü alınır. Daha sonra 2-4 mCi Tc-99m perteknetatın iv. Enjeksiyonunu takip eden 15. dakikada tekrar planar görüntüleme yapılır. Önce Tc-99m perteknetat sonra Tl-201 verilmesi de uygulanabilen bir yöntemdir. Hangi RF’nin ilk ajan olarak verilmesi konusunda bir fikir birliği yoktur. Yaklaşık 30-45 dakika aralığında yapılabilen bu testte eğer hasta hareket ederse test başarısız olur. Tl-201 görüntülerinden Tc-99m perteknetat görüntüleri, her iki görüntüdeki piksel başına düşen sayımlar eşitlendikten sonra çıkarılır. Kalan görüntü paratiroid patolojisini gösterir (Resim 1). İki izotop kullanıldığından hastaya fazla radyasyon vermesi, uzun süre hastanın görüntüleme masasında hareketsiz kalma gerekliliği, Tl-201’in fiziksel özellikleri ve Tc-99m MIBI’nin kullanılmaya başlanması ne-

denleri ile günümüzde kullanım alanı azalmıştır. Bu testin sensitivitesi % 44’ten % 95’e kadar değişmekle birlikte Basso ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 300 mg’ın altındaki adenomlarda sensitivite %20, 1250 gr’ın üzerindeki ise %76 olarak bildirilmiştir. Bir başka çalışmada da lezyon boyutu ile görüntüleme arasında ilişki olmadığı belirtilmiştir. Ayrıca paratiroid hiperplazilerinde sensitivite adenomlardan daha düşük bulunmuştur (18,19).

Resim 1- Tl-201/Tc-99m Perteknetat Çıkarma Sintigrafisi. Tl-201 planar görüntülemeye sol tiroit lobu altında odak tarzında aktivite tutulumu izleniyor (A). Tc-99m Perteknetat planar çalışmada bu odak gözlenmiyor (B). Bilgisayar programı ile yapılan çıkartma görüntüsünde yalnızca paratiroid patolojisi izlenmektedir (C). (Semin Nucl Med. 2005 Oct;35 (4)’den alınmıştır).



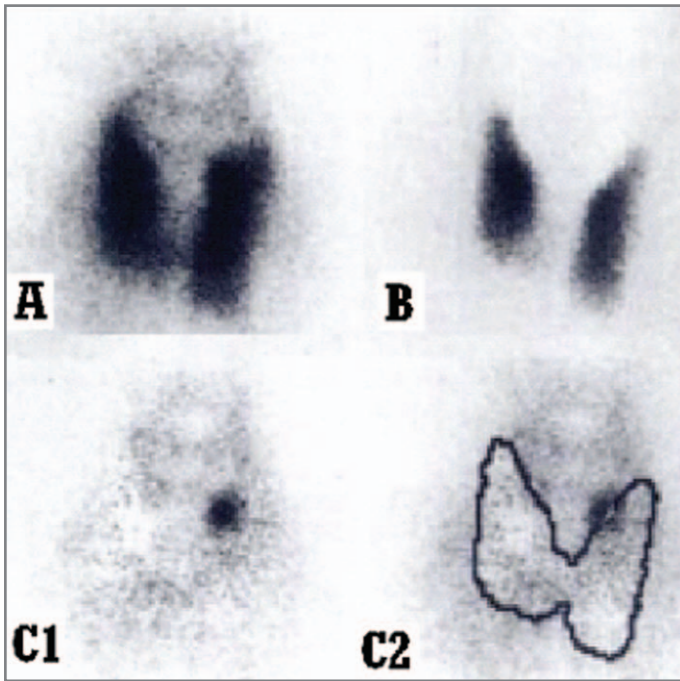
Tc-99m Perteknetat/Tc-99m MIBI ve Tc-99m MIBI/I-123 çıkarma Yöntemleri: Tc-99m MIBI ajan olarak PS alanında başarılı olduğundan yaygın kullanılmaya başlandı. Ancak özellikle tiroit patolojilerinde MIBI’nin yanlış pozitiflikleri çıkması üzerine (Resim 2) Tc-99m perteknetat veya I-123 kullanılarak çıkartma yapıp bu durumların önüne geçilmeye çalışıldı. Tc-99m Perteknetat- Tc-99m MIBI çıkarma yönteminde önce Tc-99m perteknetat verilir ve planar görüntüleme yapılır, bunu Tc-99m MIBI planar görüntüleme izler, tam tersi de yapılabilir. Bilgisayar yardımı ile Tc-99m MIBI görüntülerinden Tc-99m perteknetat görüntüleri çıkarılır. Çıkarma işleminden sonra boyunda kalan aktivitenin paratiroid patolojisini gösterdiği kabul edilir. Benzer şekilde Tc-99m MIBI- I-123 çıkarma yönteminde 200–550 μ Ci I-123 iv enjeksiyonundan 2-4 saat sonra gamma kamera altındaki hastaya 10-15 mCi Tc-99m MIBI enjeksiyonu yapılır. Boyundan ve mediastenden görüntüler alınır. Elde edilen I-123 görüntülerinden Tc-99m MIBI görüntüleri çıkarılır.

Resim 2- Çift Faz Tc-99m MIBI planar görüntüleme çalışması. Erken (soldaki görüntü) ve geç (sağdaki görüntü) fazlarda sağ tiroit lobu alt polde ve sol tiroit lobu üst polde aktivite tutulumları izleniyor. Operasyon sonrası histopatolojik incelemede sol lob üst polde tiroit adenoma, sağ lob alt polde paratiroid adenoma tespit edilmiş. (Semin Nucl Med. 2005 Oct;35(4)'den alınmıştır).



Çıkarma görsel olarak kontrol edilir ve tiroit bezindeki Tc-99m MIBI aktivitesi komşu boyun dokuları ile benzer düzeye geldiği zaman fokal veya artmış Tc-99m MIBI aktivitesi görülürse paratiroid patolojisinden şüphelenilir (Resim 3).

Resim 3- Tc-99m MIBI/I-123 çıkarma Yöntemi ile yapılan bir PS planar çalışma örneği. Tc-99m MIBI (A) ve I-123 (B) görüntülemelerde paratiroid patolojisi düşündürülen anlamlı görünüm izlenmiyor. Ancak çıkartma görüntülerinde (C1, C2) sol tiroit lobu üst pol medialinde paratiroid patolojisi ile uyumlu fokal aktivite tutulumu saptanıyor. (J Nucl Med. 1998 Jun;39 (6)'dan alınmıştır).



Hasta 30 dak boyunca kamera altında hareketsiz olarak kalmalıdır. Tanımlanan her iki çıkarma yönteminin tiroit

patolojilerini ekarte etme olanağı olsa da kullanım alanları sınırlıdır. Bu sınırlamalar çekim sırasında hareket etmeden uzun süre beklenmesi gerekliliği, uygulama zorluğu, tiroidin perteknetatı veya iyotu tutmaması veya az tutması, bazı hastalarda paratiroid patolojisinin tiroit nodülü arkasında yerleşmesi, paratiroid lezyonunun bazen tiroit nodülünü taklit eder tarzda tutulumlar göstermesi olarak sayılabilir. Ayrıca I-123 oldukça pahalıdır ve ülkemiz şartlarında uygulanmamaktadır. Yapılan 34 hastalık bir çalışmada bu yöntemin sensitivitesi %94, yanlış pozitiflik oranı %3 olarak bulunmuştur (20).

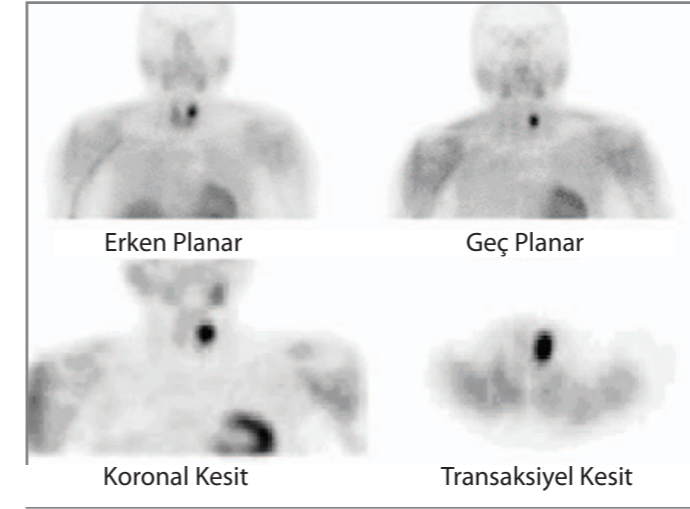
Çift Faz Tc-99m Tetrafosmin planar, SPECT, SPECT-BT Görüntülemeleri:

Tc-99m Tetrafosmin, Tc-99m MIBI ile benzer özelliklere sahiptir. Aşağıda Tc-99m MIBI için anlatılan görüntüleme tekniklerinin hepsi Tc-99m Tetrafosmin için uygulanabilir. Bu ajanın Tc-99m MIBI'ye ek üstünlüğü olmadığından paratiroid lokalizasyonunda geniş kullanım alanı bulamamıştır (17).

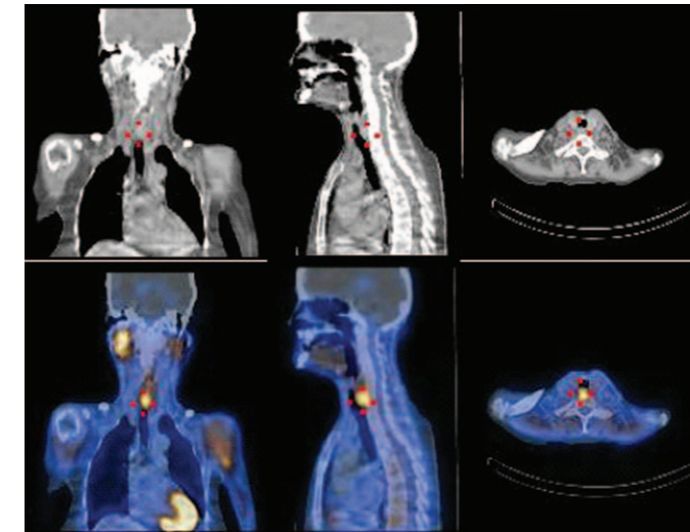
Çift Faz Tc-99m MIBI planar, SPECT ve SPECT-BT Görüntülemeleri:

Tc-99m MIBI tek izotop çift faz çalışma olarak 1990'ların başından bu yana kullanılmaktadır. 10-20 mCi Tc-99m MIBI iv enjeksiyondan 15-20 dak sonra erken, enjeksiyondan 2-4 saat sonra geç yüksek sayımlı planar görüntüler alınır. Bu yöntem tiroit dokusundaki Tc-99m MIBI temizlenmesinin patolojik paratiroid dokusundan daha hızlı olması esasına dayanır. Paratiroid patolojisinde geç görüntülerde aktivite retansiyonu olmaktadır (Resim 4, Resim 5). Tek izotopla görüntüleme hem basit hem de kolay uygulanabilir bir yöntem olduğu için günümüzde daha çok tercih edilmektedir. Ancak bazı tiroit lezyonlarında ve lenf nodlarında Tc-99m MIBI retansiyonu olabildiği için yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlar olabilmektedir. Tiroit-paratiroid patolojisi ayırımı yapılamıyorsa, planar çalışmada boyunda paratiroid dokusu görülemiyorsa, toraksta şüpheli tutulum varsa ya da planar görüntüde izlenen paratiroid adenomunun lokalizasyonu için SPECT görüntüleme yapılmalıdır. SPECT görüntüleme erken ve/veya geç fazlarda alınabilir. SPECT görüntülemenin eklenmesiyle testin sensitivitesi % 79'dan % 96'ya kadar artmaktadır (12).

Resim 4- Kliniğimizdeki hastalardan birine uygulanan Tc-99m MIBI ile yapılan çift faz planar ve geç fazda yapılan SPECT çalışmaları. Erken çalışmada sol lob üst polde tiroit dokusuna oranla daha belirgin odak tarzında aktivite tutulumu mevcut. Geç fazda tiroit dokusundan aktivite tamamen atılıyor. Sol lob üst polde -tanısı histopatolojik olarak teyit edilen- paratiroid adenomasına ait fokal aktivite retansiyonu izlenmekte. SPECT çalışma kesitlerinde lezyon derinliği daha net gözlenmektedir.



Resim 5- Kliniğimizdeki yapılan bir Tc-99m MIBI SPECT/BT füzyon çalışması. Geç dönem SPECT/BT görüntülerinde orta hatta retrotrakeal yerleşimli paratiroid patolojisi izlenmektedir. Bu hastada US ile lezyon tespiti yapılamamıştır. Olgu yapılan histopatolojik incelemede paratiroid adenomu tanısı almıştır.



Hibrit görüntüleme sistemi olarak PET/BT son yıllarda özellikle onkoloji alanında yaygın olarak kullanılmaktadır. PET/BT'deki bu başarı üzerine SPECT/BT sistemleri de geliştirilmiş ve Nükleer Tıp alanında kullanılmaya başlanmıştır. PS'nde de SPECT/BT'nin yararlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bir çalışmada planar görün-

tülemeye pozitif olan lezyonların %61'ini SPECT görüntüleme doğru lokalize etmiş, SPECT/BT'de bu oran % 100 bulunmuştur. Hibrit görüntüleme retrotrakeal paratiroid adenomlu hastaların %39'unda cerrahi yaklaşımı değiştirmiştir (21). 2007'de yapılan bir çalışmada 110 hastalık bir grupta erken ve /veya geç planar, SPECT ve SPECT/BT kombinasyonları karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Erken planar görüntülemeye sensitivite %34 iken çift faz (erken SPECT/BT- geç SPECT) yapıldığında bu oran % 73'e çıkmaktadır. Bu çalışmada bütün görüntüleme yöntemlerinde spesifite %94'ün üzerinde, negatif prediktif değer ise %95'ten fazla olarak hesaplanmıştır. Ayrıca erken SPECT/BT'nin sensitivitesi ve pozitif prediktif değeri geç SPECT/BT'den daha yüksek olarak bulunmuştur (22). HPT'li 48 hastalık bir çalışmada SPECT/BT, SPECT ile karşılaştırılmış, SPECT hastaların 43'ünde paratiroid patolojisini tespit etmiştir. SPECT/BT bir hastada tanıyı değiştirmiş, 4 hastada SPECT'in yanlış pozitifliğini ortaya koymuştur. Ayrıca 2 hastada ektopik paratiroid adenomunun lokalizasyonuna yardımcı olmuştur (23). Bir çalışmada ektopik paratiroid adenomu olan 36 hastaya SPECT/BT uygulanmış; SPECT çalışma pozitif olan 33 hastanın 10'unda SPECT/BT lokalizasyonu doğru belirleyerek cerrahiye kolaylaştırmıştır (24).

Tc-99m MIBI en yaygın kullanılan ajan olmakla birlikte görüntülemeye bazı limitasyonları mevcuttur. Tiroit nodülleri, lenfadenopati, tiroit karsinomu, lenfoma, metastatik hastalık, Brown tümör, inflamasyon ve sarkoidoz gibi patolojiler yanlış pozitif sonuçlara neden olmaktadır. Ayrıca lezyon boyutunun küçük olması (özellikle paratiroid hiperplazilerinde), P-glikoprotein eksprese eden paratiroid patolojileri, oksifil hücrelerden fakir paratiroid patolojileri ve bazı medikasyonlar yanlış negatif sonuçlara yol açmaktadır (25-29). Ayrıca birden fazla paratiroid glandında hastalık olması durumunda sensitivite daha düşük olarak bildirilmiştir (30,31).

Sonuç

Paratiroid patolojilerinin preoperatif olarak lokalizasyonu -SPECT/BT gibi yeni gelişmelerin katkısına rağmen- hala tam olarak yapılamamaktadır. Genel olarak PS'nin boyun bölgesinde US ile, mediastende MR veya BT ile kombine kullanımı olumlu sonuçlar vermektedir.

Literatürdeki kısıtlı çalışmalar, SPECT/BT hibrit görüntülemenin (özellikle BT kısmı tanısal ve ince kesitse) PS alanında katkı sağlayacağını göstermektedir. Son zamanlarda hibrit görüntülemeye PET/MR integrasyonu sağlanmış ve ticari olarak üretilmiştir. MR'ın özellikle yumuşak doku lezyonlarını görüntülemeye başarısı göz önüne alındığında bu metod ile de başarılı sonuçlar elde edilebilir. SPECT ile MR'ın füzyonu şu anda yazılım üzerinden yapılabilmekte olup paratiroid patolojilerinin tespitinde denenebilir. Diğer yandan ilerde SPECT/MR sistemleri geliştirilirse patolojilerin tespitinde çok daha başarılı yeni bir süreç başlayacak gibi gözükmektedir. Ayrıca paratiroid dokusunda spesifik olarak tutulum gösterebilen bir RF geliştirilirse paratiroid patolojilerinin tanısı ayrı bir boyut kazanacaktır.

Kaynaklar

- 1-Parfitt AM: Parathyroid growth: Normal and abnormal, in Bilezikian JP (ed): The Parathyroids: Basic and Clinical Concepts (ed 2), New York, Raven Press, 2001, pp 293-329
- 2-Yao K, Singer FR, Roth SI, Sassoon A, Ye C, Guiluano AE: Weight of normal parathyroid glands inpatients with parathyroid adenomas. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:3208-3213.
- 3-Varoğlu E, Bayraktar R, Argon M ve ark. Paratiroid Sintigrafisi Uygulama Kılavuzu; Turk J Nucl Med, 2001, Vol 10.
- 4-Niederle B, Roka R, Woloszczuk W. et al: Successful parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: A clinical follow up study of 212 consecutive patients. Surgery 1987; 102:903-909.
- 5-Mariani G, Gulec SA, Rubello D, et al: Preoperative localization and radioguided parathyroid surgery. J Nucl Med 2003;44:1443-1458.
- 6-Lumachi F, Ermani M, Basso S, et al: Localization of parathyroid tumours in the minimally invasive era: which technique should be chosen? Population based analysis of 253 patients undergoing parathyroidectomy and factors affecting parathyroid gland detection. Endocr Relat Cancer 2001; 8:63-69.
- 7-Krusback AJ, Wilson SD, Lawson TL, et al: Prospective comparison of radionuclide, computed tomographic, sonographic, and magnetic resonance localization of parathyroid tumors. Surgery 1989;106:639-646.
- 8-Akbaba G, Berker D, Aydın Y ve ark. Comparison of Preoperative Examinations in Patients with Primary Hyperparathyroidism: US, MIBI, SPECT and MRI. ENDO 2010 Abstract Book, Endocrine Reviews, Supplement 1, June 2010; 31(3): S1119.
- 9-Takeda M, Katayama Y, Kimura M, et al. Localizing methods of primary hiperparathyroidism and those results. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi. 1990 May;81(5):707-12.

- 10-Hindié E, Ugur O, Fuster D et al. 2009 EANM parathyroid guideline; Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009; 36:1201-1216.
- 11-Demir M, Nükleer Tıp Fiziği ve Klinik Uygulamaları, İstanbul, 2008.
- 12-Lorberboym M, Minski I, Macadziob S, et al: Incremental diagnostic value of preoperative 99mTc-MIBI SPECT in patients with a parathyroid adenoma. J Nucl Med 2003;44:904-908.
- 13-Sharma J, Mazzaglia P, Milas M et al; Radionuclide imaging for hyperparathyroidism (HPT): which is the best technetium-99m sestamibi modality? Surgery. 2006 Dec; 140(6):856-63 discussion 863-5.
- 14-DiGuilo W, Beierwalters WH: Parathyroid scanning with selenium-75 labeled methionine. J Nucl Med 1964;5:417.
- 15-Ferlin G, Borsato N, Camerani M, et al: New perspectives in localizing enlarged parathyroids by technetium-thallium subtraction scan. J Nucl Med 1983;24:438-441.
- 16-Coakley AJ, Kettle AG, Wells CP, et al: 99mTc-sestamibi—a new agent for parathyroid imaging. Nucl Med Commun 1989;10:791-794.
- 17-Vallejos V, Martin-Comin J, Gonzalez MT, et al: The usefulness of Tc-99m tetrofosmin scintigraphy in the diagnosis and localization of hyperfunctioning parathyroid glands. Clin Nucl Med 1999; 24:959-964.
- 18-Palestro CJ, Tomas MB, Tronco GG; Radionuclide imaging of the parathyroid glands; Semin Nucl Med. 2005 Oct;35(4):266-276.
- 19-Basso LV, Keeling C, Goris ML: Parathyroid imaging: use of dual isotope scintigraphy for the localization of adenoma before surgery. Clin Nucl Med 1992;17:380-383.
- 20-Hindié E, Mellièrè D, Jeanguillaume C, Perlemuter L, Chèhadé F, Galle P. Parathyroid imaging using simultaneous double-window recording of technetium-99m-sestamibi and iodine-123. J Nucl Med. 1998 Jun;39(6):1100-5.
- 21-Serra A, Bolasco P, Satta L, Nicolosi A, Uccheddu A, Piga M. Role of SPECT/CT in the preoperative assessment of hyperparathyroid patients. Radiol Med. 2006 Oct;111(7):999-1008.
- 22-Lavelly WC, Goetze S, Friedman KP et al. Comparison of SPECT/CT, SPECT, and planar imaging with single- and dual-phase (99m)Tc-sestamibi parathyroid scintigraphy. J Nucl Med.2007 Jul;48(7):1084-9.
- 23-Gayed IW, Kim EE, Broussard WF, et al: The value of Tc-99m-sestamibi SPECT/CT over conventional SPECT in the evaluation of parathyroid adenomas or hyperplasia. J Nucl Med 2005;46:248-252.
- 24-Krausz Y, Bettman L, Guralnik L, et al: Tc-99m MIBI SPECT/CT in primary hiperparathyroidism. World J Surg 2006;30: 76-83.
- 25-Garvie NW: Imaging the parathyroids, in Peters AM (ed): Nuclear Medicine in Radiologic Diagnosis. London, Martin Dunitz, 2003, pp 681-694

- 26-Sun SS, Shiau YC, Lin CC, et al: Correlation between P-glycoprotein(P-gp) expression in parathyroid and Tc-99m MIBI parathyroid image findings. Nucl Med Biol 2001;28:929-933.
- 27-Hetrakul N, Civelek AC, Stagg CA, et al: In-vitro accumulation of technetium 99m sestamibi in human parathyroid mitochondria. Surgery 2001;130:1011-1018.
- 28-Melloul M, Paz A, Koren R, et al: 99m Tc-MIBI scintigraphy of parathyroid adenomas and its relation to tumour size and oxyphil cell abundance. Eur J Nucl Med 2001;28:209-213.
- 29-Bhatnagar A, Vezza PR, Bryan JA, et al: Technetium-99m-sestamibi parathyroid scintigraphy: Effect of P-glycoprotein, histology and tumor size on detectability. J Nucl Med 1998;39:1617-1620.
- 30-Heller KS, Attie JN, Dubner S: Parathyroid localization: inability to predict multiple gland involvement. Am J Surg 1993;166:357-359.
- 31-Katz SC, Wang GJ, Kramer EL et al: Limitations of technetium 99m sestamibi scintigraphic localization for primary hyperparathyroidism associated with multiglandular disease. Am Surg 2003;69:170-175.

Sorumlu Yazar: Dr. İrfan PEKSOY

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Sıhhiye-ANKARA

Tel:508 48 78

E.mail: irfanpeksoy67@yahoo.com

Halk Sağlığı Açısından Bisfenol A

Bisphenol A From the Aspect of Public Health

Ramazan UZUN

Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı Zehir Araştırmaları Müdürlüğü, Ankara - TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 15.10.2010

Kabul Tarihi: 23.02.2011

Özet

Güvenilir gıdaya ulaşma konusu günümüzde daha büyük önem kazanmasına rağmen, gelişen teknolojik imkânların gıda sektörüne girmesi birtakım halk sağlığı problemlerini de beraberinde getirmektedir. Bunun sonucunda, ticari kaygılar ile halk sağlığının korunmasına yönelik ilkeler arasında bir çatışma ortamı gelişmektedir. Kesin verilerin bulunmadığı konular hakkında da tam manasıyla toplumda bilgi kirliliği yaşanmaktadır. Bu sebeple, bu çalışmada, üzerinde çok konuşulmakla birlikte, elde yeterli bilim kaynaklı verilerin bulunmadığı bisfenol A hakkında genel bilgi sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Bisfenol A, halk sağlığı.

Abstract

Although, today, the subject of accessing to trustworthy food has become more important, using the developed technology in the food industry brings about some public health problems together. As a result, a conflict area arises between commercial concerns and principles about preserving the public health. With the absence of facts and figures, in society, there is a problem of getting reliable information. That is why, in this study, it is aimed at to provide general information about the bisphenol A, a subject much discussed but with the lack of scientific information.

Key Words: Bisphenol A, public health.

Giriş

İnsanların hayatlarını sağlıklı bir şekilde sürdürebilmeleri için sağlıklı ve kaliteli gıdalarla beslenmesi gerektiği bilinen bir konudur. Ancak, zamanın gelişen ve değişen şartlarında, üretimden tüketime kadar gıdalara uygulanan çeşitli işlemler halk sağlığı açısından birtakım problemleri de beraberinde getirmiştir. Belirtilen anlamda önemli görülen konuların başında toksikolojik bakımdan önemi bulunan maddeler gelmektedir.

Bu çerçevede, son yıllarda üzerinde en çok konuşulan maddelerden birisi de bisfenol A'dır.

Genel Bilgiler

Bisfenol A (2,2-bis (4-hydroxyphenyl) propane, Cas Nu.: 80-05-7), polikarbonat plastiklerden, değişik gıda ambalajlarına, çocuk oyuncaklarına kadar çeşitli plastik malzemelerde ve dişçilik sektöründe izolasyon malzemelerinde kullanılan maddelerin yapısında bulunan bir kimyasaldır. Bu malzemelerin üretiminde 1960'lı yıllardan itibaren kullanım alanı bulan bisfenol A (1), insanlara, genel olarak üretiminde kullanıldığı ürünün temas ettiği gıda maddelerinin tüketilmesi sonucunda geçebilmektedir (2, 3).

Kullanım alanlarının çeşitliliğinden dolayı bisfenol A'nın yıllık 6 milyar sterlinden fazla bir ekonomik değerinin olduğu ifade edilmektedir (2, 3, 4). Bu yönüyle bugün dünyada çok fazla miktarda üretilen ve bununla doğru orantılı olarak insanların teması da fazla olmaktadır. Yaygın kullanımdan ötürü, Amerika'da yapılan araştırmalarda, analiz edilen idrarların % 95'inde bisfenol A'ya rastlanmıştır (5).

lajlarına, çocuk oyuncaklarına kadar çeşitli plastik malzemelerde ve dişçilik sektöründe izolasyon malzemelerinde kullanılan maddelerin yapısında bulunan bir kimyasaldır. Bu malzemelerin üretiminde 1960'lı yıllardan itibaren kullanım alanı bulan bisfenol A (1), insanlara, genel olarak üretiminde kullanıldığı ürünün temas ettiği gıda maddelerinin tüketilmesi sonucunda geçebilmektedir (2, 3).

Kullanım alanlarının çeşitliliğinden dolayı bisfenol A'nın yıllık 6 milyar sterlinden fazla bir ekonomik değerinin olduğu ifade edilmektedir (2, 3, 4). Bu yönüyle bugün dünyada çok fazla miktarda üretilen ve bununla doğru orantılı olarak insanların teması da fazla olmaktadır. Yaygın kullanımdan ötürü, Amerika'da yapılan araştırmalarda, analiz edilen idrarların % 95'inde bisfenol A'ya rastlanmıştır (5).

Toksikolojik Bilgiler

Toksikolojik etkileri ile endokrin sistem üzerine olan etkilerine ilişkin olarak çok sayıda hayvan deneyi yapılan bisfenol A (6)'nın toksikolojik yönünden, çocukların daha çok etkilendiği bildirilir iken, bu etkilenmenin plasenta vasıtasıyla anne karnında başladığı ve daha sonraki süreçlerde de devam ettiği ifade edilmektedir (3). Özellikle de büyüme çağındaki çocukların entelektüel yetenekleri, sosyal davranışları ve üreme sistemleri üzerine olumsuz etkilerinin bulunduğu bahsedilmektedir (3, 6).

Deney hayvanlarında yapılan çalışmalar sonucunda bilim kaynakları, alınan miktarla doğru orantılı olarak bisfenol A'nın özellikle prostat ve göğüs kanserleri, obezite, insülin direnci, dikkat bozuklukları ve hiperaktivite, beyinde hasar, bağışıklık sisteminde zayıflama, sperm sayısında düşüklük ve ergenliğe erken girilmesi gibi sağlık problemlerine yol açabileceği yönünde bilgilere ulaşıldığından bahsederken (3, 5), diğer yandan, bisfenol A'nın üreme sistemine yönelik özel toksikolojik etkili bir madde olmadığını bildiren çalışmaların yanında (2, 7), bu türden değerlendirmelerin yapılabilmesi için ilave çalışmalara gerek olduğunu ifa eden görüşler de mevcuttur (1, 2).

Bu çerçevede, bisfenol A'nın üreme sistemi üzerine olabilecek etkilerine ilişkin olarak 40 erkek farede yapılan bir çalışmada (8), her grupta 10 erkek farenin bulunduğu 4 grup oluşturulmuş, gruplardan üçüne sırasıyla 5 µg/kg/gün, 25 µg/kg/gün ve 100 µg/kg/gün miktarda bisfenol A intragastik olarak verilir iken, dördüncü gruba distile su verilmiştir. Erkek farelerin fertilitelerini değerlendirmek amacıyla çalışmada her bir erkek fare için bu uygulamaya maruz kalmayan iki dişi fare kullanılmış ve 25 µg/kg/gün ile 100 µg/kg/gün dozlarında bisfenol A alan gruplarla eşleştirilen dişi farelerde gebelik oranlarında önemli düşüşler tespit edilmiştir.

Yapılan incelemelerde, bisfenol A'nın sperm üretimi ile testis ve epididimdeki sperm sayısını azalttığı; diğer yandan testislerin ve seminal keselerin ağırlıklarında düşüşler olduğu anlaşılmıştır. Bu çalışma, araştırmacılar, bisfenol A'nın erkek farelerde fertiliteleri ve ürememeyi zayıflattığı yönünde bir kanaat uyandırmıştır (8).

Bisfenol A'nın insülin direncine sebep olabileceğinin ifade edildiği bir çalışmada (5), farelere 10 µg/kg miktarda tek doz bisfenol A verilmiş olup kan glukoz seviyesinin düştüğü, plazma insülin seviyesinin ise hızla arttığı tespit edilmiştir.

Yine aynı çalışmada (5) bu etkilerin, bisfenol A'nın verilmesinden iki gün sonra başladığı, 4 gün sonra ise kronik hiperinsülinemi oluştuğu; glukoz ve insülin tolerans testlerinin değiştiği bulgularına yer verilmiştir. Dolayısıyla bu

çalışmada, çok küçük dozlarda bile belirtilen etkilerin ortaya çıkmasına sebep olan bisfenol A'nın, bisfenol A için belirlenen advers etkilerin görülebileceği en küçük miktar olan 50 mg/kg/gün dozundan çok düşük miktarlarda bile önemli problemlere yol açar iken, bu miktarın artması durumunda sözü edilen parametrelerin daha da vahim boyutlara ulaşacağı kanaatine yer verilmektedir. Bu şekilde, bisfenol A'nın tip 2 diyabetin ortaya çıkmasında önemli bir risk faktörü olduğu fikri dile getirilmektedir.

Diğer yandan, bisfenol A'nın 2-40 ppb (parts per billion, milyarda bir)'lik miktarlarına maruz kalınması sonucunda hiperaktiflik, saldırganlık gibi davranış değişiklikleri olabileceği, 100 ppb'lik miktarına maruz kalınması durumunda da öğrenme yeteneğinde zayıflama görülebileceği bildirilmektedir (3).

Bilim kaynaklarında kronik olarak günlük 2,4-500 ppb miktarındaki bisfenol A'ya maruz kalınması durumunda insülin direnci, obezite, tansiyon yüksekliği ve kalp hastalıklarının oluşabileceğinden de bahsedilmektedir (3).

Ayrıca, bisfenol A'ya 2,5-30 ppb miktarındaki maruz kalınmalarda bile bağışıklık sistemlerinde zayıflama olabileceği bilgilerine rastlanır iken, 200 ppt (parts per trillion, trilyonda bir)'lik bir bisfenol A miktarına maruz kalınmasının antioksidan özellikli enzimlerde düşüşlere yol açarak hücrelerin zarar görebileceği ifade edilmektedir. Bisfenol A'nın beyinde ve endokrin sistemde yapabileceği hasarın da bu maddenin östrojen hormonu gibi davranmasından olduğu bildirilmektedir (3, 5).

Bunun yanı sıra, diş hekimliğinde izolasyon amaçlı kullanılan bisfenol A'nın tükürüğe geçtiği; ancak, buradan dolaşıma geçmediği veya dolaşıma tespit edilemeyecek miktarlarda geçebileceği de ifade edilmektedir (4).

Bisfenol A'nın östrojenik etkisinin, 17 β östradiolden 10 kat daha düşük olduğu da bildirilmektedir (9).

Genel olarak bilim kaynakları, yapılan hayvan deneylerinde bisfenol A'nın ağız yolu ile verilmesinde, deri altı ve periton içi verililere göre biyoyararlanımının daha düşük olduğunu bildirmektedir (9, 10). Vücuttan hızla metabolize (ağız yolu ile alımlarda % 80'i 5 saat içinde atılmaktadır.) olarak inaktif bileşikler hâlinde idrar ve dışkı ile atıldığı, vücutta birikme eğiliminde olmadığı yönündeki bilgiler, bisfenol A için üzerinde durulan diğer bilim kaynaklı verilerdir (2, 10).

Öte yandan, Avrupa Komisyonu Gıda Bilim Komitesi bisfenol A'nın günlük kabul edilebilir alımını (Tolerable Daily Intake, TDI) 10 µg/kg/gün olarak verir iken, Amerika Çevre Koruma Ajansı (U.S. EPA) bisfenol A için referans dozunu, advers etkilerin görülebileceği en küçük miktar olan 50 mg/kg/gün dozuna dayanarak 50 µg/kg/gün şeklinde belirlemiştir (5).



Sonuç ve Değerlendirme

Bisfenol A'nın kullanım alanı bulunduğu kaplardan gıdalara geçtiği (1, 2, 3, 6) bilinmektedir. Bilinen diğer bir konu da her ne kadar esas değerlendirmelerin yapılabilmesi için ilave çalışmalara ihtiyaç duyulduğu ve bu çalışmaların planlandığı (1) belirtilse de mevcut bilim kaynaklarının önemli bir kısmı da bisfenol A'nın halk sağlığına yönelik olumsuz etkilerinin olabileceğine dair değerlendirmelerde (2, 3) bulunmaktadır.

Bu sebeple, sağlıklı ve kaliteli gıdanın üretimi kadar gıdanın halkın tüketimine sunulması da çok büyük önem arz ettiğinden, gıdaların gerek temas ettiği kaplardan gerekse ambalajlardan halk sağlığını tehdit edebilecek maddelerle kirlenmesini önleyecek tedbirler alınmalı; ilgili kurum ve kuruluşlar da alınan bu tedbirlerin sıkı takipçisi olmalıdır.

Ayrıca, bisfenol A ve benzeri toksik maddelerin bulunabileceği başka malzemelerin de halk sağlığını tehdit etmeyecek biçimde kullanıma sunulmasının, sağlıklı toplum oluşturulmasında önemli bir basamak olduğu düşünülmektedir.

Diğer yandan, halkın, sağlıklı gıdalar ile gıdalarda bulunabilen toksikolojik maddeler ile günlük hayatta kullanılan ve yapılması sırasında toksikolojik yönden önemli maddelerde bulundurabilen malzemelerden kaynaklanabilecek halk sağlığı problemleri konusunda bilgilendirilmesi, bilgili ve bilinçli bir toplum oluşturulması yolunda atılan en önemli adımlardan birisi olarak değerlendirilmektedir.

Bu çerçevede, ülkemizde bu tür maddelerden kaynaklanan halk sağlığı problemlerini engellemek veya en aza indirmek amacıyla çalışmalar yapılmaktadır.

Nitekim, halka sağlıklı ve güvenilir gıdayı sunma maksadıyla hazırlanan mevzuatın içinde, gıda maddeleri ile temasta bulunan plastik madde ve malzemelerin tekniğine uygun ve hijyenik şekilde üretilmesini, işlenmesini, depolanmasını, taşınmasını ve pazarlanmasını sağlamak üzere hazırlanan bir Tebliğ mevcuttur. Bu Tebliğ'de, bisfenol A'nın da içinde olduğu bazı toksik maddelere kısıtlamalar getirilmiştir (11).

Ancak, bu tür sınırlı uygulamaların, benzer toksik maddelerin sebep olabileceği halk sağlığı problemlerinin önlenmesinde katkısının olacağı düşünülmeyle birlikte, yeterli olmayacağı yönündeki kanaat ağır basmaktadır.

Kaynaklar

1. Food and Drug Administration (FDA). Update on Bisphenol A for Use in Food Contact Applications U.S. Food and Drug Administration Janu-

ary 2010. Erişim Tarihi: 04/10/2010: <http://www.fda.gov>.

2. World Health Organization (WHO). Bisphenol A (BPA)-Current state of knowledge and future actions by WHO and FAO. International Food Safety Authorities Network (INFOSAN). Erişim Tarihi: 04/10/2010: <http://www.who.int>.

3. Environment California. Bisphenol A Overview. Erişim Tarihi: 16/09/2010: http://www.environmentcalifornia.org/environmental_health/stop-toxic-toys/bisphenol.

4. Fung EYK, Ewoldsen NO, Germain HA at al. Pharmacokinetics of Bisphenol A Released From a Dental Sealant. J Am Dent Assoc, 2000; 131: 51-58

5. Magdalena PA, Morimoto S, Ripoll C, Fuentes E and Nadal A. The Estrogenic Effect of Bisphenol A Disrupts Pancreatic β -Cell Function In Vivo and Induces Insulin Resistance. Environ Health Perspect, 2006; 114 (1): 106-112

6. Food and Agriculture Organization (FAO). Joint FAO/WHO Expert meeting to review toxicological and health aspects of Bisfenol A. Canada, October 2010. Erişim Tarihi: 04/10/2010: <http://www.fao.org>.

7. Cagen SZ, Waechter JM, Dimond SS at al. Normal Reproductive Organ Development in CF-1 Mice following Prenatal Exposure to Bisphenol A. Toxicological Sciences, 1999; 50: 30-44

8. Al-Hiyasat AS, Darmani H and Elbetieha AM. Effects of Bisphenol A on Adult Male Mouse Fertility. Eur J Oral Sci. 2002; 110 (2): 163-167

9. Rubin BS, Murray MK, Damassa DA, King JC and Soto AM. Perinatal Exposure to Low Doses of Bisphenol A Affects Body Weight, Patterns of Estrous Cyclicity, and Plasma LH Levels. Environ Health Perspect, 2001; 109 (7): 675-680

10. Bisphenol A: Information Sheet. Erişim Tarihi: 04/10/2010: <http://www.bisphenol-a.org/pdf/pharmacokineticsOctober2002.pdf>.

11. Tarım ve Köyişleri Bakanlığı. Gıda Maddeleri ile Temasta Bulunan Plastik Madde ve Malzemeler Tebliği (Tebliğ Nu.: 2005/31). 04/07/2005 tarihli ve 25865 sayılı Resmî Gazete.

Sorumlu Yazar: Dr. Ramazan UZUN

Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı

Zehir Araştırmaları Müdürlüğü, ANKARA

Tel:458 24 60

E.mail:ramazan.uzun@rshm.gov.tr;

ramazanuzun@yahoo.com

Vaka Sunumu

Genç Hastada Dev Üreter Taşı: Olgusu Sunumu

Giant Ureteral Stone In a Young Patient: A Case Report

Namık Kemal ALTINBAŞ

Sivas Asker Hastanesi Radyoloji Bölümü, Sivas- TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 24.01.2010

Kabul Tarihi: 23.02.2011

Özet

Üreter taşlarının çoğu 2 cm' den küçük boyutlarda, tek ve böbrek kaynaklı olmaktadır. Primer üreter taşları ise genellikle anatomik varyasyonlar, neoplazm, ureterosel gibi altta yatan bir anomali ile birliktelik gösterir. Yirmi yaşında erkek hastanın taşı büyük olmasına rağmen belirgin semptomla yol açmamış ve böbrek fonksiyone kalmıştır. Burada belirgin ureterohidronefroza yol açmayan, yaklaşık 50 gr ağırlıkta ve 3,5 cm uzunlukta distal üreter taşı olgusu ve görüntüleme bulguları anlatılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Üreter; üreter taşı; dev üreter taşı; intravenöz ürografi.

Abstract

Most of ureteral stones are less than 2 cm diameter, single and originates from kidney. Primary ureteral stones are generally with anatomic variations and anomalies like neoplasm and ureterosel. Although a 20 year-old patient's ureteral stone was big in diameter, it did not cause to any significant symptoms and the kidney was also functional. Here, a case of a distal 50 gram, 3.5 cm in diameter ureteral stone which did not cause any significant ureterohydronephrosis is discussed and the radiologic findings are reported.

Key Words: Ureter; ureteral stone; giant ureteral stone; intravenous urography.

Giriş

Genel olarak üreter taşları, böbrek taşlarının üretere inmesi sonucu gelişmektedir. Dev üreter taşları çok nadir olup bu tanımlama 5 cm' den büyük ve/veya 50 gr' dan ağır taşlar için kullanılmaktadır (1,2). Üreter taşları genellikle 4 mm' den küçük olduklarında kendiliklerinden düşme eğilimindedirler (3). Dev taşlar ise üreterde yıllar içerisinde büyüme sonucu gelişmektedir. Dev üreter taşları belirgin semptom vermediklerinden tanı gecikebilmekte ve ilgili böbreğin kaybı ile sonuçlanabilmektedir. Olgunun özelliği altta yatan primer patolojisinin bulunmaması, belirgin hidronefroz ve fonksiyon bozukluğu yapmadan uzun süredir genç bir hastada bulunmasıdır.

Olgusu

Yirmi yaşındaki genç erkek hasta, yeni başlayan sol yan ağrısı şikayeti ile hastaneye başvurdu. Nefrolitiazis öyküsü olmayan hastanın, son bir senedir doktora gitmesini gerektirmeyecek düzeyde hafif yan ağrısı şikayeti mevcuttu. Hasta direkt üriner sistem grafisi (DÜSG) için radyoloji ünitesine yönlendirildi (Şekil 1, 2). Grafi değerlendirmesinde sol üreter trasesi distalinde 3,5 cm uzunlukta taş ile uyumlu radyoopasite tespit edilen hastanın ultrasonografik (US) incelemesi yapıldı ve US ile de taşın varlığı teyit edildi. Ek olarak US' de renal pelvikalisiyel sistemde grade I - II hidronefroz tespit edildi, ancak belirgin üreter dilatasyonu saptanmadı. İntravenöz ürografi (IVU) inceleme-

sinde taşın proksimalinde üreter dilatasyonu bulunmadığı, sol böbreğin simetriğine oranla fonksiyon gecikmesi gözlemlendi ve kalisiyel sistemde dilatasyonun eşlik ettiği gözlemlendi (Şekil 3,4,5).

Şekil1. DÜSG'nde solda distalde üreter trasesinde taşa ait opasite izlenmektedir.



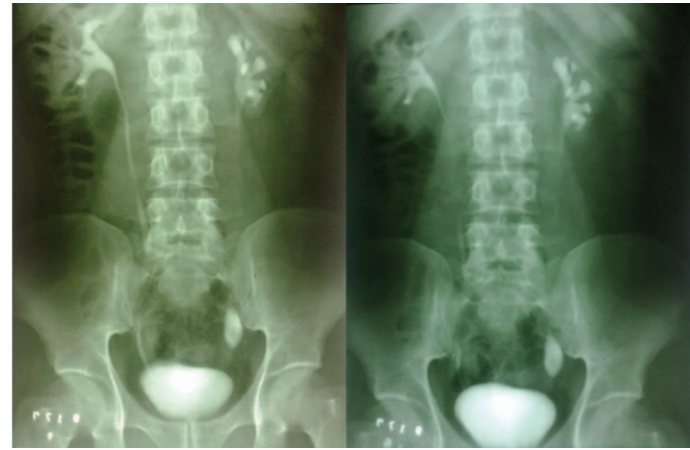
Şekil2. DÜSG'nde yaklaşık 3,5 cm longitudinal boyutlu taş izlenmektedir.



Altta yatan bir anatomik varyasyon ya da patolojik bulgu saptanmadı. Laboratuvar incelemesinde, hemogram ve

serum biyokimyasında sonuçlar normal sınırlar içindeydi. Tam idrar tahlilinde mikroskopik hematüri mevcuttu. İdrar pH'sı 7 olup idrar kültüründe üreme olmadı. Açık üreterolitotomi operasyonu ile taş tek parça halinde çıkarıldı (Şekil 6). İşlem esnasında uygulanan üreterostomi üçüncü günde çıkarıldı. Ameliyat sırasında ve sonrasında komplikasyon gelişmedi.

Şekil 3-4. IVU' de 7. ve 15. dakikalarda alınan röntgenogramda sol böbrekte hafif fonksiyon gecikmesi, pelvikalisiyel dilatasyon izlenmekte ancak aşırı üreter dilatasyonu gözlenmemektedir.



Tartışma

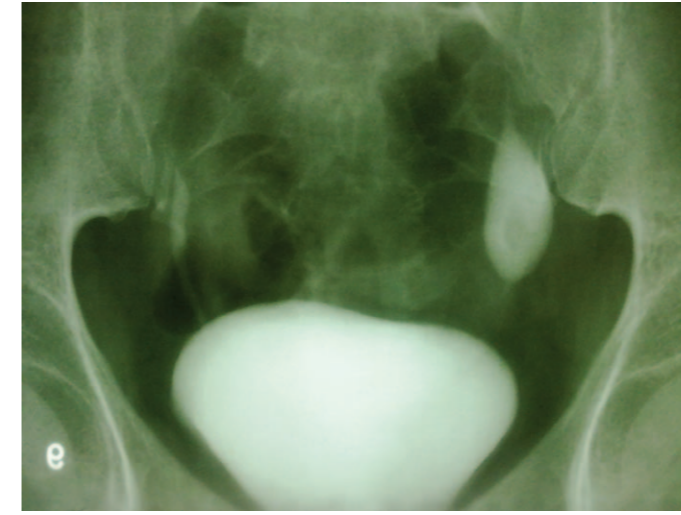
Üreter taşları küçük olduklarından (< 4 mm) genellikle kendiliklerinden düşer ve bir sorun oluşturmazlar (3). Ancak çapı 1 cm'den büyük olanlarda spontan pasaj zordur ve hasta semptomatik hale gelir (4).

Dev üreter taşları genellikle taş olduğu bilinen ve yıllarca tedaviyi reddeden hastalarda görülmektedir. Böbreği afonksiyonel hale getirerek olguları nefrektomiye ya da nefroüretrektomiye götürmektedir (5). Bununla beraber üriner akış, gecikme olmakla birlikte devam edebilir ve kronik tıkanma bulguları ortaya çıkabilir (6).

Sunulan olguda, kısa bir süre öncesine kadar hiçbir ürolojik yakınmanın olmadığı ve renal fonksiyonlarda belirgin bozulma yapmadığı görülmüştür. Renal pelvikalisiyel sistemde ise hafif düzeyde kronik sürece sekonder değişiklikler gözlenmiş olup, üreter genişliği taş proksimalinde dahi normaldir (Şekil 3,4,5). Bahsedilen intravenöz ürografi bulguları da beraber değerlendirildiğinde bu durum taş düzeyinde üreterde hafif düzeyde bir sızma gecikmesinin uzun vadede oluşturduğu değişiklikleri telkin etmektedir.

Üriner sistem taşları şekilleri açısından değerlendirilecek olursa böbrekten üretere düşen bir taş genellikle yuvarlak ya da oval şekilde iken üreterde bir süre kalan taşın longitudinal uzunluğu, transvers uzunluğundan daha fazla olmaktadır. Bu taşlar dev üreter taşı olarak nitelendirilen 5 cm'den büyük ve/veya 50 gr'dan ağır boyutlara ulaşabilmektedir (1).

Şekil 5. 15. dakikadaki IVU röntgenogramında taş seviyesinde üreter proksimali ve distalinde dilatasyon yoktur.



Şekil 6. Üreterolitotomi ameliyatı sonrası çıkarılan taş izlenmektedir.



Şekil 7. Üreter taşı.



Olgudaki taş şekli itibarı ile üreter trasesine uyacak şekilde longitudinal uzunluğu fazla, transvers çapı dar görünümündedir (Şekil 1, 6). Bu da taşın üreterde uzun süreli varlığını göstermektedir.

Literatürde az sayıda dev üreter taşı bildirilmiştir. Bunların çoğunda da tam obstrüksiyondan bahsedilmektedir ve altta yatan üreterosel, bifid üreter gibi primer patolojiler bulunmaktadır (7, 8). Sunulan olguda ise farklı olarak belirgin obstrüksiyon bulgusu izlenmemiş ve altta yatan herhangi bir patoloji saptanmamıştır.

Genel olarak 5 cm²'den büyük üreter taşlarında tedavi alternatifleri açık ya da laparoskopik

üreterolitotomi olarak bildirilmektedir (9). Ayrıca üreteroskopik laser litotripsi de tedavi alternatifleri arasındadır (10). Bu olguda açık üreterolitotomi ameliyatı uygulanmıştır (Şekil 7).

Kaynaklar

1. Sabnis RB, Deasi RM, Bradoo AM, Punekar SV, Bapat SD. Giant ureteral stone. J Urol 1995; 148:861-863.
2. Pereira AJG, Catalina AJ, Gallego SJA, Gurtubay A. Multiple giant ureteral lithiasis. Arch Esp Urol 1996; 49:984-986.
3. Drach GW. Transurethral ureteral Stone manipulation. Urol Clin North Am 1983; 10:709-712.
4. Sutor DJ and Wooley SE. Some data on urinary Stones which were passed. Brit. J. Urol 1975; 47:131-134.
5. İsen K, Küpeli B, Deniz N, Kordan Y. Bozkırlı İ: Bir dev üreter taşı olgusu. Türk Üroloji Dergisi 1999; 25:221-224.
6. Kılıç İ, Gedik A, Akın D. Dev üreter taşı: olgu sunumu. Dicle Tıp Dergisi 2009; 36:47-49.
7. Golomb J, Korczak D, Lindner A. Giant obstructing calculus in the distal ureter secondary to obstruction by a ureterocele. Urol Radiol 1987;168-170.
8. Hemal AK, Sharma DK, Sood R, Wadhwa SN. Giant staghorn ureteral calculus. Urol Int 1995; 177-178.
9. Segura JW, Preminger GM, Assimos DG et al. Nephrolithiasis clinical guidelines panel summary report on the management of ureteral calculi. J Urol 1997; 158:1915-1921.

Sorumlu Yazar: Uz. Dr Namık Kemal ALTINBAŞ
Sivas Askeri Hastanesi Radyoloji Bölümü, SİVAS-TÜRKİYE
Gsm: 0532 702 91 67
E-mail: namikaltin@gmail.com

A rare case of pedunculated nasal glioma associated with cleft palate and review of literature

Yarık damak ile ilişkili pedinküllü nazal gliomlu nadir bir olgu ve literatürün gözden geçirilmesi

Murat ANLAR, Tuba Dilay KÖKENEK-ÜNAL, Aynur ALBAYRAK, Murat ALPER

II. Pathology Department, Diskapi Yıldırım Beyazıt Research and Training Hospital, Ankara - TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 10.08.2010

Kabul Tarihi: 23.02.2011

Abstract

Nasal glioma or glial heterotopia is a rare nonhereditary congenital tumor-like condition of mid-line. It results from incomplete regression of neuroglial tissue in normal embryonic development. Nasal glioma occurs sporadically and most commonly presents in newborn infants and children, and rarely in adults. It does not have any malignant potential but preoperative diagnosis of nasal glioma is important because of high risk of infection. The lesion histologically contains normal mature glial / neuroglial cells and other components of central nervous system in abnormal location. Diagnosis is confirmed with positive GFAP staining. Herein, we report a 2 years old infant, born with cleft palate, presenting with a pedunculated nasal glioma.

Key Words: Glial heterotopia, nasal glioma, cleft palate.

Özet

Nazal gliom veya glial heterotopi orta hatta nadir olarak görülen konjenital gelişen tümör benzeri bir durumdur. Nörogliyal dokunun embriyonik gelişim sırasında tam olarak normal anatomik lokalizasyonuna göç edememesi sonucunda ortaya çıkar. Sporadik olarak genellikle yenidoğanlarda, çocuklarda ve nadiren de yetişkinlerde görülür. Lezyonun malignite potansiyeli bulunmamaktadır; fakat enfeksiyon riskinin yüksek olması nedeniyle operasyon öncesinde tanı konulması önemlidir. Lezyon histolojik olarak normal matür glial / nörogliyal hücrelerin ve santral sinir sistemine ait diğer elemanların olması gerekenden farklı bir yerde görülmeleriyle tanınır. Glial hücrelerin GFAP ile pozitif boyanması tanıyı kesinleştirir. Bu yazıda, yarık damakla doğan 2 yaşında bir erkek bebekte görülen pedünküllü bir nazal gliom vakası sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Glial heterotopi, nazal gliom, yarık damak.

Introduction

Nasal glioma is an uncommon disorder and is a developmental heterotopia rather than a true neoplasm. According to the most accepted theory, it occurs as a result of abnormal regression of the dura during embryonic development(1). It presents mainly in infants without any sex predilection. It is a rare disorder like other congenital mid-line anomalies (dermoid cyst, encephalocele) occurring one in 20,000-40.000 live births(1-3).

Case report

A 2 years old male infant was presented in Plastic Surgery Department with a swelling on the base of his nose which had been present since birth. Physical examination revealed a subcutaneous soft, rubbery, nonpulsatile mass, located on lateral aspect of the left nasal bone. Clinical history revealed cleft palate, vocal cord malposition and mental retardation. The patient had a surgery one year ago because of cleft palate. Laboratory findings were in normal limits. Chest-X-Ray did not show any abnormality.

On Maxillofacial CT, a nodular, smooth countered lesion with well defined margins was identified. The lesion was located on mid-line, neighboring to left nasal bone and was related to the nasal septum. Radiological examination could not rule out any communication between the lesion and the cranial cavity. The polypoid mass was surgically excised by plastic surgeon with the help of a neurosurgeon and an otorhinolaryngologist because a connection between mass and brain tissue was identified during surgery. Despite the presence of relation to central nervous system, cerebrospinal fluid leak was not found.

The surgical specimen had macroscopically polypoid appearance with smooth surface and was yellow-to-whitish colored, moderately firm in consistency, and 1.8 x 1.6 x 1 cm in size. The cut surface was homogenously whitish colored and shiny.

On microscopic examination, mature glial tissue was observed. It was composed of fibrovascular stroma and neuron-like multinucleated glial cells disseminated in fibrillary matrix (Figure 1).

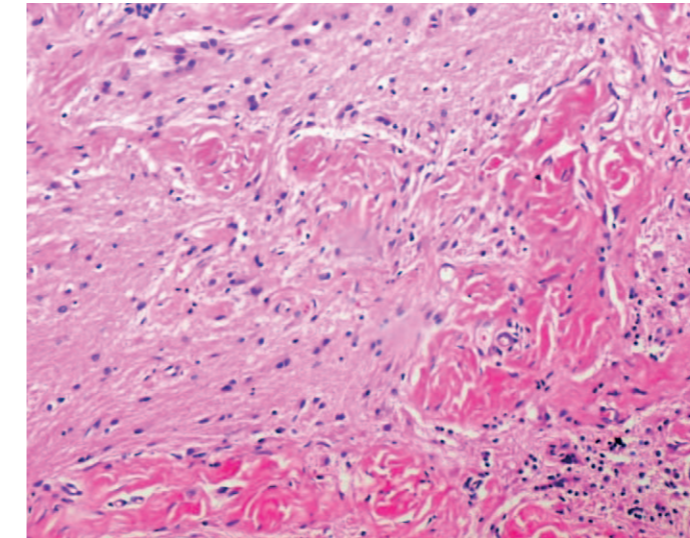


Figure 1-a. Microscopic features of nasal glioma. Glial cells are recognizable in fibrillary matrix. (H&E, x 100)

Nature of lesion was confirmed immunohistochemically with positive GFAP, NSE and S-100 staining(Figure 2b,c,d) We did not observe any cellular atypia and abnormal mitoses. Absence of proliferation capacity was confirmed by negative ki-67 staining(Figure 2e).

Discussion

Heterotopic glioma is a rare developmental disorder of neuroglial tissue. Nasal glioma is usually an isolated anomaly without coexistence of any other congenital malformations(1), but Uemura et al. presented the cases of heterotopic brain tissue found together with cleft palate(4) like our patient.

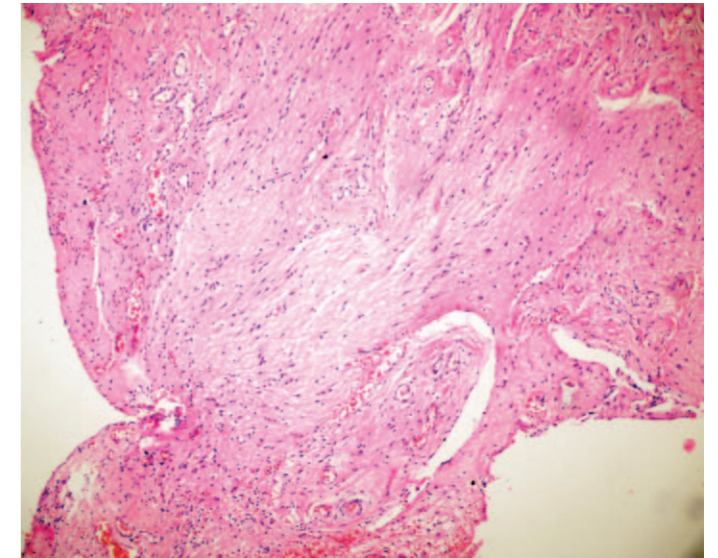


Figure 1-b. Microscopic features of nasal glioma. Glial cells without distinct cytoplasmic borders. (H&E, x 100)

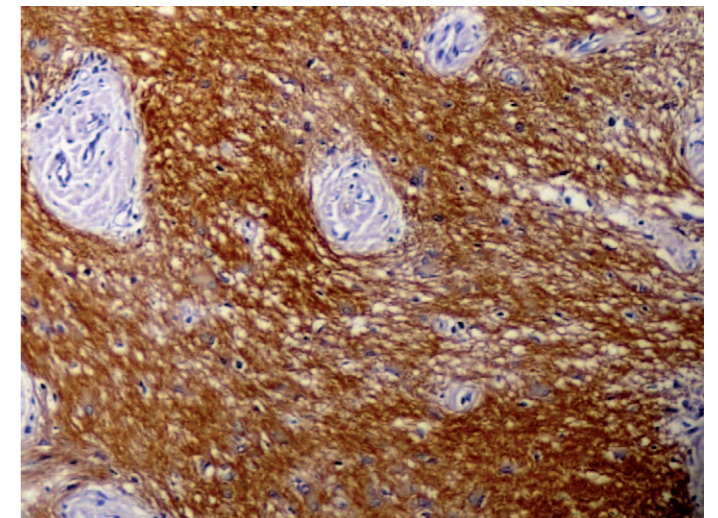


Figure 2-a. Immunohistochemical staining of nasal glioma. Positive staining of glial tissue with GFAP. (GFAP, x100)

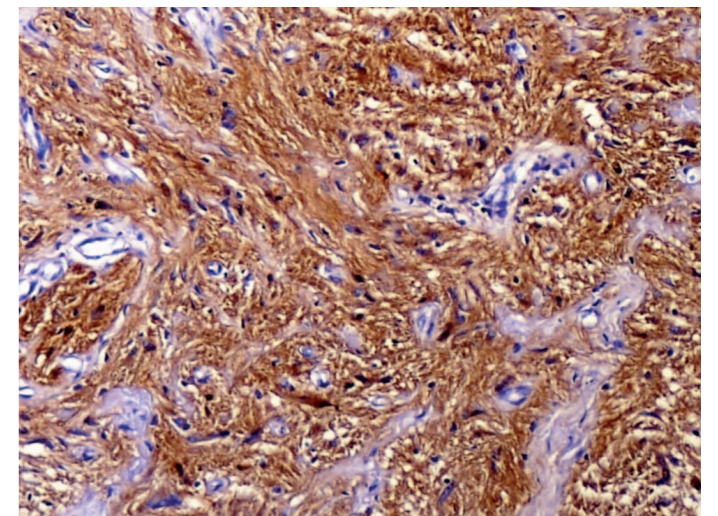


Figure 2-b. Immunohistochemical staining of nasal glioma. Positive staining of glial tissue with S-100. (S-100, x100)

This congenital mid-line anomaly may appear extra- or intranasally or both. Extranasal gliomas constitute approximately 60 % of the cases and lesion usually lies external to the nasal bones or nasal cavities. Heterotopic tissue lies within nasal cavities, mouth or nasopharynx in intranasal gliomas occupying 30 % of the cases. Less frequently, as in our case, in 10 % of the cases, gliomas have both intra and extranasal components communicating through a defect in the nasal bones(1;4-6). Nasal glioma typically presents at birth or early childhood, but the cases presented in adults were also reported by Wojdas et al.(7), Talwar et al.(8), Chau et al.(9), and Penner et al.(10).

Glial heterotopia is not a true neoplasm. It is a rubbery, usually slowly growing mass covered by skin or mucosa. There is no pulsation in tumor during crying, coughing or compressing the jugular vein (Furstenberg's test). It represents normal mature glial cells and sometimes other components of central nervous system in abnormal location. Microscopically it consists of astrocytes disseminated in fibrous connective tissue resembling reactive gliosis. Giant cells may be seen. Ependymal cells, oligodendrocytes or neurons are rarely present. The lesion contains no mitosis and does not metastasize. The cells stain immunohistochemically positive with GFAP and S-100. Negative Ki-67 staining shows the absence of proliferation capacity of the tumor.

Differential diagnosis includes other nasofrontal mid-line anomalies such as encephalocele, dermoid and epidermoid cysts. The encephalocele is histologically identical to the nasal glioma(11-13). The distinguishing features of encephalocele from nasal glioma are the positivity of Furstenberg's test and the presence of an intracranial connection including a cerebrospinal fluid space in the former. However in only 15 % of cases of nasal glioma can be also seen a fibrous stalk connecting nasal gliomas to the intracranial structures(1;2;12) like our case. A dermoid cyst contains histologically hair, skin and skin appendages. Besides nasal region is uncommon localization for the demoid cysts(14). As reported by Oddone et al. (15) extranasally located heterotopia may be also confused with congenital hemangioma when it is covered by telangiectatic skin(14-16).

In summary, nasal glioma should be considered in differential diagnosis of nasal masses particularly in infants. For a definitive diagnosis, it requires histopathological and immunohistochemical evaluation. Surgical excision of nasal glioma is curative but the patient should be carefully evaluated preoperatively because of its complications including recurrence in 10% of cases (9;17).

Reference

1. Shah J, Patkar D, Patankar T, Krishnan A, Prasad S, Limdi J. Pedunculated nasal glioma: MRI features and review of the literature. J Post-

grad Med 1999;45:15-7.

2. Verney Y, Zanolli G, Teixeira R, Oliveira LC. Midline nasal mass in infancy: a nasal glioma case report. Eur J Pediatr Surg 2001;11:324-7.

3. Wischniewski E, Klaber HG, Oppermann J, Guntscera J, Eichhorn T, Erler T. [Nasal glioma as a rare cause of obstructed nasal breathing in a newborn infant]. Klin Padiatr 2001;213:139-41.

4. Uemura T, Yoshikawa A, Onizuka T, Hayashi T. Heterotopic nasopharyngeal brain tissue associated with cleft palate. Cleft Palate Craniofac J 1999;36:248-51.

5. Riffaud L, Ndikumana R, Azzis O, Cadre B. Glial heterotopia of the face. J Pediatr Surg 2008;43:e1-e3.

6. Chang KC, Leu YS. Nasal glioma: a case report. Ear Nose Throat J 2001;80:410-1.

7. Wojdas A, Kosek J, Patera J, Jurkiewicz D. [The rare case of nasal glioma]. Otolaryngol Pol 2005;59:617-21.

8. Talwar OP, Pradhan S, Swami R. Nasal glioma: a case report. Kathmandu Univ Med J (KUMJ.) 2007;5:114-5.

9. Chau HN, Hopkins C, McGilligan A. A rare case of nasal glioma in the sphenoid sinus of an adult presenting with meningoencephalitis. Eur Arch Otorhinolaryngo l. 2005;262:592-4.

10. Penner CR, Thompson L. Nasal glial heterotopia: a clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 10 cases with a review of the literature. Ann Diagn Pathol 2003;7:354-9.

11. Chhatwal HK, Barr KL, Bhattacharyya I, Seagle BM, Vincek V. A newborn born with a large rubbery mass on the left-hand side of the nose. Nasal glial heterotopia (nasal glioma). Pediatr Dermatol . 2008;25:557-8.

12. Ma KH, Cheung KL. Nasal glioma. Hong.Kong.Med.J. 2006;12:477-9.

13. Martinez-Lage JF, Garcia-Contreras JD, Ferri-Niguez B, Sola J. Nasal cerebral heterotopia: nasal atretic cephalocele. Neurocirugia (Astur.) 2002;13:385-8.

14. Yashar SS, Newbury RO, Cunningham BB. Congenital midline nasal mass in a toddler. Pediatr Dermatol 2000;17:62-4.

15. Oddone M, Granata C, Dalmonte P, Biscaldi E, Rossi U, Toma P. Nasal glioma in an infant. Pediatr Radiol 2002;32:104-5.

16. Husein OF, Collins M, Kang DR. Neuroglial heterotopia causing neonatal airway obstruction: presentation, management, and literature review. Eur J Pediatr 2008;167:1351-5.

17. Schroth M, Wolf S, Bentzien SC, Wagner M, Rupprecht T. Relapsing nasal glioma in a three-week-old infant. Med Pediatr Oncol 2000;34:375-6.

Sorumlu Yazar: DrTuğba Dilay KÖKENEK ÜNAL

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Patoloji Kliniği, Ankara-TÜRKİYE

Tel: 596 20 00

E-mail:tubadilay@gmail.com

Bir Boyun Kitleisi Nedeni; Tularemi

A cause of Neck Mass; Tularemia

Emel ÇADALLI TATAR, Mehmet Emin ÇAVUŞ, Güleser SAYLAM, Eray IŞIK, Ali ÖZDEK, Hakan KORKMAZ
Sağlık Bakanlığı Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. KBB Kliniği, Ankara-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 12.11.2011

Kabul Tarihi: 23.02.2011

Giriş

Tularemi, Gram negatif kokobasil olan Francisella tularensis'in etken olduğu zoonotik bir hastalıktır. Ülkemizde son yıllarda, pınar suları ile ilişkilendirilen salgınlara yol açması nedeni ile klinik önemi artmıştır. Tularemi epidemileri daha çok Trakya bölgesi, Bursa ve çevresinden bildirilmiştir. Altı klinik formu olup ülkemizde en sık görüleni orofarınjial tularemidir. Hastaların en önemli yakınması boğaz ağrısı ve ateş olup fizik muayenede membranöz farenjit ve daha çok servikal tek taraflı lenfadenopati bulunur. Lenf nodu süpürasyonu en sık görülen komplikasyondur ve antibiyotik tedavisine rağmen görülebilir.

Olgular

Kliniğimize Şubat 2010 ve Haziran 2010 tarihleri arasında yaşları 12 ile 60 arasında değişen 6 hasta başvurmuştur. Bu hastaların hepsinde serolojik olarak tularemi tanısı doğrulanmıştır. İlk hastamız Çocuk Hastalıkları bölümünce boyunda kitle nedeniyle değerlendirilmiş ve fluktuasyon veren kitlesinden tarafımızca ponksiyon yapılarak kitle drene edilmiştir ve hastaya 14 günlük streptomisin medikal tedavisi uygulanmıştır. Diğer üç hastamız boyunda kitle ve penisilin tedavisine cevap vermeyen tonsillofarenjit nedeni ile başvurmuştur. Bu hastalara enfeksiyon hastalıklarının önerisi ile streptomisin tedavisi başlanmıştır. Hastalardan ikisine tedavi başlangıcında, birine de bir süre tedavi verildikten sonra ponksiyon ve drenaj uygulanmıştır. Bu hastaların hepsi de 14 günlük tedavilerini tamamlamış ve kliniklerinde düzelleme sağlanarak taburcu edilmişlerdir. Beşinci hastamız, boyunda kitle ve tedaviye yanıtsız farenjit tablosu ile bölümümüze başvurmuş ve enfeksiyon hastalıklarının önerisiyle streptomisin başlanmıştır. Tedavinin 3. gününde odyogramda yüksek frekanslarda işitme kaybı saptanmış ve streptomisin tedavisi kesilerek siprofloksasin başlanmıştır. Bu tedavi sonrasında hastanın kliniğinde düzelleme olmuş ve taburcu edilmiştir. Hastanın takiplerinde işitme kaybında değişme olmamıştır. (Resim 1A-B) Son hastamız tularemi nedeni ile streptomisin tedavisi altındayken, üçüncü günde boyundaki kitlesinin spontan drene olması nedeniyle (Resim 2A-B) günlük yara pansumanları ile izlenmiştir. Hastanın takiplerinde düzelleme olmuştur.

Tartışma

Virüsler ve A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonları nedeniyle oldukça sık görülen bir durum olan, membranöz farenjit ve servikal lenfadenopatinin nedenleri arasında orofaringeal tularemi yer almaktadır. Orofaringeal tularemi oldukça nadir bir hastalıktır, ve özellikle penisilin ve sefalosporinlere dirençli enfeksiyonlarda ayırıcı tanıda yer almalıdır(1). Orofaringeal tularemi çoğunlukla kemirgenler tarafından kontamine edilmiş sular aracılığı ile bulaşmaktadır. İnsandan insana bulaş nadiren görülür. Bu sebeple hastayı izole etmeye gerek yoktur (3). Hastalığın inkubasyon periyodu 2-6 gündür. Bu süreçte ateş, baş ağrısı, kas ağrısı, boğaz ağrısı gibi genel semptomlar görülür. Enfekte hastaların yarısında klinik şikayet olmayabilir. İnkubasyon periyodundan sonraki dönemde hastalığın karakteristik bulguları olan farenjit ve boyunda lenfadenopati ile karşılaşılır. Tanısında USG'de etkilenen lenf nodunda enfeksiyöz süreç görülür ama bulgular spesifik değildir. Lenf nodunun histopatolojik incelemesi granüloma-

toz inflamasyonu gösterir ama bu bulgu da spesifik değildir. Rutin kan testlerinde lökosit artışı ve CRP yükselmesi görülür ve bu bulguların dışında değişiklik beklenmez (5). Klinikte en sık kullanılan tanı yöntemi serolojidir çünkü Francisella tularensis çok bulaşıcı olmasına rağmen kültürde üretilmesi çok zordur. Son dönemde PCR tanıda kısa sürede yanıt veren bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. PCR ile bakterinin DNA'sı tanımlanarak alınan örnekte bakterinin varlığı gösterilmektedir. Ancak serolojik tanı kadar yaygın kullanılmamaktadır, serolojik tanı ise belli merkezlerde çalışılabilirdiği için en iyi koşullarda 3 günde sonuçlanmaktadır.(3).

Orofaringeal tulareminin tedavisinde öncelikle streptomisin veya gentamisin gibi aminoglikozid grubu antibiyotikler 7-14 gün süreyle kullanılır (2). Aminoglikozidlerin ototoksik etkileri göz önünde bulundurularak bu tedaviler öncesinde işitme testi gerekli olabilir. Siprofloksasin gibi florokinolonlar ve tetrasiklin de diğer tedavi alternatifleridir. Orofaringeal tulareminin ayırıcı tanısında streptokokkal tonsillit, enfeksiyöz mononükleozis, difteri, tuberküloz, kedi tırmığı hastalığı, Lyme hastalığı, riketsial ve fungal enfeksiyonlar, lenfoma ve lösemi gibi malign hastalıklar sayılabilir (4). Streptokokkal tonsillit olgularında tonsillerin üzerindeki eksüdatif kripler ve yüksek ateş bizi tanıya götürür ve penisilin tedavisine yanıt vermesiyle tularemiden farklılık gösterir. Enfeksiyöz mononükleoziste boyundaki kitlenin yanı sıra vücudun diğer bölgelerinde lenfadenopati, hepatosplenomegali ve en önemlisi de periferik yaymada Downey hücreleri adı verilen atipik lenfositlerin görülmesi karakteristiktir. Tuberküloz lenfadeniti çoğunlukla akciğer tuberkülozuna sekonder oluşur ve boyunda kitle ile birlikte ya da öncesinde pulmoner şikayetler de görülür. Kedi tırmığı hastalığında ise öncesinde kedi tırmalama öyküsü ve buna bağlı kolda ya da omuzda lezyonlar görülür. Ayrıca farenjit bu hastalıkta genel olarak beklenen bir durum değildir. Lyme hastalığında daha öncesinde kene ısırması öyküsü ve hastalık için karakteristik olan eritema migrans denilen cilt bulguları izlenir. Lenfoma ve lösemi gibi malign hastalıklarda boyundaki kitle ile birlikte vücudun diğer bölgelerinde de şişlikler, hepatosplenomegali görülebilir. Ayrıca pansitopeniye bağlı anemi ve kanama bozukluğu gibi durumlar da olabilir(5). Ülkemizde en sık görülen hastalıklar dikkate alındığında; bu klinik tablo ile gelen hastalarda ayırıcı tanıda streptokokkal tonsillit, enfeksiyöz mononükleozis, tularemi, tuberküloz öncelikle düşünülmelidir.

Tularemi en sık boyunda kitle ile karakterize olduğu için, tanı aşamasında boyun kitlelerinin ayırıcı tanısı da gözden geçirilmelidir. Bu hastalar değerlendirilirken ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene ayırıcı tanı açısından gereklidir. Hastanın yaşı, özgeçmişi, kitlenin ortaya çıkma şek-

li ve süresi, kitlenin lokalizasyonu, çevre dokular ile ilişkisi, fiziksel özellikleri tanı koymada dikkate alınması gereken faktörlerdir. Tularemi gibi ekut enfeksiyon nedeniyle oluşan boyun kitlelerinde, ileri görüntüleme yöntemleri (BT, MR) ilk aşamada düşünülecek tetkikler değildir. Boyun USG ile kitlenin genel natürü, sınırları, apse içeriği, ve komşu yapılarla ilişkisi ile ilgili bilgiler elde edilebilir. Tedaviye cevap vermeyen ve enflamasyon bulguları geçip sebat eden kitlelerde BT veya MR çektirilebilir. Böylece eğer varsa eşlik eden ya da altta yatan neoplastik prosesler aydınlatılabilir.

Sonuç olarak, özellikle son yıllarda daha sık karşılaşmamız nedeniyle, boyunda kitle nedeni olarak orofaringeal tularemi akla gelmesi gereken bir hastalıktır.

Kaynaklar

1. Arıkan OK, Koc C, Bozdoğan Ö (2003) Tularemia presenting as tonsillopharyngitis and cervical lymphadenitis: a case report and review of the literature. Eur Arch Otorhinolaryngol 260: 298–300
2. Eliasson H, Broman T, Forsman M, Bäck E (2006) Tularemia: Current epidemiology and disease management. Infect Dis Clin N Am 20: 289–311
3. Perez-Castrillon JL, Bachiller-Luque P, Martin-Luquero M, Mena-Martin FJ, Herreros V (2001) Tularemia epidemic in northwestern Spain: clinical description and therapeutic responses. Clin Infect Dis 33: 573–576
4. Wills PI, Gedosh EA, Nichols DR (1982) Head and neck manifestations of tularaemia. Laryngoscope 92: 770–773
5. Długaczyc Julia, Harrer Thomas, Zwerina Jochen (2009) Oropharyngeal tularemia – a differential diagnosis of tonsillopharyngitis and cervical lymphadenitis. Wien Klin Wochenschr 122: 110–114
6. Rosenberg TL, Brown JJ, Jefferson GD (2010) Evaluating the adult patient with a neck mass. Medical Clinics of North America 94: Issue 5
7. Cummings CW, Flint PW, Harker LA, et al: Differential diagnosis of neck masses. Otolaryngology-head and neck surgery, 4th edition Elsevier Mosby Philadelphia 2005: 2540-2553

Sorumlu Yazar: Dr. Emel ÇADALLI TATAR

Sağlık Bakanlığı Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. KBB Kliniği

Tel: 596 21 32

E-mail: ectatar@gmail.com

TÜRK KLİNİK LABORATUVAR DERGİSİ

YAZIM KURALLARI / YAZARLARIN DİKKATİNE



1. Türk Klinik Laboratuvar Dergisi DNT Ortadoğu Yayınevi'nin süreli yayını olarak üç ayda (Şubat, Mayıs, Ağustos ve Kasım) bir yayımlanır.

2. Derginin amacı Klinik Laboratuvar konularında yapılan deneysel, klinik ve epidemiyolojik çalışmalar, derlemeler, olgu sunumları, kısa raporlar ve editöre mektup türünden yazılar ile okuyucular arası bilgi alışverişini 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 orijinal 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 atlatları 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, yapıştırılmalı vs.), diğer iki örnekte numara, başlık veya alt yazıları ile birlikte her biri Jpg formatında gönderilmez. 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 yazılımları aşağıdaki örneklere uygun olmalıdır.

TURKISH JOURNAL of CLINICAL LABORATORY INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS



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 olması 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.tr 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.ortadoguyayincilik.com.tr

e-posta: bilgi@dentortadoguyayincilik.com.tr

İletişim: Aslı ÇALIŞKAN

Tel: (0312) 418 40 77

e-posta: aslicaliskan_06@hotmail.com

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.tr) 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 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 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 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.tr) 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.



POSTA KUTUSU KARGO



POSTA KUTUSU KARGO

" GÜVEN TAŞIR "



HeCo 5 Plus

Hematoloji Laboratuvarları için İdeal Partner



Otomatik Kan Sayım Cihazı
5 Part-Diff Lökosit Sayımı, 23 Parametre



ACCUREF-K 9003D FULL OTOMATİK OTOREFKERATOETRE

- Full Otomatik (XYZ) ölçümü
- Renkli Tilt edilebilir LCD ekran
- Yetişkin ve çocuk modu
- Foto modu
- Motorize çenelik
- Geniş ölçüm aralığı
- IOL modu
- Hızlı ölçüm modu



NVISION-K 5001 OTOREFKERATOMETRE

- Çocuk ve uyumsuz hastalarda ölçümü kolaylaştıran ergonomik ve doğal yapısı
- Accommodation sorununu yenebilen doğal fogging cam tasarımı
- Çocuk ve uyumsuz hastalarda ölçümü kolaylaştıran hızlı ölçüm modu özelliği
- Cihaz üzerine yakın okuma test kartı eklenebilme özelliği
- Renkli LCD ekran
- Benzersiz ölçüm sistemi ve tasarımı



SL-500 BİYOMİKROSKOP (dijital görüntüleme sistemi opsiyonel)

ÖZELLİKLERİ	SL 500
Büyüme Ayarı	5 Büyümeli
Binoküler	12.5X
Büyütme Oranı	6.4X, 10X, 16X, 25X, 40X



DR 900 DIGITAL PHOROPTER



ÖZEL ORTADOğU 19 MAYIS HASTANESİ

Mutluluk Saęlıkla Bařlar...



Tüm Branřlarda
Uzman Hekim Muayenesi
Ameliyathane
Tüm Radyolojik Tetkikler

İletişim
478 28 28