

Turkish Journal of Clinics and Laboratory



Türk Klinik ve Laboratuvar Dergisi

Mart 2015, Cilt:6 Sayı:1





TURKISH JOURNAL of CLINICS and LABORATORY

Türk Klinik ve Laboratuvar Dergisi

Editor in Chief / Baş Editör

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

Co-Editor / Eş Editör

Berkant ÖZPOLAT
E-mail: berkantozpolat@yahoo.com

Honorary Editor / Onursal Editör

Sadi KAYA

Associate Editors / Yardımcı Editörler

Yusuf AYDIN	Oğuz EROĞLU	Oğuzhan ÖZŞAY
Şenay ARIKAN DURMAZ	Mehmet KABALCI	Taner SARAĞ
Nuray BAYAR MULUK	Ayşe Anıl KARABULUT	Ayça TÖREL ERGÜR
Serap BİBEROĞLU	Hakan KAYA (USA)	Selim YALÇIN
Ayşe ÇARLIOĞLU	Tuncer KILIÇ	Nesligül YILDIRIM
Alper ÇELİK	Birhan OKTAŞ	Erdal YILMAZ
Mutlu DOĞANAY		

English Language Consultants / İngilizce Dil Danışmanları

Derya Beyza SAYIN KOCAKAP
Gülen PEHLİVANTÜRK

Biostatistical Consultants / Biyoistatistik Danışmanları

Orhan Murat KOÇAK
Serap YÖRÜBULUT

Franchise Owner / İmtiyaz Sahibi

Eyüp ÖZEREN

General Coordinator / Genel Koordinatör

U. Cihan SEVİM

Manager In Charge / Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

Oğuz EROĞLU
E-mail: oguzerogluacil@gmail.com

General Manager / Genel Müdür

Aslı ÇALIŞKAN
E-mail: aslicaliskan06@gmail.com

Yayın İdare Merkezi

DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.
dntortadoguyayincilik.com

TURKISH JOURNAL of CLINICS and LABORATORY

Mart 2015, Cilt: 6, Sayı:1 Üç Ayda Bir Yayınlanır

Makale gönderim adresi: editor.tjcl@yahoo.com

Editorial

Dear Colleagues,

For many years, starting from the first issue which was published at November 2010, Turkish Journal of Clinics and Laboratory welcomed articles concerning original clinical and laboratory or experimental studies, case reports, reviews, letters to the editor, brief reports and original images from every branch of medicine.

Starting from this volume, March 2015, we have made some significant changes and we will continue with new editorial board members who are cornerstones in their fields. We would very much like to thank to our honorary editor, past editor-in chief, all editorial board members, all reviewers and publisher for the excellent job they had done.

In the past 5 years the journal has evolved. Currently, our aim is to publish scientific abstracts having novelty in diagnosis and treatment of the diseases and to be indexed in national and international medical indexes and SCI-E.

We accept articles both in Turkish and English. Each article was reviewed by the Editor for publication primarily and then at least two referees will be assigned for evaluation. To avoid time loss and labor, the authors should review the rules of the journal carefully. We strongly encourage you to submit your original abstracts for consideration for publication in Turkish Journal of Clinics and Laboratory.

Our editorial office welcomes articles via e-mail: editor.tjcl@yahoo.com

Sincerely,



Berkant ÖZPOLAT, Co-Editor



Aydın ÇİFCİ, Editor in Chief



INTERNATIONAL ADVISORY BOARD / ULUSLARARASI DANIŞMA KURULU

Kevin McCusker (USA)	Mikhail EROPKIN (Rusian Federation)	Umut ALTUNÖZ (Germany)
Hakan KAYA (USA)	Seyed Mohammad JAZAYERİ (Iran)	Tomasz HIRNLE (Poland)
Semih GÜNGÖR (USA)	Mustafa ÇIKIRIKCIOĞLU (Switzerland)	Youry OSTROVSKY (Belarus)
Lanfranco FATTORINI (Italy)	Jamal MUSAYEV (Azerbaijan)	
Rajae El AOUAD (Morocco)	Janusz Tadeusz PAWESKA (South Africa)	

EDITORIAL ADVISORY BOARD / DANIŞMA KURULU

Aydın ACAR (Ankara)	Koray DURAL (Kırıkkale)	Özden ÖZEN ALTUNDAĞ (Ankara)
Zekeriya ALANOĞLU (Ankara)	Can ERGİN (Ankara)	Adem ÖZKARA (Çorum)
Nermin AKDEMİR (Sakarya)	Salim ERKAYA (Ankara)	Mustafa ÖZŞAHİN (Düzce)
Ramazan AKDEMİR (Sakarya)	Burcu ERSÖZ ALAN (Kırıkkale)	Oğuzhan ÖZŞAY (İzmir)
Didem ALİEFENDİOĞLU (Kırıkkale)	Göktürk FINDIK (Ankara)	Cem Kaan PARSAK (Adana)
Murat ALTAY (Ankara)	Metin GÖRGÜ (Bolu)	Faruk PEHLİVANLI (Kırıkkale)
Mustafa ALTAY (Ankara)	Ümit GÖRKEM (Çorum)	Taner SARAK (Çorum)
Kadri ALTUNDAĞ (Ankara)	Ülker GÜL (Antalya)	Meral SAYGUN (Kırıkkale)
Fevzi ALTUNTAŞ (Ankara)	Osman GÜLER (Ankara)	Hakan SEYİTHANOĞLU (İstanbul)
Ergin AYAŞLIOĞLU (Kırıkkale)	Serdar GÜLER (Çorum)	Mehmet ŞAHİN (Isparta)
Koray AYDOĞDU (Ankara)	Nesimi GÜNAL (Kırıkkale)	Dilek ŞENEN (Antalya)
Ramazan ATAK (Ankara)	Yunus GÜRBÜZ (Ankara)	İbrahim Tayfun ŞAHİNER (Çorum)
Mehmet Ali BABADEMEZ (Ankara)	Meltem GÜLHAN HALİL (Ankara)	Neriman ŞENGÜL (Bolu)
Ömer BAŞAR (Ankara)	Selçuk HAZİNEAROĞLU (Ankara)	Gökçe ŞİMŞEK (Kırıkkale)
Lütfü BEKAR (Çorum)	Eyüp HORASANLI (Ankara)	Ömer Yavuz ŞİMŞEK (Kırıkkale)
Rasim BENGİ (Çorum)	Mehmet İBİŞ (Ankara)	Özgür TATLI (Trabzon)
Serap BİBEROĞLU (Karabük)	Mehmet İLERİ (Ankara)	Selami Koçak TOPRAK (Ankara)
Murat BOZLU (Mersin)	Salih İNAL (Isparta)	Mehmet TÜRKER (Sakarya)
Emel BULCUN (Kırıkkale)	Erdem KARABULUT (Ankara)	Serhat ÜNAL (Ankara)
Veysel BURULDAY, (Kırıkkale)	Serdar KARACA (Ankara)	Ramazan Erkin ÜNLÜ (Ankara)
Salih CESUR (Ankara)	Asım KALKAN (Rize)	Özge VERGİLİ (Kırıkkale)
Mehmet ÇITIRIK (Ankara)	Esra Dilek KESKİN (Kırıkkale)	Aydın YAĞMURLU (Ankara)
Selim ÇOLAK (Kırıkkale)	Göksal KESKİN (Ankara)	Ferda YAMAN (Kırıkkale)
Figen ÇOŞKUN (Kırıkkale)	Tuncer KILIÇ (Ankara)	Bülent YALÇIN (Ankara)
Cemile DAYANGAN SAYAN (Kırıkkale)	Orhan Murat KOÇAK (Kırıkkale)	Soner YAVAŞ (Ankara)
Seher DEMİRER (Ankara)	Turgut KÜLTÜR (Kırıkkale)	Ayşe Gül YILMAZ ÖZPOLAT (Ankara)
Turgut DENİZ (Kırıkkale)	Suna OĞUZOĞLU (Ankara)	Neziha YILMAZ (Yozgat)
Adem İlkay DİKEN (Çorum)	Mustafa ÖĞDEN (Kırıkkale)	Seyhan YILMAZ (Çorum)
Neslihan DİKMENOĞLU FALKMARKEN (Ankara)	Kürşat Murat ÖZCAN (Ankara)	Esra YÜRÜMEZ SOLMAZ (Ankara)
Nermin DİNDAR BADEM (Kırıkkale)	Muhit ÖZCAN (Ankara)	Sinan ZEHİR (Çorum)
Mete DOLAPÇI (Çorum)	Hacı Mustafa ÖZDEMİR (İstanbul)	Tevfik ZİYPAK (Erzurum)

Editorial / Editörden

Original Articles / Orijinal Çalışmalar

Hyperthyroidism may be associated with hypoleptinemia in spite of insulin resistance	1
Hipertiroidizm insulin rezistansına rağmen hipoleptinemi ile ilişkili olabilir Şenay ARIKAN DURMAZ, Çiğdem Atay, Alpaslan TUZCU, Mithat BAHÇECİ, Selma KARAAHMETOĞLU, Deniz GÖKALP	
Kırıkkale ilinde 7-15 yaş grubu çocuklarda arteryel kan basıncı değerlendirilmesi	8
Assessment of arterial blood pressure in children in 7-15 age group in Kırıkkale province Cihat ŞANLI, Ayşegül ALPCAN	
Epistaksisli hastaya klinik yaklaşım	14
Clinical approach to patient with epistaxis Cüneyt KUCUR, İsa OZBAY, Sinan AKSOY, Fatih OĞHAN, Nadir YILDIRIM	
Hemodiyaliz hastalarında gizli Hepatit B enfeksiyonunun polimeraz zincir reaksiyonu ile araştırılması	19
Polymerase chain reaction with investigation of occult Hepatitis B infection in hemodialysis patients Ünsal SAVCI, Gülgün YENİŞEHİRLİ, Yunus BULUT	
Klinik örneklerden izole edilen <i>Acinetobacter baumannii</i> suşlarının in-vitro duyarlılık durumları	24
in-vitro susceptibility of <i>Acinetobacter baumannii</i> strains isolated from clinical specimens Ünsal SAVCI, Gülşen ÖZVEREN, Gülgün YENİŞEHİRLİ, Yunus BULUT, Sibel ÖZDAŞ	
Review / Derleme	
Çağımızın dev sorunu: çocukluk çağı obezitesi	30
Giant problem of our era: childhood obesity Ayşegül ALPCAN, Şenay ARIKAN DURMAZ	
Case Reports / Olgu Sunumları	
Gebelik sırasında tanısı koyulan primer hepatik siroz: olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi	39
Primary liver cirrhosis diagnosed during pregnancy: a case report and literature review Abdullah GÖYMEN, Yılmaz BİLGİÇ, Yavuz ŞİMŞEK	
Deri lezyonlu enfektif endokardit olgusu	41
An infective endocarditis case with skin lesions Kenan ÇADIRCI, Belma SEVİM, Derya DAL	
An acromegalic patient with low Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1)	45
levels; IGF-1 may not found to be elevated during diagnosis of acromegaly each time Düşük Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1) düzeyleri olan bir akromegalik hasta; IGF-1 akromegali tanısı sırasında her zaman yüksek bulunmayabilir Şenay ARIKAN DURMAZ, Mithat BAHCECI, Alpaslan TUZCU, Deniz GOKALP, Aslan GUZEL, Hatice AYAG	
Instructions /Yazım Kuralları	

Hyperthyroidism may be associated with hypoleptinemia in spite of insulin resistance

Hipertiroidizm insülin rezistansına rağmen hipoleptinemi ile ilişkili olabilir

Şenay ARIKAN DURMAZ^{1a}, Çiğdem ATAY², Alpaslan TUZCU¹, Mithat BAĞÇECİ¹, Selma KARAAHMETOĞLU³, Deniz GÖKALP¹

¹ University of Dicle, School of Medicine, Department of Endocrinology, Diyarbakır, ² Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Research Hospital, Ankara,

³ Ankara Numune Education and Research Hospital, 2nd Internal Medicine Clinic, Ankara - TURKEY

ABSTRACT

Aim: Influences of thyroid hormones on leptin levels are controversial. We aimed to evaluate serum leptin levels in women with hyperthyroidism before and after treatment.

Material and Methods: Newly diagnosed 27 hyperthyroid women (age 35±10 years, body mass index (BMI) 26.21±5.44 kg/m²) and 30 healthy women were included the study. BMI, body fat mass (FM) and fat percent (F%) were determined. Standard oral glucose tolerance test (OGTT) was performed and area under the curve (AUC_{glu120}) of glucose for determined insulin resistance was measured in all subjects. Serum leptin levels were determined with radioimmunoassay before and after treatment.

Results: Serum leptin levels in hyperthyroid patients were lower than control subjects (19.95±19.81 and 35.90±22.73 ng/dl, p<0.01). Leptin levels in hyperthyroid state were also lower than in euthyroid state (19.95±19.81 and 24.54±19.99 ng/dl, p=0.028) in the hyperthyroid group. With the treatment of hyperthyroidism serum leptin levels showed significant increase and it became indifferent from control subjects. However antropometric parameters did not show any significant difference with the treatment. AUC_{glu120} values in hyperthyroid women were higher than control subjects (165704±3276 and 12567±2102 mg.min/dl, respectively and p<0.001). After the treatment, AUC_{glu120} values decreased and it became indifferent from control subjects in hyperthyroid women.

Conclusions: Serum leptin levels were low in women with hyperthyroidism and hypoleptinemia can be corrected with treatment of hyperthyroidism. Low serum leptin levels in hyperthyroidism can not be explained with differences in body fat and BMI. More importantly, glucose disposal may impair in hyperthyroidism and it may recover with euthyroidism independent from serum leptin levels.

Key Words: Hyperthyroidism, leptin, insulin resistance, BMI

Corresponding Author ^a : Dr. Senay ARIKAN DURMAZ,

Dicle University, Faculty of Medicine, Department of Endocrinology, 21280-Diyarbakır-Turkey

Phone:+90 412 2488001

E-mail: sarikan822@gmail.com

Submitted: 12.03.2015 Accepted: 26.03.2015

ÖZET

Amaç: Tiroid hormonlarının leptin üzerine etkisi tartışmalıdır. Biz hipertiroidili kadınlarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum leptin düzeylerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Yeni tanı konulan 27 hipertiroidili kadın (yaş 35±10 yıl, vücut kitle indeksi (BMI) 26,21±5,44 kg/m²) ve yaş ve BMI'li benzer 30 sağlıklı kadın (yaş 36±10 yıl, BMI 25,48±6,97 kg/m²) çalışmaya alındı. BMI, vücut yağ kitlesi (FM) ve yağ yüzdesi (%F) belirlendi. Standart oral glukoz tolerans testi yapıldı ve insülin direncini belirlemek için glukozun eğri altında kalan alanı (AUC_{glu120}) her kişi için hesaplandı. Serum leptin düzeyleri tedavi öncesi ve tedavi sonrası radioimmunoassay ile belirlendi.

Bulgular: Hipertiroidili hastalarda serum leptin düzeyleri kontrol grubundan düşüktü (19,95±19,81 ve 35,90±22,73 ng/dl, p<0,01). Hipertiroidi grubunda hipertiroid koşullarda leptin düzeyleri de ötiroid durumdan daha düşüktü (19,95±19,81 ve 24,54±19,99 ng/dl, p=0,028). Hipertiroidi tedavisi ile serum leptin düzeyleri belirgin olarak artış gösterdi ve kontrol grubundan farksız hale geldi. Fakat antropometrik parametreler tedavi ile belirgin farklılık göstermedi. Hipertiroidili kadınlarda AUC_{glu120} değerleri kontrol grubundan yüksekti (165704±3276 ve 12567±2102 mg.dk/dl, p<0,001). Tedavi sonrasında hipertiroidili kadınlarda AUC_{glu120} değerleri azaldı ve kontrolden farksız hale geldi.

Sonuçlar: Serum leptin düzeyleri hipertiroidili kadınlarda düşüktür ve hipertiroidinin tedavisi ile hipoleptinemi düzeltilebilir. Hipertiroidide düşük serum leptin düzeyleri vücut yağı ve BMI ile açıklanamaz. Daha da önemlisi hipertiroidide glukoz dağılımı bozulabilir ve serum leptin düzeylerinden bağımsız olarak ötiroidizm ile iyileşebilir.

Anahtar Kelimeler: Hipertiroidizm, leptin, insülin rezistansı, vücut kitle indeksi

Introduction

Alterations in the thyroid hormones are frequently associated with changes in body weight and anthropometric measurements [1]. The hyperthyroid patients lose weight in spite of the increase in appetite and food intake because of the increase in basal metabolism [2]. However, hyperthyroidism is also associated with insulin resistance. But, the exact mechanism responsible for insulin resistance induced by hyperthyroidism has not yet been fully elucidated. Thyroid dysfunction may have a relationship with insulin resistance as well as impaired insulin secretion [2-4]. Insulin secretion from the pancreatic beta cells relatively increases in hyperthyroid conditions. Although hepatic insulin resistance is well established in hyperthyroid subjects, there is less information on the effect of insulin in peripheral tissues and in particularly the adipose tissue [5,6]. Adipocytokines which are regulated by thyroid hormones may play a role in the development of insulin resistance in hyperthyroidism [7].

Leptin mainly secreted from adipocytes and it play a major role in body weight regulation. Energy homeostasis, body weight, and food intake are also regulated by leptin [2]. Leptin is thought to be a negative feedback "lipostatic signal" to the hypothalamic centers controlling energy homeostasis and food intake [8]. Although both thyroid hormones and the leptin have the similar roles in energy homeostasis, the changes in leptin levels in thyroid dysfunctions have not been cleared up yet. Leptin mRNA and serum leptin concentrations correlate with body mass index and body fat mass [1,9,10]. During weight loss, serum leptin concentrations reduced to a level below that predicted by change in fat mass. Previously studies showed controversial results with in serum leptin concentrations in hyperthyroid state [9,11-13]. The changes in leptin and thyroid hormone levels could also be related to insulin secretions or insulin actions [6]. In addition, insulin may stimulate releasing of leptin

from adipose tissue [14]. Santini et al [15] also reported that acute rhTSH administration in hypothyroid subjects under l-thyroxine therapy produces a rise in serum leptin. This increase was proportional to the adipose mass suggesting that a functioning TSH receptor was expressed on the surface of adipocytes. Siemińska et al [16] previously indicated that serum leptin levels correlated positively with BMI, waist to hip ratio, TSH, and IL-6. In that study, Hashimoto's thyroiditis was characterized by an increased production of IL-6 but did not have a direct influence on leptin or adiponectin serum levels. However, the relationships among with insulin resistance, thyroid hormones and leptin have not been definitively identified in patients with hyperthyroidism.

The aim of this study is to determine the alterations of leptin levels and insulin resistance in female patients with hyperthyroidism before and after anti-thyroid treatment.

Material and Methods

Newly diagnosed 27 hyperthyroid women due to toxic multi nodular goiter (aged 35±10 years, BMI: 26.21±5.44 kg/m²) and age- and BMI-matched 30 healthy euthyroid women (age 36±10 years, BMI 25.48±6.97 kg/m²) included the study. Diagnosis of hyperthyroidism was based on decrease of TSH levels, increase of free T4 (fT4) and free T3 (fT3). Euthyroidism was defined as normal thyroid function tests. (The limits of normal ranges were FT3: 1.9-3.4 pg/ml, FT4: 0.7-1.7 ng/dl, TSH: 0.28-4.00 mIU/l). Hyperthyroid patients were evaluated with ultrasonography and scintigraphy. None of patients were taking any medication, including antithyroid drugs before the study. Patients with history of diabetes mellitus or other endocrine disease such as Cushing syndrome, polycystic ovary syndrome excluded from the study.

a- Anthropometric evaluations: Body weights and body heights were measured without shoes and in light clothing. BMI was expressed as

weight (kilograms) per height (meters) squared. Body fat mass (FM) and fat percent (F%) were determined by the bioelectrical impedance (BODY-FAT Monitor OMRON BF300).

b. Laboratory evaluations: After 12 hours overnight fasting, standard oral glucose tolerance test (OGTT) was performed with 75 g glucose at between 8.00 and 9.00 am [17]. Glucose, leptin, hemogram and routine biochemical parameters including lipid profile were measured in blood samples obtained in the beginning of OGTT (0 minute). Other blood samples for glucose level were collected at 30th, 60th, 90th, and 120th minutes, respectively. All blood samples were centrifuged and separated immediately and serum samples were stored at -80 °C until assayed. Glucose disposal was determined with area under the curve of glucose (AUCglu120) during OGTT [18]. All patients treated with propylthiouracil (300-800 mg/day) until euthyroid state was provided (mean 12±2 weeks). All final blood samples were drawn approximately 3 weeks after achieving euthyroid period. After obtained euthyroidism; anthropometric measurements, body fat analysis, leptin levels, OGTT, and AUCglu120 during OGTT were repeated, and the results were compared with healthy control group.

Plasma leptin levels were measured by radioimmunoassay (Human Leptin IRMA DSL-2300 kit, Bio-dsl, St. Charles, MO, USA), with intraassay and interassay coefficient of variation were 1.44-2.44% and 4-5.1%, respectively. Free T3 and free T4 were determined by competitive chemiluminescence emission tecnic and TSH levels by Sandwich Chemiluminescence Immuno Assay (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Glucose levels were determined using the glucose oxidase method with an automated glucose analyzer (Beckman, Fullerton, CA, USA). *Statistical Analysis:* Results were expressed as mean±standard deviation. ANOVA test were used in comparison of groups. Bonferroni multiple comparisons test was used in post-hoc analysis. The differences between before and after treatment were calculated with paired-t test. Independent-t test was used in comparison of control and patiens group. The relationships between variables were evaluated with Pearson's correlation test. Value $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

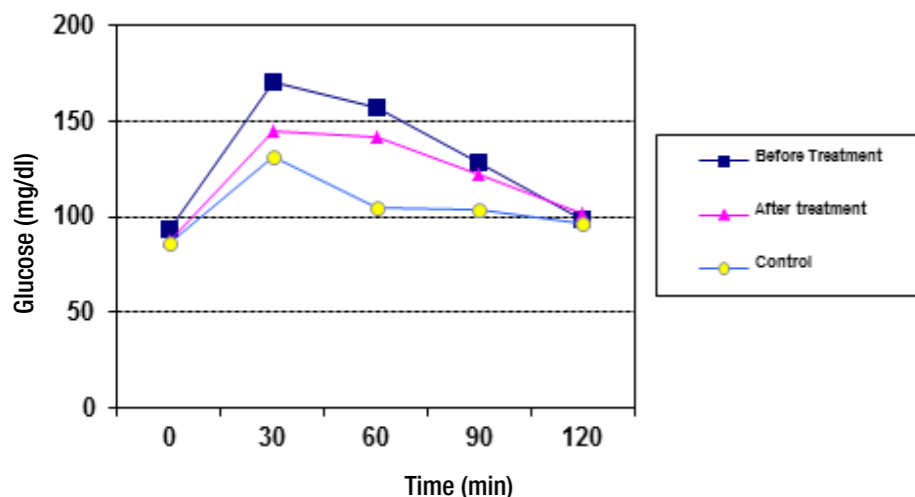


Figure-1. Plasma glucose concentrations in hyperthyroid patients and in control subjects during oral glucose test before and after treatment.

Results

Serum thyroid hormone profiles in hyperthyroid patients were fT3: 13.52±8.72 pg/ml, fT4: 4.75±2.60 ng/dl, and TSH: 0.02±0.05 mIU/L, respectively before the treatment. TSH, free T3, and free T4 levels were normalized after 3 months of anti-thyroid therapy. In euthyroid state, serum thyroid hormone profiles were found fT3: 2.45±4.86 pg/ml, fT4: 0.96±0.37 ng/dl, and TSH: 1.99±1.51 mIU/L ($p=0.0001$, $p=0.0001$, $p=0.0001$, respectively) after the treatment (Table-1).

Serum leptin levels in hyperthyroidic patients were lower than control subjects (19.95±19.81 ng/dl and 35.90±22.73 ng/dl respectively, $p<0.01$). After the treatment, serum leptin leves showed significant increments (24.54±19.99 ng/dl, $p<0.02$) and it became different from control subjects, also. All leptin results were shown in Table-1.

Mean body weight was 67.66±13.01 kg and mean BMI was 26.21±5.44 kg/m² in hyperthyroid patients. Mean body weight and mean BMI values increased with treatment insignificantly [70.0±12.5 kg ($p>0.05$) and 27.31±4.84 kg/m² ($p=0.05$)]. There were significant correlations between serum leptin levels and BMI both of hyperthyroid and euthyroid state in same patients (before the treatment $r = 0.392$, $p=0.043$; after the treatment $r=0.590$, $p=0.002$). Serum leptin levels were also related to body fat mass in hyperthyroid patients (before treatment $r=0.395$, $p=0.042$; after treatment $r=0.731$, $p=0.0001$). But, body fat mass did not change after the treatment.

We found negative correlations between serum leptin levels and thyroid hormones in hyperthyroid patients (fT3 and leptin levels $r=-0.406$, $p=0.009$; fT4 and leptin levels $r=-0.403$, $p=0.01$, respectively) (Figure 2), but there was no relationship between serum leptin and TSH levels.

In OGTT, glucose intolerance in 18 patients and overt diabetes mellitus in 5 patients with hyperthyroidism were determined according to ADA criteria (n=27) (19). In hyperthyroid patients, mean glucose levels at baseline, 30th and 60th minutes were higher than those of the control subjects ($p=0.01$, $p=0.0001$ and $p=0.01$, respectively). The results of all plasma glucose levels during OGTT were presented in Figure-1.

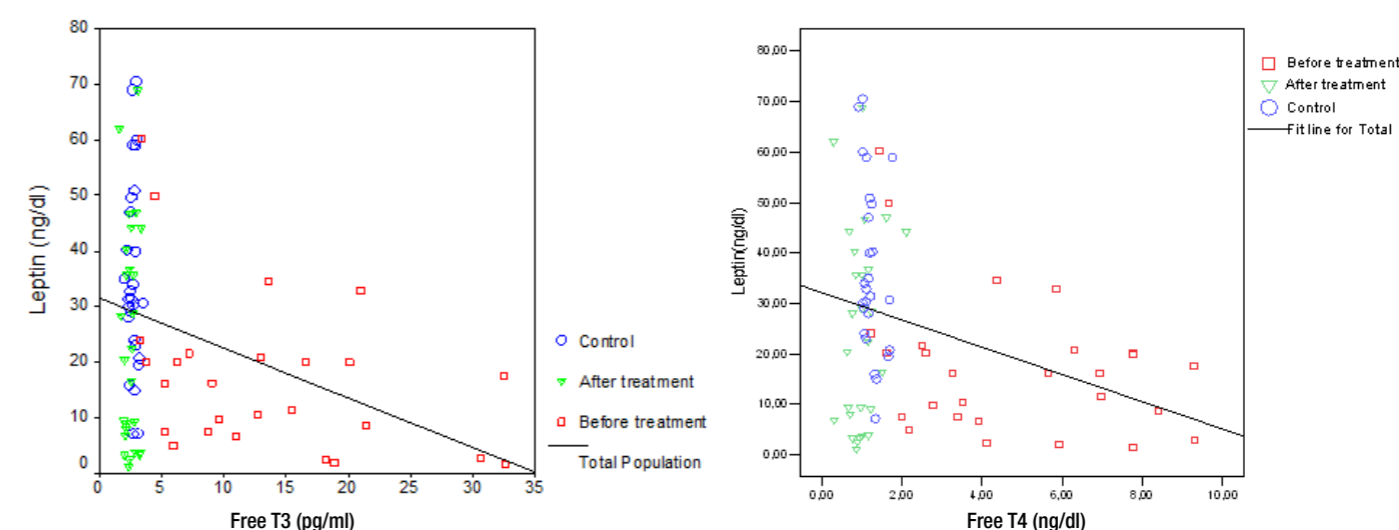


Figure 2: Correlations with serum leptin and serum thyroid hormone levels in hyperthyroid and control subjects

In control group AUCglu120 was found as 12567±2102 mg.min/dl whereas it was 16570±3276 mg.min/dl before the treatment and 15123±3735 mg.min/dl after the treatment in hyperthyroid women. In accoring to our results, mean AUCglu120 in hyperthyroid group was significantly higher than control subjects ($p=0.001$). When the same patients established to

euthyroid state, AUCglu120 values were not different from control group. There was no correlation between AUCglu120 and serum leptin levels, BMI values, and thyroid functions. All the results of study population were presented in Table 1.

Table 1: Characteristics of control subject and hyperthyroid patients before and after treatment.

	Control (C) Subjects (n:30)	Patients (n:27)		P value		
		BT (n=27)	AT (n=27)	(BT-AT)	(BT-C)	(AT-C)
Age (yr)	36.2±10,7	35±10	35±10	NS	NS	NS
Weight (kg)	62.78±15,28	67.66±13.01	70.07±12.53	NS	NS	NS
BMI (kg/m ²)	25,48±6.97	26.21±5.44	27.31±4.84	NS	NS	NS
Fat mass (kg)	19.25±12.39	19.05±9.64	19.60±9.31	NS	NS	NS
Fat percent	27.84±11.47	26.84±10.23	27.44±10.14	NS	NS	NS
fT3 (pg/ml)	2,90±0,32	13.52±8.72	2.45±4.86	0.0001	0,0001	NS
fT4 (ng/dl)	1,21±0,21	4.75±2.60	0.96±0.37	0.0001	0,0001	NS
TSH (mIU/l)	1,83±0,68	0.020±0.05	1.99±1.51	0.0001	0,0001	NS
Leptin (ng/dl)	35.90±22.73	19.95±19.81	24.54±19.99	0,028	0,015	NS

BT:Before treatment AT:After treatment C:Control subjects NS:Non-significant

Discussion

A landmark finding of our study was serum leptin levels were significantly lower in hyperthyroid patients than control subjects. Influence of thyroid hormones on leptin secretion is complex and partially recognized. The relationship between thyroid hormones and leptin production in hyperthyroid subject was studied previously, but results of investigations of serum leptin levels in patients with hyperthyroidism are controversial [20-24]. Although most of them found no effect of hyperthyroidism on leptin levels, some authors claimed relative hypoleptinemia in hyperthyroid patients [20-25]. But, these studies did not clarify whether a relationship between insulin resistance and hyperthyroidism was occurred despite of change of leptin levels.

Two possible mechanisms may play a role on low leptin levels in hyperthyroidism. First, low serum leptin levels may be related to alterations of anthropometrical parameters such as BMI, body fat mass and fat distribution. But, our findings demonstrated that mean BMI, fat mass, fat percent in hyperthyroid patients were not different from control subjects; therefore, we think that reduced body fat mass and BMI in hyperthyroid female patients may not responsible from hypoleptinemia. Thyroid hormones, which increase the basal metabolic rate and thermogenesis, have been reported to be one of leptin's regulating factors because alterations in thyroid status might lead to compensatory changes in circulating leptin [21,26]. Our results also indicated that an inverse relationship existed between thyroid hormones and serum leptin

concentrations, and this relationship was not the results of changes in body fat stores. Also, we determined that serum leptin levels increased after obtained euthyroidism. Although BMI and body fat mass increased after the treatment, changes in these parameters were not statistically meaningful. Whether thyroid hormones are directly involved in regional differences in adipose tissue remains to be elucidated. In fact, serum leptin levels may be related to either moderately increases in BMI and fat mass [27]. A previously study demonstrated that during the first 3 months of recovery from hyperthyroidism, priority was given to the replenishment of skeletal muscles and intra peritoneal adipose tissue, but not to subcutaneous adipose tissue [28]. The mechanism behind the early preferential recovery of visceral adipose tissue compared to subcutaneous adipose tissue after treatment of the thyrotoxic condition can only be speculated upon [29]. There was no apparent explanation for this phenomenon in previous studies. It was reported that increment in serum leptin levels after obtained euthyroidism accompanied by a parallel increase in fat mass during weight gain [10,30-32]. On the contrary, Zimmermann-Belsing et al [12] found a relative increase in leptin concentration in patient during treatment for hyperthyroidism than the body fat mass increase.

Second, thyroid hormones may affect on serum leptin levels independent of body fat composition. Some studies performed in rats have also demonstrated a negative influence of thyroid hormones on serum leptin levels [13]. Fain et al [33] showed that leptin mRNA concentrations were decrease within 8 h after T3 administrations. On the other hand, Teixeira PF et al [34] reported that serum leptin concentrations are elevated in postmenopausal women with subclinical hypothyroidism or overt hypothyroidism (OH). More importantly, LT-4 treatment was associated with a reduction of serum leptin concentrations in the OH group in the absence of significant effects on BMI ($p=0.008$). These authors suggest that in women, hypothyroidism influences either leptin secretion or degradation. Interestingly, our study showed that low serum leptin levels in hyperthyroid conditions were increased when thyroid status was controlled with antithyroid treatment. This significant increasing of leptin levels, after achieved normalization of thyroid hormones, might be related to influence of thyroid hormones on leptin levels. Furthermore, other investigators infused T4 or T3 to rats and observed reductions in plasma leptin levels [13]. It was postulated that T3-induced alterations in adipocyte sensitivity to catecholamines could explain how thyroid dysfunction gives rise to altered plasma leptin concentrations [35]. But, further investigations should be performed for resolving on this subject.

The relationship between leptin and carbohydrate metabolism in hyperthyroid patients was not completely understood. According to our results, hyperthyroid women tend to be more insulin resistant than control group. This observation considered that insulin resistance may be induced by hyperthyroid condition [36]. In agreement with previous results, glucose tolerance was impaired in the hyperthyroid subjects [37,38]. Recently, a study also reported that both of hyperthyroid and subclinical hyperthyroid patients displayed higher postprandial AUC glucose levels in OGTT [39]. Also, in a clamp study, it was demonstrated presence of

insulin resistance in untreated hyperthyroid patients [3]. Our findings are in agreement with previous studies associated with resistant to insulin in hyperthyroidism. High thyroid hormone levels may regulate leptin secretion or may effect of insulin in adipose tissues. It seems that insulin resistance in hyperthyroidism is not only primarily at the liver which may be explained by increased endogenous glucose production through more rapid glycogenolysis and gluconeogenesis but also, glucose uptake in adipose tissue may decreased [40]. Experimental studies demonstrated that prolonged intravenous leptin infusion causes an increase of glucose use by an increase of tissues' insulin sensitivity [41]. On the contrary, leptin induces gluconeogenesis in the liver, inhibits insulin release from pancreatic beta cells, and probably also causes break-down of insulin receptors in type 2 diabetic patients [42]. But, low leptin concentrations find in obese patients with poorly controlled type 2 diabetes who show insulin deficiency [42]. Therefore, the leptin level may depend on many conflicting factors for effect on glucose metabolism [42]. However, acute intravenous and intracerebroventricular administrations of leptin, induce an increase in whole-body glucose uptake but a decrease in hepatic glycogen content independently of plasma insulin concentrations [43]. Our results suggested that insulin resistance might be associated with hyperthyroidism, and was not mediated by a reduction in serum leptin levels. It seems to be no causal relationship between insulin resistance and serum leptin levels in hyperthyroid subjects. In addition, adipose tissue is an active endocrine organ releases a number of bioactive mediators associate with insulin resistance excluding leptin such as resistin, adiponectin, interleukin 6 and tumour necrosis factor α . Recently, a study pointed out that insulin-stimulated glucose transport in isolated monocytes of patients with hyperthyroidism was decreased compared with euthyroid subjects [44]. Decreased fractional postprandial glucose uptake in adipose tissue, increased fasting lipolysis, increased interleukin 6, and tumour necrosis factor alpha may be associated to its development [45].

We concluded that serum leptin levels decreased in hyperthyroidism. Low serum leptin levels in hyperthyroidism can not be explained with differences in body fat and BMI. Serum leptin levels increased with obtaining of euthyroidism. Hyperthyroid patients tend to be glucose intolerance, and this glucose disposal may be recovered with euthyroidism independent of serum leptin levels.

Acknowledgements

We would like to thank the technicians of the biochemistry laboratory in Ankara Numune Education and Research Hospital for performing the leptin assay.

References

1. Leonhardt U, Gerdes E, Ritzel U, Schafer G, Becker W, Ramadori G. Immunoreactive leptin and leptin mRNA expression are increased in hypo- but not hyperthyroidism. *J Endocrinol* 1999;163:115-21.
2. Kautzky-Willer A, Ludwig C, Nowotny P, Roden A, et al Elevation of plasma leptin concentrations in obese hyperinsulinaemic hypothyroidism before and after treatment. *Eur J Clin Invest* 1999;29:395-403.

3. Jap TS, Hoand JGSW. Insulin secretion and sensitivity in hyperthyroidism. *Horm Metabol Res* 1989;21:261-6.
4. Bech K, Damsbo P, Eldrup E, et al β -cell function and glucose and lipid oxidation in Graves' disease" *Clin Endocrinol* 1996;4:59-66.
5. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, Boutati E, Maratou E, Koukkou E, Tzanella M, Thalassinou N, Raptis SA. Glucose and lipid fluxes in the adipose tissue after meal ingestion in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;29 [Epub ahead of print].
6. Fukuchi M, Shimabukuro M, Shimajiri Y, Oshiro Y, Higa M, Akamine H, Komiya I, Takasu N. Evidence for a deficient pancreatic beta-cell response in a rat model of hyperthyroidism. *Life Sci* 2002;19;71:1059-70.
7. Chu CH, Lam HC, Lee JK, Lu CC, Sun CC, Wang MC, Chuang MJ. Hyperthyroidism-associated insulin resistance is not mediated by adiponectin levels. *J Thyroid Res* 2011;18;2011:194721.
8. Yoshida T, Momotani N, Hayashi M, Monkawa T, Ito K, Saruta T. Serum leptin concentrations in patients with thyroid disorders. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:299-302.
9. Valcavi R, Zini M, Peino R, Casanueva FF, Dieguez C. Influence of thyroid status on serum immunoreactive leptin levels. *J Clin Endocrinol Metab*.1997;82:1632-4.
10. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al Serum immunoreactive leptin concentrations in normal weight and obese human. *N Engl J Med*. 1996; 334:292-5.
11. Mantzoros CS, Rosen HN, Greenspan SL, Flier JS, Moses AC. Short-term hyperthyroidism has no effect on leptin levels in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:497-9.
12. Zimmermann-Belsing T, Dreyer M, Holst JJ, Feldt-Rasmussen U. The relationship between the serum leptin concentrations of thyrotoxic patients during treatment and their total fat mass is different from that of normal subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49:589-95.
13. Escobar-Morreale HF, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Thyroid hormones influence serum leptin concentrations in the rat. *Endocrinology*. 1997;138:4485-8.
14. Barr VA, Malide D, Zarnowski MJ, Taylor SI, Cushman SW. Insulin stimulates both leptin secretion and production by rat white adiposetissue. *Endocrinology* 1997;138:4463-72.
15. Santini F, Galli G, Maffei M, Fierabracci P, Pelosini C, Marsili A, Giannetti M, Castagna MG, Checchi S, Molinaro E, Piaggi P, Pacini F, Elisei R, Vitti P, Pinchera A. Acute exogenous TSH administration stimulates leptin secretion in vivo. *Eur J Endocrinol*. 2010;163:63-7.
16. Siemińska L, Wojciechowska C, Kos-Kudła B, Marek B, Kajdaniuk D, Nowak M, Głogowska-Szeląg J, Foltyn W, Strzelczyk J. Serum concentrations of leptin, adiponectin, and interleukin-6 in postmenopausal women with Hashimoto's thyroiditis. *Endokrynol Pol* 2010;61:112-6.
17. Modan M, Harris MI, Halkin H. Evaluation of WHO and NDDG criteria for impaired glucose tolerance. Results from two national samples. *Diabetes* 1989;38:1630-5.

18. Matsuda M, DeFronzo R. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp *Diabetes Care* 1999;22:1462-1470.
19. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005;28 Suppl 1:S37-42.
20. Korbonits M. Leptin and the thyroid--a puzzle with missing pieces. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49:569-72.
21. Hsieh CJ, Wang PW, Wang ST, Liu RT, Tung SC, Chien WY, Lu YC, Chen JF, Chen CH, Kuo MC. Serum leptin concentrations of patients with sequential thyroid function changes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57:29-34.
22. Oge A, Bayraktar F, Saygılı F, Guney E, Demir S. TSH influences serum leptin levels independent of thyroid hormones in hypothyroid and hyperthyroid patients. *Endocr J* 2005;52:213-7.
23. Sesmilo G, Casamitjana R, Halperin I, Gomis R, Vilardell E. Role of thyroid hormones on serum leptin levels. *Eur J Endocrinol* 1998;139:428-30.
24. Leonhardt U, Ritzel U, Schafer G, Becker W, Ramadori G. Serum leptin levels in hypo- and hyperthyroidism. *J Endocrinol* 1998;157:75-9.
25. Yaturu S, Prado S, Grimes SR. Changes in adipocyte hormones leptin, resistin, and adiponectin in thyroid dysfunction. *J Cell Biochem* 2004;15;93:491-6.
26. Blevins JE, Schwartz MW, Baskin DG. Peptide signals regulating food intake and energy homeostasis. *Can J Physiol Pharmacol* 2002;80:396-406.
27. Seppel T, Kosel A, Schlaghecke R. Bioelectrical impedance assessment of body composition in thyroid disease. *Eur J Endocrinol* 1997;136:493-498.
28. Sjöström L. 1996 The metabolic syndrome of human obesity. In: Bouchard C, Bray GA eds. Regulation of body weight: biological and behavioral mechanisms. New York: Wiley and Sons; 61-83.
29. Lönn L, Stenlöf K, Ottosson M, et al Body weight and body composition changes after treatment of hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4269-73.
30. Pellemounter MA, Cullen MJ, Baker BM, et al Effect of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995;269:540-43.
31. Matsubara M, Yoshizawa T, Morioka T, Katayose S. Serum leptin and lipids in patients with thyroid dysfunction. *J Atheroscler Thromb* 2000;7:50-4.
32. Iglesias P, Alvarez Fidalgo P, Codoceo R, Diez JJ. Serum concentrations of adipocytokines in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism before and after control of thyroid function. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;59:621-9.
33. Fain LN, Coronel EC, Beauchamp MJ, Bahouth SW. Expression of leptin and beta 3-adrenergic receptors in rat adipose tissue in altered thyroid status. *Biochemical journal* 1997;322:145-50.
34. Teixeira PF, Cabral MD, Silva NA, Soares DV, Bráulio VB, Couto AP, Henriques JL, Costa AJ, Buescu A, Vaisman M. Serum leptin in overt and subclinical hypothyroidism: effect of levothyroxine treatment and relationship to menopausal status and body composition. *Thyroid* 2009;19:443-50.
35. Pinkney JH, Goodrick SJ, Katz J, Johnson AB, Lightman SL, Coppack SW, Mohamed-Ali V. Leptin and the pituitary-thyroid axis: a comparative study in lean, obese, hypothyroid and hyperthyroid subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49:583-8.

36. Reaven G. All obese individuals are not created equal: insulin resistance is the major determinant of cardiovascular disease in overweight/obese individuals". *Diab Vasc Dis Res.* 2005;2:105-12.
37. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, Boutati E, Maratou E, Koukkou E, Tzanella M, Thalassinou N & Raptis SA. Glucose and lipid fluxes in the adipose tissue after meal ingestion in hyperthyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006;91:1112-18.
38. George Dimitriadis, Eirini Maratou, Eleni Boutati, Anastasios Kollias, Katerina Tsegka, Maria Alevizaki, Melpomeni Peppas, Sotirios A Raptis, and Dimitrios J Hadjidakis. IGF-I increases the recruitment of GLUT4 and GLUT3 glucose transporters on cell surface in hyperthyroidism *Eur J Endocrinol* 2008;158:361-6.
39. Maratou E, Hadjidakis DJ, Peppas M, Alevizaki M, Tsegka K, Lambadiari V, Mitrou P, Boutati E, Kollias A, Economopoulos T, Raptis SA, Dimitriadis G. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 2010;163:625-30.
40. Mitrou P, Raptis SA, Dimitriadis G. Insulin action in hyperthyroidism: a focus on muscle and adipose tissue. *Endocr Rev* 2010;31:663-79.
41. Park S, Hong SM, Sung SR, Jung HK. Long-term effects of central leptin and resistin on body weight, insulin resistance, and beta-cell function and mass by the modulation of hypothalamic leptin and insulin signaling. *Endocrinology* 2008;149: 445-54.
42. Tucholski K, Otto-Buczowska E. The role of leptin in the regulation of carbohydrate metabolism. *Endokrynol Pol* 2011;62:258-62.
43. Kamohara S, Burcelin R, Halaas JL, Friedman JM, Charron MJ. Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment *Nature* 1997;389:374-7.
44. Maratou E, Hadjidakis DJ, Peppas M, Alevizaki M, Tsegka K, Lambadiari V, Mitrou P, Boutati E, Kollias A, Economopoulos T, Raptis SA, Dimitriadis G. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 2010;163:625-30.
45. Mitrou P, Boutati E, Lambadiari V, Tsegka A, Raptis AE, Tountas N, Economopoulos T, Raptis SA, Dimitriadis G. Insulin resistance in hyperthyroidism: the role of IL6 and TNF alpha. *Eur J Endocrinol* 2010;162:121-6.

■ Original Article

Volum 6 Number 1 P:8-13

Kırıkkale ilinde 7-15 yaş grubu çocuklarda arteriyel kan basıncı değerlendirilmesi

Assessment of arterial blood pressure in children in 7-15 age group in Kırıkkale province

Cihat ŞANLI¹, Ayşegül ALPCAN^{2a}

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Kırıkkale, ²Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Kırıkkale - TÜRKİYE

ÖZET

Amaç: Çalışmamız Kırıkkale ilinde ilköğretim çağındaki çocuklarda arteriyel kan basıncı ortalamalarının saptanması ve cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi (BMI), yüzey alanı ile ilişkili olup olmadığının değerlendirilmesi amacıyla yapıldı.

Gereç ve Yöntemler: İl merkezinde değişik sosyoekonomik ve kültürel özellikler taşıyan dört ayrı okuldan 7-15 yaş grubunda toplam 905 öğrenci (451 erkek (%49), 454 kız (%51)) grup örnekleme yöntemi ile araştırmaya dahil edildi. Her çocuğun arteriyel kan basınçları üçer kez ölçüldü, son ikisinin ortalaması çocuğun kan basıncı olarak kaydedildi, genel fizik incelemesi ve antropometrik ölçümleri yapıldı. Her yaş grubunda sistolik ve diyastolik kan basıncı için 50., 75., 90., 95. persantil değerleri belirlendi. ABD Second Task Force Grubu değerlerine göre sistolik ve diyastolik arteriyel kan basıncı değerleri 95. persantil üzerinde olanlar hipertansif olarak kabul edildi.

Bulgular: Buna göre 40 çocukta (%4,4) sistolik hipertansiyon (12 erkek, 28 kız), 28 çocukta (%3,1) diyastolik hipertansiyon (6 erkek, 22 kız), 15 (%1,6) çocukta ise hem sistolik hem de diyastolik hipertansiyon (4 erkek, 11 kız) saptandı. Sosyoekonomik düzeyi yüksek okullarda sistolik hipertansiyon oranı %1,8, diyastolik hipertansiyon oranı %1,2, sosyoekonomik düzeyi düşük okullarda sistolik hipertansiyon oranı %2,5, diyastolik hipertansiyon oranı %1,8 bulunmuştur. Okulların sosyoekonomik durumuna göre, yaş ve cinsine bağlı olarak sistolik kan basıncı değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunurken ($p=0,031$), diyastolik kan basıncı arasında anlamlı bir ilişki ($p= 0,086$) saptanamamıştır.

Sonuç: Her iki cinsiyette de hem sistolik hem de diyastolik arteriyel kan basıncı değerleri ile çocuğun yaş, boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, yüzey alanı değerleri arasında Pearson Korelasyon Testi ile pozitif ilişki saptanırken, cinsiyet ile anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Boy, cinsiyet, çocukluk çağı, kan basıncı, vücut ağırlığı,

Sorumlu Yazar*: Dr. Ayşegül ALPCAN

Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı, Kırıkkale - TÜRKİYE

Gsm: 0 506 702 75 65

Email: ozcalk@yahoo.com

Submitted: 16.03.2015 Accepted: 26.03.2015

ABSTRACT

Aim: The study was conducted to determine average arterial blood pressures in children of elementary school age and assess whether there was any correlation with sex, height, body weight, body mass index (BMI), and surface area.

Material and Methods: Totally 905 students (451 male (49%), 454 female (51%)) in 7-15 age grup from four different schools with several socioeconomic and cultural characteristics were included in the study by group sampling method. Arterial blood pressures of each children were measured three times, average of the last two measurements were recorded as the blood pressure of the child, and general physical examinations and antropometric measurements were performed. Fiftieth, 75th, 90th, and 95th blood pressure percentiles were determined for each age grup. Children with systolic and diastolic blood pressure above 95th percentile according to the US Second Task Force Group levels were accepted as hypertension.

Result: Accordingly, systolic hypertension was detected in 40 (4.4%) children (12 male, 28 female), diastolic hypertension in 28 (3.1%) children (6 male, 22 female), and both systolic and diastolic hypertension in 15 (1.6%) children (4 male, 11 female). Systolic and diastolic hypertension proportions were 1.8% and 1.2% in the schools with high socioeconomic levels, and 2.5% and 1.8% in the schools with low socioeconomic levels, respectively. A significant relation was found between socioeconomic level of the school and systolic hypertension depending on age and sex ($p=0.031$), but no significant relation with diastolic hypertension ($p=0.086$).

Concluction: While a positive correlation was detected with Pearson's Correlation Test between both systolic and diastolic hypertensions and age, height, body weight, BMI, and surface area of the child in both sexes, no significant correlation was found with sex.

Key Words: Blood pressure, body weight, childhood, height, sex

Giriş

Yenidoğan döneminden itibaren her yaşta görülebilen arteriyel kan basıncı yüksekliği bazı önemli hastalıkların komplikasyonu olarak karşımıza çıkabilir. Erişkin dönemdeki yüksek kan basıncı düzeylerinin erken bir göstergesi olabilir. Çocuklarda erken tanı ve tedavi açısından kan basıncı ölçümlerinin rutin muayene içinde yer alması gerekir. Amerika Birleşik Devletlerinde bu konuda görevlendirilmiş olan "Second Task Force" (STF) grubu çocuklara hiçbir şikayeti olmasa bile üç yaşından başlayarak adolesan dönemin sonuna kadar yılda en az bir kez arteriyel kan basıncı ölçümü yapılmasını önermektedir [1]. Ülkemizde rutin ölçümlerde veya bu konuda yapılan çalışmalarda, STF grubunun saptamış olduğu değerler baz alınarak değerlendirmeler yapılmaktadır. Ülkemizde farklı bölgelerde yapılan çalışmalarda Türk çocukları için de kan basıncı ortalamaları oluşturulmaya çalışılmıştır. Bu çalışmalara göre ülkemizde çocukluk çağında hipertansiyon sıklığı farklı bölgelerde % 2,2 - 12,3 arasında değişmektedir. Kan basıncı yaş, cinsiyet, ağırlık, boy, vücut kitle indeksi (BMI) genetik ve çevresel faktörlerden etkilenebilir [2-9,10]. Değişik çalışmalarda bulunan bu farklı sonuçların bu etmenlere bağlı olarak değiştiği düşünülebilir. Koruyucu hekimlik açısından önemi vurgulanmaya çalışılan kan basıncının Kırıkkale ilinde 7-15 yaş grubu çocuklarda ortalama değerlerini saptamak ve bu değerleri etkileyen faktörleri göstermek amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Araştırmamız kesitsel bir çalışma olarak planlanmıştır. Kırıkkale il merkezinde bulunan sosyoekonomik düzeyi yüksek olan iki ilköğretim okulu ile sosyoekonomik düzeyi düşük olan bir ilköğretim okulunda öğrenim gören toplam 905 öğrenci çalışma grubunu oluşturmuştur. Okul ve sınıfların öğ-

renci sayısına göre her sosyoekonomik düzeyden öğrenci içerecek şekilde grup örnekleme yöntemi ile araştırma grubu oluşturulmuştur. Her okulda arteriyel kan basıncının doğru olarak ölçülmesi ve değerlendirilmesi için, öğrenci ile ölçümü yapanlar dışında kimsenin bulunmadığı sessiz ve sakin bir oda kullanılmıştır. Dinlenmiş olan çocukların kan basıncı dik oturur durumda iken, sağ kol kalp hizasında masaya konularak, üst kol uzunluğunun yaklaşık %75'ini kaplayacak ve tam olarak saracak genişlikte manşonlar kullanılarak ölçüldü. Her çocuğun ölçümleri ikişer kez tekrarlanıp ortalamaları o çocuğun sistolik ve diastolik kan basıncı olarak kayıt edildi. Ölçümler sabah 09-12 saatleri arasında yapıldı. Her çocuğun ikinci kez ölçümü farklı bir çocuk doktoru tarafından, önceki değeri bilinmeden yapıldı. Her yaş grubundaki kız ve erkek çocuklar için sistolik ve diastolik kan basıncı değerlerinin 50.- 75.- 90. ve 95. persantilleri hesaplandı. Her çocuğun genel fizik muayeneleri ve antropometrik ölçümleri (Boy, vücut ağırlığı, BMI) üçüncü bir çocuk doktoru tarafından kaydedildi.

Amerika Birleşik Devletleri Second Task Force grubunca hazırlanan kan basıncı persantil eğrilerine göre, kan basıncı yaşa ve cinsiyete göre 95. persantil üzerinde olanlar hipertansif kabul edilerek ileri inceleme için aileleri ile birlikte hastanemize çağrıldı.

Kan basıncı ile yaş, boy, vücut ağırlığı, yüzey alanı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde SPSS programında Pearson Korelasyon Analizi kullanıldı ve $p<0,05$ 'in altı anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışma grubunu oluşturan 905 öğrencinin 451 erkek (%49), 454 kız (%51) ve yaş ortalaması $10,98\pm 2,2$ yıl (min 7-max 15 yaş) idi. Yaş gruplarına göre ortalama sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Kırıkkale ili 7-15 yaş grubu çocukların yaşa göre sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri (ortalama \pm SD)

Yaş	n	Sistolik kan basıncı (mmHg)	Diyastolik kan basıncı (mmHg)
7	74	101,8 \pm 9,2	64,6 \pm 7,9
8	84	100,4 \pm 9,1	62 \pm 8,9
9	112	99,5 \pm 9,6	61,6 \pm 8,3
10	88	100,8 \pm 9,7	63,3 \pm 6,8
11	116	104 \pm 9,5	64,6 \pm 8,3
12	120	104,8 \pm 11	64 \pm 7,2
13	138	107 \pm 9,7	66,1 \pm 7,1
14	127	108,3 \pm 11,1	66 \pm 7,5
15	46	111,5 \pm 13	67,6 \pm 8,7
TOPLAM		905	

Tablo 2: Kırıkkale ili 7-15 yaş grubu çocukların sosyoekonomik durumuna göre kan basıncı ortalamaları

Yaş	Sosyoekonomik düzeyi yüksek okullar			Sosyoekonomik düzeyi düşük okullar		
	Sistolik KB ortalama \pm SD	Diyastolik KB ortalama \pm SD	n	Sistolik KB ortalama \pm SD	Diyastolik KB ortalama \pm SD	n
7 yaş	106,77 \pm 8,32	66,12 \pm 8,82	31	97,76 \pm 8,02	63,42 \pm 6,98	38
8 yaş	102,69 \pm 10,7	64,23 \pm 10,64	26	99,47 \pm 8,27	61,05 \pm 6,73	57
9 yaş	98,52 \pm 9,12	60,80 \pm 8,13	68	101,04 \pm 10,31	62,91 \pm 8,49	48
10 yaş	99,01 \pm 8,93	62,67 \pm 7,00	56	103,60 \pm 10,31	64,18 \pm 6,63	43
11 yaş	101,79 \pm 9,64	63,80 \pm 8,62	67	106,86 \pm 8,71	65,68 \pm 7,93	51
12 yaş	104,89 \pm 11,03	64,58 \pm 8,04	48	104,76 \pm 11,2	63,65 \pm 6,61	63
13 yaş	107,84 \pm 10,06	67,25 \pm 6,69	93	105,55 \pm 9,14	64,16 \pm 7,57	54
14 yaş	109,93 \pm 12,20	67,56 \pm 7,36	74	106,10 \pm 8,64	63,90 \pm 7,44	50
15 yaş	115,01 \pm 17,7	71,42 \pm 11,16	14	108,88 \pm 7,18	64,72 \pm 4,99	22
Toplam			477			428

değerleri ile yaş, boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi arasında Pearson Korelasyon Testi ile pozitif ilişki saptanmıştır (Tablo 3). Araştırma grubumuzda yaş gruplarında ortalama kan basıncı değerleri erkek ve kız çocuklarında birbirinden farklı olup kızlarda diastolik kan basıncı

Tablo 3: Kırıkkale ili 7-15 yaş grubu çocuklarda sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri ile yaş, boy, ağırlık, ve vücut kitle indeksi arasındaki ilişki

	Sistolik Kan Basıncı (mmHg)		Diyastolik Kan basıncı (mmHg)	
	Korelasyon katsayısı (r)	P değeri	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri
Yaş (yıl)	0,2964	$p< 0,001$	0,1758	$p< 0,001$
Boy (cm)	0,3544	$p< 0,001$	0,2717	$p< 0,001$
Ağırlık (kg)	0,3906	$p< 0,001$	0,3116	$p< 0,001$
BMI (kg/m ²)	0,1494	$p< 0,001$	0,1016	$p< 0,001$
Yüzey alanı(m ²)	0,3819	$p< 0,001$	0,2980	$p< 0,001$

cı, erkeklerde ise sistolik kan basıncı ortalama değerleri diğer cinsle göre yüksek bulunmasına rağmen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 4) ($p>0.05$).

Tartışma

Arteriyel kan basıncı ölçümünün çocukluktan başlayarak standartlara uygun bir biçimde, yaş ve cinsiyete göre değerlendirilmesi ve izlenmesi, hipertansiyon, arterioskleroz ve kalp damar hastalıkları riskini azaltabilecek bir koruyucu sağlık hizmetidir [6].

Tablo 4: Kırıkkale ili 7-15 yaş grubu çocuklarda sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri ile yaş, boy, ağırlık, BMI arasındaki ilişki

	Sistolik Kan Basıncı (mmHg)		Diyastolik Kan basıncı (mmHg)	
	Korelasyon katsayısı (r)	P değeri	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri
Yaş (yıl)	0,2964	$p< 0,001$	0,1758	$p< 0,001$
Boy (cm)	0,3544	$p< 0,001$	0,2717	$p< 0,001$
Ağırlık (kg)	0,3906	$p< 0,001$	0,3116	$p< 0,001$
BMI (kg/m ²)	0,1494	$p< 0,001$	0,1016	$p< 0,001$
Yüzey alanı(m ²)	0,3819	$p< 0,001$	0,2980	$p< 0,001$

Çocukluk döneminde kan basıncı ölçümlerinin önemi, birçok araştırmacı tarafından gösterilmiştir. Lauer ve Clarke [11], çocuklukta bir veya daha fazla ölçümde sistolik veya diyastolik kan basıncı yüksekliği bulunan kişilerin yetişkin olduklarında kan basıncı yüksekliği açısından 2-2.5 kat daha fazla risk taşıdığını göstermişlerdir. Gillman ve ark. [12] da kan basıncının belirlenmesinde farklı zamanlarda tekrarlanan ölçümlerin daha doğru sonuç verdiğini bildirmiş ve relatif olarak yüksek kan basıncı bulunan çocuklarda ölçümlerin tekrarlanmasını önermişlerdir. Çocukta oluşabilecek anksiyete durumu kan basıncını yükselttiğinden ölçümlerin anksiyete durumu en aza indirilerek yapılması önerilmektedir [2,8]. Çalışmamızda da çocukların anlayabileceği bir dille çalışma hakkında bilgi verilmiş ve ölçümlerin çocuklar için ve dinlenmiş durumda iken yapılması ile mevcut anksiyete durumunun en aza indirgenmesine çalışılmıştır. Çalışmamızda okulda yaptığımız kan basıncı ölçümünün çocuklarda stress oluşturabileceği düşünülmüş ve çocukların yanlış hipertansiyon tanısı almalarını önlemek için hem kan basıncı ölçümlerinin tekrarlanması hem de hipertansiyonun olası nedenlerinin araştırılması amacı ile hipertansif olarak saptanan çocuklar hastaneye davet edilmiştir.

Amerika Birleşik Devletleri Second Task Force Grubu yaş ve cinsle göre 90-95. persantillerde olan sistolik ve diyastolik kan basıncını "yüksek normal kan basıncı" olarak tanımlamış ve 95. persantil üzerinde olan sistolik

veya diyastolik kan basıncını ise "yüksek kan basıncı" olarak kabul etmiştir [2]. Biz de çalışmamızda hipertansiyon sınırını STF grubunun yaş ve cinsle göre 95. persantil değerlerinin üzeri olarak aldık.

Dünyanın pek çok ülkesinde çocukluk çağında kan basıncı normogramlarını saptamak amacıyla çok sayıda çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda farklı yöntemlerin kullanılmış olması, grup sayılarının farklı olması, manşon boyutlarının tam belirlenmemiş olmasına ek olarak olası genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir [2]. Çocukluk çağında hipertansiyon sıklığının %0,86-12,3 arasında değiştiği bildirilmektedir [10]. Ülkemizde de farklı bölgelerde yapılan çalışmalarda Türk çocukları için kan basıncı normogramları oluşturulmaya çalışılmıştır (Tablo 4). Bu çalışmalarda verilen hipertansiyon sıklıkları birbirinden oldukça farklıdır. İspanya'da yapılan bir çalışmada 19 yaş altı çocuklarda sistolik kan basıncı için hipertansiyon sıklığı %8 ve diyastolik kan basıncı için %9 olarak bildirilmiştir [13].

Bizim çalışmamızda 7-15 yaş okul çağı çocuklarının kan basıncı değerleri STF ile karşılaştırıldığında; 40 çocukta (%4,4) sistolik hipertansiyon, 28 (% 3,1) çocukta diyastolik hipertansiyon, 15 (%1,6) çocukta ise hem sistolik hem de diyastolik hipertansiyon saptanmıştır. Çalışmamız sonuçları ülkemizde ve dünyada yapılan çalışmalardan çok farklı değildir.

Tablo 5: Ülkemizde farklı yaş gruplarında hipertansiyon sıklığı

Araştırmacı	Yıl	Yer	Yaş	HT sıklığı
Elevli ve ark. [30]	1991	Diyarbakır	6-12	%2,2
Çalı ve ark. [31]	1985	Antalya	13-20	%5,8
Coşkun ve ark. [32]	1997	Gaziantep	7-15	%12,3
Koç ve ark. [10]	1999	Şanlıurfa	6-16	%0,86
Çalışmamız	2008	Kırıkkale	7-16	%7,5

Çocuk ve erişkinlerde kan basıncı değerleri üzerine yapılan epidemiyolojik çalışmalar, çocukluk döneminde her iki cinsiyette de sistolik basınçta daha fazla olmak üzere sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalama değerlerinin yaş ile birlikte arttığını göstermektedir [2,3,5,6,14,15]. Kan basıncı değerlerinin sadece yaş ile değil vücut ağırlığı ve boy ile de ilişkili olduğu bildirilmektedir [5-7,12]. Duarte ve ark.nın [16] Portekiz'de yaptıkları çalışmada yaşın kan basıncına mutlak etki eden faktör olduğu ve çoklu regresyon analizlerinde vücut ağırlığı ve yaşın her iki cinsle de anlamlı değişimlere neden olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da kız ve erkek çocuklarda hem sistolik hem de diyastolik arteriyel kan basıncı değerleri ile yaş, vücut ağırlığı ve boy arasında pozitif ilişki saptanmıştır.

Bazı araştırmacılar vücut ağırlığındaki artış ile, Kafalı ve ark. [17] ise boydaki artış ile kan basıncı artışı arasında bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Koç ve ark.nın [10] çalışmasında ise, sistolik kan basıncında boy artışı ile, diyastolik kan basıncında ise ağırlık artışı ile pozitif korelasyon bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise, özellikle boy ile diyastolik kan basıncı arasında, vücut ağırlığı ile sistolik kan basıncı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Ağırlık ve boy değerlerinin artışına paralel olarak total kan volümünün artışı kan basıncında yükselmeye neden oluyor diye düşünülebilir [18].

Çalışmamızda BMI ve yüzey alanı ile sistolik ve diyastolik kan basıncı artışı arasında da anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0,001$). Çocuklar ve yetişkinler üzerinde yapılan farklı çalışmalarda obezite ile kan basıncı artışı arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir [4,19,20]. Felea ve ark. [21], Romen çocuklarında yaş ve genetik faktörlerin etkisini ortadan kaldırdıklarında bile obezitenin önemli bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda BMI'ne göre 38 çocuğun obes olduğu ve bu çocukların 4'ünde (%10) hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı yüksekliği saptandı ki bu değer toplam grubun (%7,5) hipertansiyon oranına göre yüksektir.

Araştırma grubumuzda her yaş grubunda ortalama kan basıncı değerlerinin erkek ve kız çocuklarında birbirinden farklı olduğu saptanmıştır. Kızlarda diyastolik kan basıncı, erkeklerde ise sistolik kan basıncı değerleri karşı cinsle göre yüksek bulunmasına rağmen bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Cinsiyet ile kan basıncı ilişkisi birçok araştırmacı tarafından farklı şekilde saptanmıştır. Bazı çalışmalarda, ortalama kan basıncı değerleri farklı olduğunu [6,22-25], bazılarında erkeklerde [23-25], bir kısmında ise kızlarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir [26]. Bizim çalışmamıza benzer şekilde adolesan çağa kadar cinsiyet ile ortalama kan basıncı değerleri arasında belirgin bir fark olmadığını ancak adolesan döneminden sonra değiştiğini bildiren araştırmacılar da vardır [27]. Kıyak ve ark. [5], 6-11 yaş grubunda kızların sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalamalarının erkeklerde yüksek olduğunu bulmuş, Tümerdem ve ark. [6] ise, 7-12 yaş grubunda erkek çocukların sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalamalarının kızlarınkinden daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Tümer ve ark. [28] yapmış oldukları çalışmada sistolik ve diyastolik kan basıncı açısından cinsiyet ve sosyoekonomik duruma göre belirgin bir farklılık bulunmamış olmasına rağmen kan basıncı değerlerinin boy ve

vücut ağırlığı ile doğru orantılı olarak arttığı saptanmıştır. Gakova ve ark. [29] Rusya'da kuzeyde soğuk bölgelerde yaşayan çocuklarda hipertansiyon sıklığını ülke geneline göre daha yüksek bulmuş (%12,7) ve çalışmamıza benzer şekilde erkeklerde kızlara göre hipertansiyon oranının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (erkeklerde %14,1 ve kızlarda %11,6).

İlimiz çocuklarında, erkeklerde sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinin STF değerleri ile paralellik gösterdiği ancak kızlarda sistolik kan basıncı değerlerinin STF değerlerine göre anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (Şekil 1-4). Sosyoekonomik düzeyi yüksek okullarda sistolik hipertansiyon oranı %1,8, diyastolik hipertansiyon oranı %1,2, sosyoekonomik düzeyi düşük okullarda sistolik hipertansiyon oranı %2,5, diyastolik hipertansiyon oranı %1,8 bulunmuştur. Okulların sosyoekonomik durumuna göre, yaş ve cinsle bağlı olarak sistolik kan basıncı değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunurken ($p=0,031$), diyastolik kan basıncı arasında anlamlı bir ilişki ($p=0,086$) saptanamamıştır. Sonuçlardaki değişikliklerin sosyoekonomik, genetik ve çevresel faktörlerdeki farklılıklara bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca erkeklerin vücut kitle indeksinin kızlara göre fazla olması ile birlikte erkek ve kızlardaki hormonal farklılığın da bu değişiklikte etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak bu çalışma ile, Kırıkkale ili çocukları için ortalama kan basıncı değerleri ve standart sapmaları belirlenmiş, kan basıncı değerlerinin, yaş, boy, ağırlık, BMI ile anlamlı bir artış gösterdiği, cinsiyet ile kan basıncı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı gösterilmiştir. Ayrıca çalışmamız sonuçları ile hipertansiyonun erken tanısı için çocuklukta yapılan düzenli kan basıncı ölçümlerinin önemi bir kez daha vurgulanmıştır. Çalışmamız araştırma grubu her ne kadar Kırıkkale ilini tam yansıtmaya da geniş örneklem grubu içermesi ve farklı etken faktörlerin göz önünde bulundurulmuş olması nedeniyle, araştırmamız sonuçlarının hasta değerlendirilmesinde göz önünde bulundurulmasını önerebiliriz. Ancak Kırıkkale ili kan basıncı normogramlarının çıkarılması için sonuçlarını sunduğumuz araştırmamız ön çalışma gibi düşünülüp daha geniş örneklem grubu içeren ve daha çok etken faktörün göz önünde bulundurulduğu ileri bir çalışmanın planlanması düşünülebilir.

Araştırmada hipertansif olduğu saptanan 68 çocuk izleme alınmıştır. Düzenli kontrolleri yapılmaktadır. İleri bir dönemde bu çocuklara ait bulgular başka bir çalışma ile değerlendirilecektir.

Kaynaklar

1. Pickering TG. Principles and techniques of blood pressure measurement. *Cardiol Clin* 2002;20: 207-23.
2. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children-1987. *Pediatrics* 1987;79:1-25.
3. Tsioufis C, Kyvelou S, Tsiachris D et al. Relation between physical activity and blood pressure levels in young Greek adolescents: the Leontio Lyceum Study. *Eur J Public Health* 2011;21:63-8.
4. Gillman MW, Ellison RC. Childhood prevention of essential hypertension. *Pediatr Clin North Am* 1993;40:179-94.
5. Candan C, Çalışkan S. Çocukluk çağında hipertansiyona yaklaşım. *Türk Pe-*

- diatri Arşivi 2005;40:15-22.
- Tümerdem Y, Ayhan B, Özçelik H, Tümerdem B, Alıngeniş E. İlkokul çocuklarında arteriyel kan basıncı değerlendirilmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1993;36:353-61.
 - Spagnolo A, Giussani M, Ambuzzi AM at al Focus on prevention, diagnosis and treatment of hypertension in children and adolescents. Ital J Pediatr 2013;19;39:20.
 - Akgun C, Dogan M, Akbayram S at al. The incidence of asymptomatic hypertension in school children. J Nippon Med Sch 2010;77:160-5.
 - Janssen I, Leblanc AG. Systematic review of the health benefits of physical activity and fitness in school-aged children and youth. Int J Behav Nutr Phys Act 2010;11;7:40.
 - Koç A, Kösecik M, Ataş A, Erel Ö, Tatlı MM. Şanlıurfa'da 6-16 yaş grubu çocuklarda hipertansiyon sıklığı ve etiyolojisi araştırması. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1999;42:513-21.
 - Lauer RM, Clarke WR. Childhood risk factors for high adult blood pressure: the Muscatine Study. Pediatrics 1989;84:633-41.
 - Gillman MW, Cook NR, Rosner B, et al Identifying children at high risk for the development of essential hypertension. J Pediatr 1993;122:837-46.
 - Cervantes J, Acoltzin C, Aguayo A. Diagnosis and prevalence of arterial hypertension in persons under 19 years of age in the city of Colima. Salud Publica Mex 2000;42:529-32.
 - Ogedegbe G, Pickering T. Principles and techniques of blood pressure measurement. Cardiol Clin 2010;28:571-86.
 - Feber J, Ahmed M. Hypertension in children: new trends and challenges. Clin Sci (Lond) 2010;119:151-61.
 - Duarte JA, Guerra SC, Ribeiro JC, Mota RC. Blood pressure in pediatric years (8-13 years old) in the Oporto region. Rev Port Cardiol 2000;19: 809-20.
 - Kafalı G, Toksoy H, Cevit O. Blood pressure measurement in children aged 7-15 years in Sivas region-Turkey. J Trop Pediatr 1997;43:243-8.
 - Voors A.W, Webber I.S. Fredericks R.R, et. Al. Body weight and body mass as determinants of basal blood pressure in children. The Bogalusa Heart Study, Am J Epidemiol 1977;106: 101.
 - Lurbe E, Alvarez V, Liao Y, et al The impact of obesity and body fat distribution on ambulatory blood pressure in children and adolescents. Am J Hypertens 1998;11: 418-24.
 - Figueroa-Colon R, Franklin FA, Lee JY, Aldridge R, Alexsander L. Prevalance of obesity with increased blood pressure in elementary school-aged children. South Med J 1997;90:806-13.
 - Felea D, Matasar S, Dimitriu AG. Risk factors in child and adolescent with systemic hypertension. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi 2000;104:71-6.
 - Steinfeld L, Sphygmomanometry in Pediatric Patients. J Pediatr 1978;92:934.
 - Sweet M. Blood Pressure in infancy. Am Heart J 1977; 94: 399.
 - Sweet M, Mayers P, Shinebourne E. A. Value of Repeated Blood Pressure Measurements in Children. The Brompton Study. Br J Med 1980; 28: 1567.
 - Voors A W, Webber IS, Fredericks R R. Studies of Blood Pressure in Children ages 5 to 14 years, in a Total Biracial Community. The Bogalusa Heart Study. Circulation. 1976;54: 319.
 - Goldring D. Blood Pressure in High School Population. J Pediatr 1977;91: 881.
 - Gökçay E, Özcan O, 2-14 yaş grubu çocuklarda arteriyel kan basıncı normal değerlerinin saptanması, yaş, cins, ağırlık ve boyla ilişkisi. GATA Bülteni 1991;33:749-60.
 - Tümer N, Yalçınkaya F, İnce E, Ekim M, Köse K, Çakar N, Kara N, Özkaya N, Ensari C, Önder S. Blood pressure nomograms for children and adolescents in Turkey. Pediatr Nephrol 1999;13:438-43.
 - Gakova El, Aseeva SI. Arterial pressure mean values and distribution, and relation to duration of residence in the North in school children living in the north of Tumen region. Ter Arkh 2001; 73:21-4.
 - Elevli M, Yakut İ, Devicioğlu C, Günbey S, Taş MA. Diyarbakır il merkezinde iki ilkokulda yapılan arteriyel hipertansiyon araştırması. Dicle Tıp Bülteni 1991;18:88-92.
 - Çalı Ş, Bircan İ, Ertuğ H. Antalya il merkezindeki liselerde arteriyel hipertansiyon araştırması. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1985;2: 351-6.
 - Coşkun Y, Bayraktaroğlu Z. Coronary risk factors in Turkish school children report of a pilot study. Acta Paediatr 1997;86:187-91

Original Article

Volum 6 Number 1 P:14-18

Epistaksisli hastaya klinik yaklaşım

Clinical approach to patient with epistaxis

Cüneyt KUCUR^a, İsa OZBAY, Sinan AKSOY, Fatih OĞHAN, Nadir YILDIRIM

Dumlupınar Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Kütahya - TÜRKİYE

ÖZET

Amaç: Epistaksis genellikle kendiliğinden veya müdahale ile duran bir kanama olmasına rağmen bazen de hayatı tehdit edici boyutlara erişebilir. Kulak Burun Boğaz (KBB) acillerinin büyük bir bölümünü oluşturan epistaksis, aslında bir hastalık olmayıp en önemli burun semptomlarından biridir. Hayat boyu en az bir kez burun kanaması geçirme sıklığı %60 olup bunun %6'sı tıbbi girişim gerektirir. Bu hastaların ise sadece onda biri, tekrarlayan ve inatçı burun kanamaları veya eşlik edebilecek kalp damar komplikasyonları nedeniyle yatırılarak tedavi görmektedir. Bu yazımızda kliniğimize epistaksis ile başvuran hastalar içinde cerrahi girişim gerektiren ve poliklinikte müdahale edilen olguları ele aldık.

Gereç ve Yöntemler: Kliniğimize son iki yılda başvuran epistaksis şikayeti olan 340 hastanın hastane kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastalara anterior rinoskopi ve endoskopi yardımıyla tanı konularak öncelikle konservatif tedavi uygulandı. Bu şekilde kanamanın kontrol edilemediği olgularda burun mukozası koterizasyonu, tampon uygulanması veya cerrahi tedavi yöntemleri uygulandı.

Bulgular: Hastaların; 138'i (%40,5) kadın, 202'si (%59,5) erkek olarak tespit edildi. 172 (%50,5) hastaya sadece medikal tedavi verildi, 116 (%34,2) hastaya burun mukozası koterizasyonu, 45 (%13,3) hastaya anterior burun tamponu, 2 (%0,5) hastaya posterior burun tamponu, 5 (%1,5) hastaya da cerrahi girişim uygulandı. Hastaların 182'si (% 53,6) 2-20 yaş arası, 104'ü (%30,7) 20-50 yaş arası ve 54'ü (%15,7) 50 yaş ve üzeri olarak tespit edildi.

Sonuç: Epistaksis sık karşılaşılan bir KBB acilidir. Kanama odağının anterior rinoskopi ile belirlenemediği olgularda, endoskopik muayene muhakkak yapılmalıdır. Kanamanın kaynağının tespit edilmesi ve endoskopik olarak müdahale yapılması etkili ve minimal invaziv bir işlemdir. Bu şekilde gereksiz yere yapılacak agresif girişimsel işlemler önlenmiş olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Epistaksis, nazal endoskopi, burun tamponu.

Sorumlu Yazar^a: Yrd. Doç. Dr. Cüneyt KUCUR

Adres: Dumlupınar Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği, Kütahya - TÜRKİYE

Gsm: +90 532 7961000

E-mail: ckucur@mynet.com

Submitted: 19.03.2015 Accepted: 26.03.2015

ABSTRACT

Aim: Epistaxis refers to nasal bleeding of any cause. It is usually self-limited, but it may be severe and life threatening. Epistaxis is the most common cause of ear nose and throat (ENT) emergencies. It is not a disease but is an important symptom related to nose. An estimated 60% of the population will have a nosebleed in their lifetime, and 6% of these patients will require medical intervention. Only 10% of patients require hospitalization for recurrent epistaxis or accompanied vascular complications. In this study, we analyzed patients with epistaxis who required medical or surgical intervention.

Material and Methods: We evaluated the hospital records of 340 patients with epistaxis who admitted to our department during the last 2 years. All patients were initially examined by classical anterior rhinoscopy and endoscopic rhinoscopy. Patients, who didn't respond to conservative therapy, underwent nasal packing, cauterization, and/or surgical management.

Results: One hundred thirty eight (40.5%) patients were female and 202 (59.5%) were male. 172 (50.5%) patients were given medical treatment, 116 (34.2%) patients were applied anterior nasal packing, 2 (0.5%) patients were applied posterior nasal packing, and 5 (1.5%) patients underwent surgery. 182 (53.6%) patients were between 2-20 years old, 104 (30.7%) patients were between 20-50 years old, and 54 (15.7%) patients were over 50 years of age.

Conclusion: Epistaxis is one of the most common otolaryngology emergencies. If the bleeding source is not identified by anterior rhinoscopy, a nasal endoscopy is mandatory. Identification and cauterization of the bleeding point under endoscopic magnification becomes an effective and less invasive procedure, avoiding unnecessary aggressive surgical interventions.

Key Words: Epistaxis, nasal endoscopy, nasal packing

Giriş

Mukoza hasarı nedeniyle oluşan damar patolojisi veya pıhtılaşma bozuklukları sonucunda burun boşluğunda meydana gelen kanamalar epistaksis veya burun kanaması denir [1]. Epistaksis, yaygın bir kulak burun boğaz acilidir. Sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte popülasyonun %60'ında görüldüğü ve hastaların ancak %10'unun hekime müracaat ettiği rapor edilmiştir [2,3]. Epistaksis epizodlarının çoğunluğu hastanın kendi müdahalesi ile kontrol altına alınabildiğinden hastaların çoğu sağlık kuruluşlarının kayıtlarına geçmemektedir.

Epistaksis bir hastalık değil bir semptomdur. En basit şeklinde bile hastaları çok rahatsız etmektedir. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmekte ve sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Genellikle kuru, soğuk kış aylarında meydana geldiği rapor edilmiştir [2]. Epistaksis olgularının çoğunluğu kendi kendine iyileşmekte veya konservatif olarak kolaylıkla tedavi edilebilmektedir [4,5]. Ancak küçük bir grup hastada inatçı ve tekrarlayan kanamalar olabilmektedir [5,6]. Epistaksis nedeniyle oluşabilecek komplikasyonların engellenebilmesi için hastaların acilen değerlendirilmesi ve tedavilerinin kısa sürede yapılması gerekmektedir [4,7].

Bu çalışma, hekimlerin sık karşılaştığı bir semptom olan epistaksisin tedavisinin literatür ışığında yeniden tartışılması ve kliniğimizin epistaksisli hastalara yaklaşımının sunulması amacıyla yapıldı.

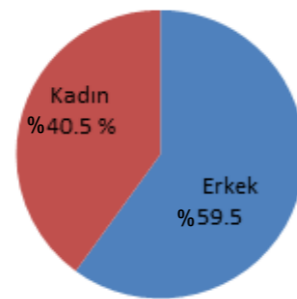
Gereç ve Yöntemler

Kliniğimize son iki yılda epistaksis şikayeti ile başvuran 340 hastanın, hastane kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, eşlik eden hastalıkları, muayene bulguları ve hastalara uygulanan tedavi şekli kaydedildi. Hastalara anterior rinoskopi ve endoskopi yardımıyla tanı konularak medikal tedavi, burun mukozası koterizasyonu, tampon uygulanması ve/veya cerrahi tedavi yöntemleri uygulanmıştı.

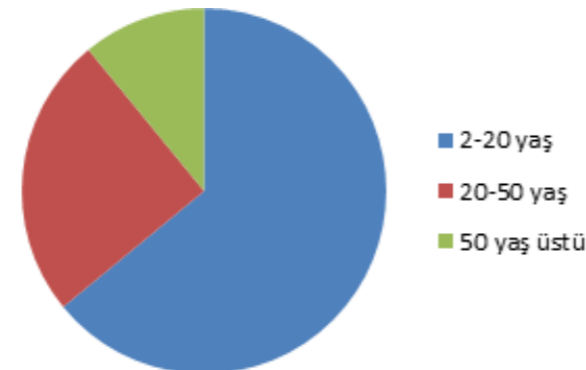
Bulgular

Kliniğimize başvuran 340 hastadan, 138'i (%40,5) kadın, 202'si (%59,5) erkekti (Tablo 1). Hastaların %53,6'sı (n=182) 2-20 yaş arası, %30,7'si (n=104) 20-50 yaş arası ve %15,7'si (n=54) 50 yaş ve üzeri olarak tespit edildi (Tablo 2). Hastaların %50,5'ine (n=172) sadece medikal tedavi verilmişti, 116 (%34,2) hastaya burun mukozası koterizasyonu, 45 (%13,3) hastaya anterior burun tamponu, 2 (%0,5) hastaya posterior burun tamponu ve 5 (%1,5) hastaya da cerrahi girişim uygulanmıştı (Tablo 3).

Tablo 1: Hastaların cinsiyet dağılımı



Tablo 2: Hastaların yaş dağılımı

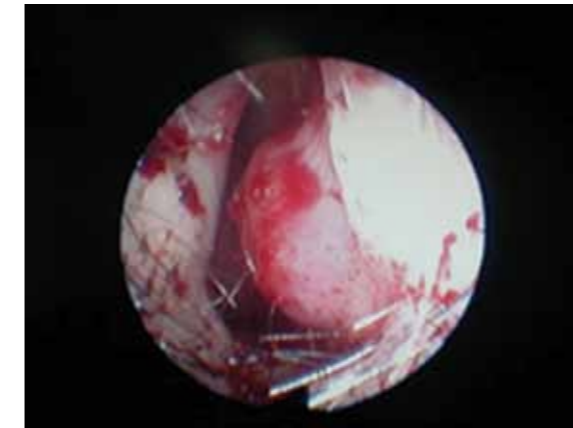


Epistaksis şikayeti ile gelen hastaların büyük çoğunluğunda alta yatan nedenlerin (enfeksiyon, ilaç maruziyeti, travmaya sekonder mukozal hasar..) medikal tedavisi yeterli olmuştur. Konservatif tedaviye cevap vermeyen hastaların; ikisine posterior tampon uygulandı ve beş hastaya da cerrahi girişim uygulandı.

Tablo 3: Cerrahi müdahale yapılmış olan hastalar

Hasta no	Yaş	Cinsiyet	Etyoloji	Epistaksisin kaynaklandığı bölge
1	70	Kadın	Hemanjiyodotelyoma	Little sahasından
2	68	Erkek	Lobüler kistik hemanjiyom	Orta konka anterosüperior
3	37	Kadın	Anjiomatöz polip	Alt konka
4	14	Erkek	FESC komplikasyonu	Woodruff pleksus
5	45	Kadın	Lobüler kistik hemanjiom	Little sahasından

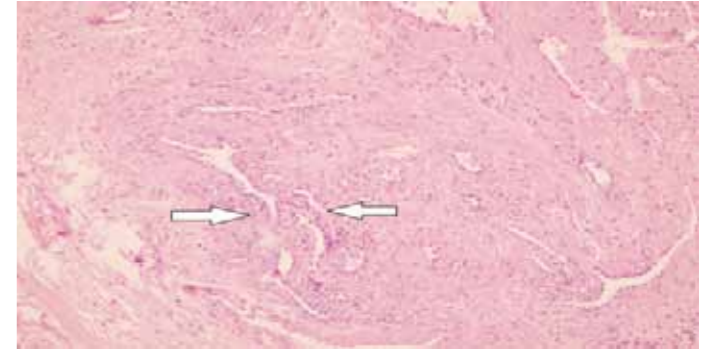
Cerrahi müdahale yapılmış olan hastalardan ilki; septum little sahasında yaklaşık 1 cm çapında ve 0,5 cm yüksekliğinde geniş tabanlı, düzgün yüzeyli bir kitlesi mevcut olan 70 yaşında bir kadın hasta idi (Şekil 1). Lezyon, lobüler kapiller hemanjiyoma (pyojenik granüloma) ön tanısı ile bir miktar etrafındaki sağlam mukoza ve altındaki kartilaj ve perikondrium ile birlikte total olarak eksize edildi (Şekil 2). Yapılan histopatolojik incelemede, hematoxiline-eosin (HE) ile yapılan boyamada prolifer vasküler yapılar ve etrafında mononükleer hücre infiltrasyonu izlenmekte idi, büyük büyütmede iri nükleuslu belirgin damar endotel hücreleri izlendi (Şekil 3).



Şekil 1: Little sahasında yaklaşık 1 cm çapında ve 0,5 yüksekliğinde geniş tabanlı, düzgün yüzeyli lezyon (Hemanjiyodotelyoma)



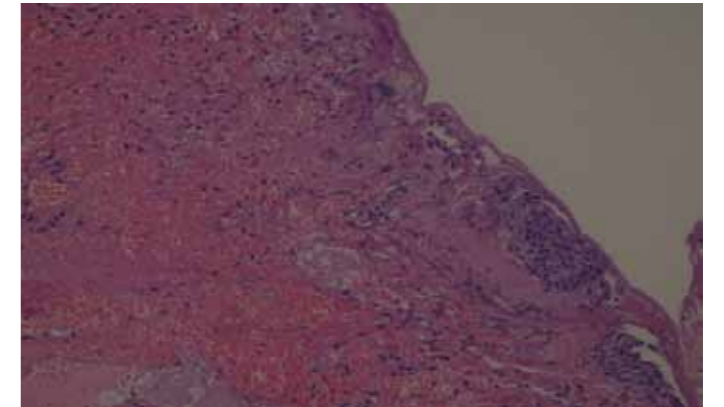
Şekil 2: Etrafındaki sağlam mukoza ve altındaki kartilaj ve perikondrium ile birlikte tam olarak çıkarılan lezyonun görüntüsü



Şekil 3: HE boyanması ile (X100) prolifer vasküler yapılar ve etrafında mononükleer iltihabi reaksiyon damarlarda papiller proliferasyon (oklar) izleniyor.

Sonuç olarak patoloji raporu hemanjiyodotelyoma geldi.

Bir diğer vaka 68 yaş erkek hasta durdurulamayan epistaksis şikayetiyle başka merkezden kliniğimize sevk edilmişti. Hastada geldiğinde anterior ve posterior tampon mevcuttu. İntraoperatif yapılan endoskopide orta konka kaudalinin anterosüperior kısmında düzensiz kanamalı alan izlendi. Bu alandan biyopsi alındı ve bu alan koterize edildi. Histopatolojik incelemede kısmen ülser, hiperplastik çok katlı yassı epitel ile örtülü ve çoğunluğu lenfosit ve plazma hücrelerinden oluşan kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu gösteren lezyonda, ince duvarlı, endotelle dōşeli dilate/kavernöz damar yapıları izlendi ve patolojisi lobüler kistik hemanjiom olarak raporlandı (Şekil 4).



Şekil 4: Yüzey epitelinde ülserasyon izlenen doku parçalarında ödemli bir stromada değişik büyüklüklerdeki kapillerlerin lobüler büyümesiyle karakterli lezyon.

Diğer vaka; 37 yaşında kadın hasta dış merkezde ön tampon uygulanmasına rağmen durdurulamayan epistaksis nedeniyle kliniğimize başvurdu. Hastaya yapılan intraoperatif endoskopide kanama odağı olarak dejenere alt konka tespit edildi. Cerrahi olarak dejenere alt konka bölümü rezektive edildi ve koterize edildi. Çıkarılan parça patoloji sonucu anjiomatöz polip olarak raporlandı.

Diğer vaka; 14 yaşında erkek hasta nazal polip nedeniyle kliniğimizde opere olduktan sonra postop 6. gün epistaksis şikayetiyle tekrar kliniğimize başvurdu. Hasta tekrar operasyona alındı, yapılan endoskopide sfenopalatin arterin dalından kaynaklanan kanama odağı tespit edildi ve koterizasyon ile kanama kontrol altına alındı.

Diğer vaka; 45 yaşında bayan hastada septumun little bölgesinde yaklaşık 0,5 cm çapında kanamalı kitle tespit edildi. Lokal anestezi altında kitle eksize edildi ve mukoza suture edildi. Çıkarılan parçanın patolojisi lobüler kistik hemanjiom olarak raporlandı.

Tartışma

Epistaksis kulak burun boğaz hekimlerinin sık karşılaştığı acil durumlardan biridir. Her yıl toplumun yaklaşık %5-10'unda aktif burun kanaması meydana gelmektedir [1,8]. Hastaların %10'undan azı bu sorun için hekime gelmekte ve bunların da sadece onda biri hastaneye yatırılarak tedavi edilmektedir [3]. Bizim serimizde 7 (%2) hasta yatırılarak tedavi edilmiştir.

Epistaksisin erkeklerde (%58), kadınlara (%42) göre daha sık görüldüğü ve hastaların %71,4'ünün 50 yaşın üzerinde olduğu bildirilmiştir [9]. Aynı şekilde Pollice ve ark. epistaksisli hastalarının %70'inin 50 yaş üzerinde olduğunu ve çoğunluğunu erkeklerin oluşturduğunu bildirmişlerdir [2]. Huang ve ark. [10] ise erkek, kadın oranını 3/1 olarak rapor etmişlerdir. Buna karşın sunduğumuz çalışmada %40,5'i kadın %59,5'i erkek hasta literatürle paralellik göstermekte iken epistaksis ile başvuran hastaların %15,7'sinin 50 yaş ve üzeri olduğu tespit edilmiştir. Literatüre uymayan bu durumu yaşlı hastaların epistaksis şikayetlerinin hipertansiyona bağlanması ve acilde müdahale edilip KBB kliniğine daha az yönlendirilmesine bağladık.

Epistaksise tedavi yaklaşımı karmaşık ve altta yatan nedene göre farklılık gösterebilmektedir. Genellikle anterior epistaksisler burun kanatlarının septuma doğru üç-beş dakika süresince sıkılmasıyla durmaktadır. Epistaksiste uygulanan tedaviler konservatif (Kimyasal koterizasyon, elektrokoterizasyon, anterior tampon, posterior tampon, medikal tedavi) ve cerrahi tedavi (arteriyel embolizasyon ve ligasyon, septoplasti, posterior endoskopik koterizasyon, tümör cerrahisi) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır [5,9,11]. Literatürde epistaksisin tedavisinde daha çok konservatif yöntemlerin kullanıldığı görülmektedir [10,12]. Huang ve ark. [10], konservatif yöntemlerle tedavi edilen hastalarda komplikasyon ve mortalite oranının düşük, hospitalizasyon süresinin kısa olduğunu rapor etmiştir. Bizim hastalarımızın %98,5'ine konservatif tedavi uygulanmıştır. Konservatif tedavi yöntemleri içerisinde ise en sık uygulanan medikal tedaviydi (%50,5).

Nazal endoskopinin klinik kullanımı bize, kanama odağının anterior nazal septum olduğu durumlar dışında, burun kanamalarının sıklıkla, daha önce inanılan aksine ve birçok literatürde de görülebileceği gibi nazal kavite lateral duvarından değil, nazal kavitenin posterior kısmından kaynaklandığını göstermiştir [13,14]. Bu yayınlar ayrıca alt konkanın posterior kısmında seyreden Woodruff'un venöz pleksus'un önemini de vurgulamaktadır ki, bu pleksus posterior epistaksisin %10'dan daha az bir kısmını karşılamaktadır.

Bu klinik gözlemler, sfenopalatin arter veya dallarının (posterior lateral dal veya nazal septal dal) koterizasyonunun posterior epistaksis kontrolünde ki yüksek etkinliğini belirten yayınları desteklemektedir [15]. Aynı zaman-

da endoskopik görüntüleme ile posterior nazal septumdaki kanamaların daha az invazif ve daha etkili olarak lokal koterizasyonu imkanını ortaya koymuştur. Yaptığımız çalışmada %1,5 hastaya cerrahi tedavi uyguladık. Cerrahi tedavi uygulanan hastalar durdurulamayan epistaksis şikayetiyle tarafımıza başvurmuş olup titizlikle yapılan endoskopik muayene sonucu kanama odakları tespit edilmiş ve kanama kontrol altına alınmıştır

Literatürde, epistaksis prevalansının toplumda %10-12 arasında olduğunu, bu hastaların %10'unun tıbbi tedavi için başvurduğunu ve bunların da %1-2'sinde cerrahi tedavi gerektiğini bildiren çalışmalar da vardır [8]. Yaptığımız çalışmada cerrahi tedavi gerektiren hastalardan üçü septumdan kaynaklı hemanjiyotelyoma, orta konka kaynaklı lobüler kistik hemanjiom (LKH) ve alt konka kaynaklı anjiomatöz polip olarak raporlanmıştır. Bu hastalar tarafımıza durdurulamayan epistaksis şikayetiyle başvurmuştur. Operasyona alınan hastalarda endoskopi eşliğinde kanama lokalize edilmiş ve kontrol altına alınmıştır.

Hemanjiyotelyoma (HAE) nazal kavitede çok nadiren görülen bir tümördür. Nazal septumdan kaynaklandığı bildirilen HAE olgusu literatürde sadece iki adet bulunabilmektedir. Bu patoloji, lobüler kistik hemanjiyom gibi nazal kavitenin iyi sınırlı mukozal lezyonları ile karıştırılabilirler. Çok düşük de olsa malignite riski taşımaları nedeniyle tam olarak çıkarılmaları, hastalarda bölgesel metastaz araştırılması ve düzenli kontroller önemlidir [16,17]. Bizim olgularımızdan biri; 70 yaşında kadın hasta son 10 yıldır devam eden aralıklı burun kanaması ve burnunda kabuklanmadan yakınmakta idi. Rino-endoskopide sağ Little sahasında iyi sınırlı düzgün yüzeyli kitle izlendi. Endoskopik olarak, altındaki septal kartilajla birlikte çıkarıldı. Hastalığın lokal veya rejyonel yayılımına ait bulgu mevcut değildi.

Lobüler kistik hemanjiyom, cilt ve ağız içi mukoz membranlarda sık görülen benign vasküler bir tümördür. Nasal kavitede nadir görülen bu tümörler nasal kavite içinde en sık septumdan kaynaklanmaktadır [18,19]. Orta kaynaklı LKH literatürde birkaç vakada bildirilmiştir. Sunmuş olduğumuz olgulardan birinde orta konka kaynaklı diğerinde little bölgesinden kaynaklanan LKH tespit edildi. Bir başka hastamızda yine alt konkadan kaynaklanan epistaksis nedeniyle opere edilmiş ve anjiomatöz polip tanısı almıştır.

Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi sonrasında görülen kanama post-operatif olarak sık görülmesine karşın ciddi boyutlara ulaşan bir kanama nadiren izlenmekte ve kan transfüzyonu gerektiren kanamalar ise çok nadir olarak izlenmektedir. Bizim vakamızda 14 yaş erkek hasta nazal polipozis tanısıyla bilateral fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi yapmıştı. Hasta post-op 6. günde kanama şikayetiyle kliniğimize başvurmuştu ve tampon uygulaması sonrası kanama durdurulamayınca hasta tekrar operasyona alınarak endoskopik olarak kanama yeri tespit edilmiş ve koterizasyon uygulanmıştı. Hastaya post-op iki ünite eritrosit süspansiyonu transfüzyonu uygulanmıştı. Takiplerinde problemi olmayan hasta taburcu edilmiştir.

Sonuç

Epistaksis sık karşılaştığımız ve tedavisinin körlemesine yapıldığı KBB acillerindedir. Epistaksis yakınması olan hastaların değerlendirilmesinde ve tedavisinde endoskopik yöntemlerin kullanılmasının faydalı olacağını vurgulamak istedik. Zamanında ve uygun müdahale ile gereksiz agresif cerrahilerin önlenebileceğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Özcan C. Epistaksis. İçinde: Koç C, editör. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Ve Baş Boyun Cerrahisi. Birinci Baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 2004; 479-93.
2. Pollice PA, Yoder MG. Epistaxis: a retrospective review of hospitalized patients. Otolaryngol Head Neck Surg 1997;117:49-53.
3. Shaw CB, Wax MK, Wetmore SJ. Epistaxis: a comparison of treatment. Otolaryngol Head Neck Surg 1993;109:60-5.
4. Alvi A, Joyner-Triplett N. Acute epistaxis: How to spot the source and stop the flow. Postgrad Med 1996;99:83-96.
5. Tan LKS, Calhoun KH. Epistaxis. Med Clin North Am 1999;83:43-56.
6. El-Jassar P, Moraitis D, Spencer M, Sissons G. A case of intractable epistaxis. J Laryngol Otol 1997;111:1192-4.
7. Nyugen RCL, Leclers JE, Nantel A, Dumas P, LeBlanc A. Arygremia in septal cauterization with silver nitrate. J Otol Laryngol 1999;28: 211-6.
8. Özturan O. Epistaksis. İçinde: Çelik O, editör. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Ve Baş Boyun Cerrahisi. Birinci Baskı, İstanbul, Turgut Yayıncılık; 2002: 357-67.
9. Juselius H. Epistaxis. A clinical study of 1724 patients. J Laryngol Otol 1974;88:317-27.
10. Huang CL, Shu CH. Epistaxis: a review of hospitalized patients. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei) 2002; 65:74-8.

11. Emanuel JM: Epistaxis. Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Schuller DE, editors. Otolaryngology Head And Neck Surgery. 2nd ed. St. Louis, Missouri: Mosby-Year Book, Inc, 1998. p.852-65.
12. Vaamonde Lago P, Lechuga Garcia MR, Minguez Beltran I, Frade Gonzalez C, Soto Varela A, Bartual Magro J, et al Epistaxis: prospective study on emergency care at the hospital level. Acta Otorrinolaringol Esp 2000;51:697-702.
13. O'dnnell M, Robertson G, Mcgarry GW. A new bipolar diathermy probe for the outpatient management of adult acute epistaxis. Clin Otolaryngol 1999; 24;537-41.
14. Chiu TW, Shaw-Dunn J, Mcgarry GW. Woodruff's nasopharyngeal plexus: How important is it in posterior epistaxis? Clin Otolaryngol 1988; 23; 279.
15. Babin E et al Anatomic variations of the arteries of the nasal fossa. Otol Head Neck Surg 2003;128;236-9.
16. Lever's Histopathology of the Skin, 10th edition.David E. Elder, Editor-in-Chief, Philadelphia:Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Williams, 2008. pp:1038-9.
17. Requena L, Kutzner H. Hemangioendothelioma. Semin Diagn Pathol. 2013;30:29-44.
18. Haris MN, Desai R, Chuang T-Y, Hood AF, Mirowski GW. Lobular capillary hemangiomas: an epidemiologic report, with emphasis on coetaneous lesions. J am Acad Dermatol 2000;42:1012-6.
19. El-Sayed Y, Al-Serhani A. Lobular capillary haemangioma (pyogenic granuloma) of the nose. J Laryngol Otol 1997;111:941-5.

Original Article

Hemodiyaliz hastalarında gizli Hepatit B enfeksiyonunun polimeraz zincir reaksiyonu ile araştırılması

Polymerase chain reaction with investigation of occult Hepatitis B infection in hemodialysis patients

Ünsal SAVCI^a, Yunus BULUT

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tokat-TÜRKİYE

ÖZET

Amaç: Serumda Hepatit B virüsü yüzey antijeninin (HBsAg) negatif olduğu durumlarda, Hepatit B virüs DNA'sının (HBV DNA) düşük titrede varlığı gizli Hepatit B olarak bilinmektedir. Uzun dönem hemodiyaliz uygulanan hastalarda gizli Hepatit B enfeksiyon prevalansı ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. HBsAg testi negatifleşen bazı hastaların plazma ve karaciğer dokusunda HBV varlığı devam edebilmektedir. Bu durum tanılabilir sorunlara neden olmaktadır. Bu klinik tabloya sahip kişilerin HBV bulaştırıcılığı yönünden toplumda, özellikle diyaliz ünitelerinde potansiyel bulaş riski oluşturmaları nedeniyle tespit edilmeleri çok önemlidir. Bu çalışmada diyaliz hastalarda gizli Hepatit B prevalansının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem ve Gereçler: Bu çalışmada hemodiyaliz uygulanan, HBsAg negatif 160 hasta ve 28 prediyaliz hastası olmak üzere toplam 188 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalardan 5'er ml venöz kan örneği antikoagülan içermeyen steril vacutainer tüplerine alındı. Serumu ayırtmak için kanın alındığı tüp 800-1600 x g'de 20 dakika santrifüjlendi. Ayrıştırılan serum polipropilen tüplere alındı ve -20 C° de test prosedürü uygulanana kadar saklandı.

HBV DNA'nın saptanmasında; HBV İzolasyon Cihazı (Magnesia 16 Anatolia Geneworks, Türkiye) ve HBV DNA izolasyon kiti (16 / 201 Viral Nükleik asit izolasyon kiti) kullanıldı ve izole edilen serumlar elüsyon tüpüne alınarak etiketlendi. PCR sürecinde Real-Time PCR Cihazı (Montania 483 Anatolia Geneworks, Türkiye) ve Real-time PCR kiti (Bosphore Quantification Kit V2) kullanıldı. Kullanılan Real-time PCR kiti, insan serum veya plazma örneklerindeki Hepatit B Virüsü DNA'sının A-H arasındaki tüm HBV genotiplerini saptamakta ve miktarını belirlemektedir. Kitin analitik duyarlılığı 10 IU/ml, lineer aralığı 1x10¹-1x10⁹ IU/ml idi.

Hepatit B virus belirteçleri (HBsAg, anti-HBcAg, anti-HBs) ticari ELISA kitleri (Abbott ARCHITECT Qualitative Reagen Kit) ve ELISA cihazı (Abbott ARCHITECT i2000 SR), CRP (SIEMENS CardioPhase hsCRP) kiti ve SIEMENS BN II cihazı kullanılarak çalışıldı. Aynı şekilde, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), (Aspartat aminotransferaz / Alanine aminotransferaz Roche Cobas INTEGRA/cobas c system) test kitleri kullanılarak Roche Cobas 501 cihazı ile çalışıldı.

Bulgular: Hemodiyaliz hastalarının %11,3'ünde (18/160) izole HBV DNA pozitifliği (gizli Hepatit B enfeksiyonu) saptandı. Kontrol grubu olarak prediyaliz hastalarında ise HBV DNA pozitifliğine rastlanmadı (0/28). Anti-HBs pozitifliği hemodiyaliz hastalarının 142'sinde (%88,7), prediyaliz hastalarının ise 14'ünde (%50) saptandı (p< 0,05). Diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Sonuç: Diyaliz merkezleri HBV bulaşı açısından riskli alanlardır. Diyaliz uygulanan tüm hastaların HBV DNA taramaları yapılmalıdır. Ayrıca duyarlı hastaların aşılınması, GHB tanısı konulmuş hastaların diyalizörlerinin izole edilmesi, HBV tanısı alan hastaların spesifik bir servise alınması da önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: HBV, gizli Hepatit B, hemodiyaliz

Sorumlu Yazar^a: Uz. Mikrobiyolog Ünsal SAVCI

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tokat.

E-mail: unsalsavci@gmail.com

Gsm: +90 505 643 19 25

Submitted: 24.02.2015 Accepted: 26.03.2015

ABSTRACT

Aim: It is known as the occult Hepatitis B that Hepatitis B virus DNA (HBV DNA) exists in serum very little if Hepatitis B virus surface antigen in serum is negative. The studies about occult Hepatitis B infection prevalence are limited in patients who undergo hemodialysis implements for along time. HBV existence is able to continue in plasma and liver tissue of some patients whose HBsAg test is negative. This condition causes many diagnostic problems. It is very crucial the description of people who have this clinical risk of HBV transmission in the community, especially in dialysis units. This study is aimed to determine the prevalence of occult Hepatitis B in dialysis patients.

Material and Methods: 160 HBsAg-negative patients and 28 predialysis total of 188 patients were included in this study. 5 ml venous blood samples taken from the patients into sterile vacutainer tubes contain anticoagulant. Blood tubes to separate serum 800-1600 x g for 20 min. centrifuged. The separated serum was collected into polypropylene tubes and was stored at -20 °C until the applied test procedure.

For the detection of HBV DNA; HBV Isolation Device (Magnesia 16 Geneworks Anatolia, Turkey) and HBV DNA isolation kit (16/201 viral nucleic acid isolation kit) was used and isolated, then serum were tagged on the elution tube. Real-Time PCR Device (Montanide 483 Geneworks Anatolia, Turkey) and Real-time PCR kit (Bosphore Quantification Kit V2) was used in PCR process. Real Time PCR kit, which is used in the study, was detected whole HBV genotypes between A and H of the Hepatit B virus DNA in human serum or plasma sample. Analytical sensitivity of the kit was 10 IU / mL linear range 1x10¹-1x10⁹ IU/ml.

Hepatitis B virus markers (HBsAg, anti-HBcAg, anti-HBs) were studied using commercial ELISA kits (Abbott ARCHITECT Qualitative Reagen Kit) and ELISA device (Abbott ARCHITECT i2000 SR), CRP (SIEMENS cardiophase to hsCRP the kit and SIEMENS BN II device. Likewise, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), (aspartate aminotransferase A / Alanine aminotransferase Roche Cobas INTEGRA / cobas c system) were studied using with test kits Roche Cobas 501 devices.

Results: In 11.3% of hemodialysis patients (18/160) HBV DNA positivity (occult Hepatitis B infection) were detected. Predialysis patients who are in the control group was not observed HBV DNA positivity (0/28). Anti-HBs positivity in 142 hemodialysis patients (88.7%), while 14 predialysis patients (50%) were found (p <0.05). There was no statistically significant difference between the other parameters.

Conclusions: Dialysis centers are areas of risk for transmission of HBV. HBV DNA screening of all patients undergoing dialysis must be performed. In addition; suggested to vaccination of susceptible patients, GHB has been diagnosed patients isolating dialyzer, the diagnosis of HBV patients receiving a specific service area.

Key Words: HBV, occult Hepatitis B, hemodialysis

Giriş

HBV enfeksiyonu; global bir halk sağlığı problemidir ve dünyada en sık görülen bulaşıcı hastalıklardan birisidir. WHO; dünya nüfusunun 1/3'ünden daha fazlasının HBV ile enfekte olduğunu tahmin etmektedir [1].

HBV enfeksiyonunun tanısında serolojik göstergeler bazı durumlarda yetersiz kalabilir. Gizli HBV enfeksiyonunda viral replikasyonun gösterilmesi için HBV DNA araştırılmalıdır [2].

Gizli HBV enfeksiyonunun tanısı için, duyarlılığı yüksek HBV DNA polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi gerekir. PCR testleri kullanılarak 10 kopya/ml DNA dahi, çoğaltılarak tespit edilebilir [2,3].

Uzun dönem hemodiyaliz uygulanan hastalarında gizli Hepatit B enfeksiyonu prevalansı ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Yapılan bu çalışmada hemodiyaliz hastalarında gizli Hepatit B enfeksiyon oranı % 0-58 arasındadır [4].

Gizli Hepatit B enfeksiyonunun bulaşıp bulaşmayacağı; diğer viral enfeksiyonlarda olduğu gibi HBV enfeksiyonunun seyri de alınan viral yüke ve hastanın immün durumuyla yakından ilişkilidir. Genel olarak benimsenen görüş; alınan kanda HBV DNA varsa enfeksiyon oluşabilir şeklindedir [5].

HBsAg negatif, PCR yöntemiyle HBV DNA pozitif olan hastaların serumları şempanzelerle verilmesi sonucu akut hepatit geliştiği görülmüş, hem

insanlarda hem de şempanzelerde akut hepatit gelişmesinden sonra alınan DNA örnekleri karşılaştırıldığında insana ve şempanzeye ait DNA'larının aynı olduğu görülmüştür [6].

Hemodiyaliz hastalarında; bozulmuş konak immün yanıtı ve çoklu transfüzyon gereksinimlerinden dolayı parenteral olarak viral ajanların bulaşması ile potansiyel olarak enfeksiyon riski artmıştır. Viral hepatitler hemodiyaliz hastalarında önemli bir problem olarak kabul edilir. Çünkü bu popülasyonda görülen ölümlerin %1,9'u viral hepatitlerin sonucudur [7].

Hepatit B virüsü hemodiyaliz hastalarında parenteral yol ile bulaşan enfeksiyonların en önemli nedenlerinden birisidir [7].

Zamanımızdan yaklaşık 35 yıl öncesinde HBV enfeksiyonu diyaliz ünitelerinde çok yaygındı ve çok ciddi bir tehdit olarak algılanıyordu. Bahsedilen bazı diyaliz ünitelerinde HBsAg prevalansı o zamanlarda % 50'nin üzerine çıkmıştı. Amerika Birleşik Devletleri "Hastalıkları Kontrol Merkezi (CDC)" nin uygulamaları olan; HBsAg pozitif hastaların HBsAg negatif olan hastalardan farklı diyaliz cihazlarına alınması, diyaliz ekipmanlarının ve personelin özel olması ve hijyen kurallarına dikkat edilmesi sonucunda hemodiyaliz ünitelerinde HBsAg prevalansında hızlı bir düşüş yaşanmıştır [8].

PCR metodlarının sensitivite ve spesifitelerinin geliştirilmesi ile HBV DNA taşıyan bireylerin HBV DNA için 10 IU/ml limitlerinden daha azını tespit edilebilmesini sağlamıştır [9].

Bu çalışmada hemodiyaliz hastalarında, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile gizli Hepatit B prevalansının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya hemodiyaliz uygulanan HBsAg negatif toplam 160 hasta ve kontrol grubu olarak kronik böbrek yetmezliği olan, fakat hemodiyaliz uygulanmayan HBsAg negatif 28 hasta olmak üzere toplam 188 hasta dahil edildi. Hastalardan 5'er ml venöz kan örnekleri antikoagülan içermeyen steril üç farklı tüpe alındı. Alınan kan örnekleri, serumu ayrıştırmak için kanın alındığı tüp 800-1600 g'de 20 dakika santrifüjlendi. Hepatit belirteçleri ticari ELISA kitleri (Abbott ARCHITECT Qualitative Reagen Kit) ve ELISA cihazı (Abbott ARCHITECT i2000 SR), CRP kiti (SIEMENS CardioPhase hsCRP) ve SIEMENS BN II cihazı, AST (aspartat aminotransferaz), ALT (alanin aminotransferaz), (Aspartate aminotransferasee/Alanine aminotransferasee Roche Cobas INTEGRA/cobas c system) test kit ve Roche Cobas 501 cihazı kullanılarak çalışıldı. Kalan serumlar polipropilen tüplere alındı ve -20°C'de DNA izolasyonu ve PCR çalışmaları için saklandı.

DNA izolasyonu; HBV İzolasyon Cihazı (Magnesia 16 Anatolia Geneworks, Türkiye) ve HBV DNA izolasyon kiti (16/201 Viral Nükleik asit izolasyon kiti) ile üretici firmanın talimatları uyarınca yapıldı. İzolasyon cihazı çalıştırıldı ve 56 dakika sonra işlem sona erdi. İzole edilen serumlar elüsyon tüpüne alınarak etiketlendi.

İlk denatürasyon 95°C 14,5 dakika, denatürasyon 97°C 0,5 dakika, bağlama ve sentez 54°C 1,5 dakika ve son inkübasyon 22°C 5.0 dakika olarak 50 döngü tamamlandı. 50 döngünün sonunda 22°C'de 5 dakika bekletilerek, 3 saat sonunda PCR tamamlandı.

Bulgular

Hemodiyaliz hastalarının %11,3'ünde (18/160) HBV DNA pozitifliği saptandı ve 18 hasta gizli Hepatit B (GHB) olarak tanımlandı. HBV DNA pozitifliği saptanan hemodiyaliz hasta grubunda HBV DNA düzeyleri 0,6x10¹-2,973x10² kopya/ml aralığında değişiyordu. Kontrol grubu olan 28 prediyaliz hastasında ise HBV DNA pozitifliğine rastlanmadı.

Tablo 1. Hemodiyaliz ve prediyaliz hastalarının Hepatit belirteçlerinin karşılaştırılması

Testler	Diyaliz Grubu Pozitiflik %	Prediyaliz Grubu Pozitiflik %	P
HBV DNA	11,3	0	0,080
Anti HBs	88,7	50,0	0,001
Anti HBc	25,6	25,0	0,999
Anti HCV	8,1	3,6	0,698
İzole Anti HBc	3,1	3,6	0,999

Anti-HBs pozitifliği hemodiyaliz hastalarının 142'sinde (% 88,7), prediyaliz hastalarının ise 14'ünde (%50) saptandı. Hemodiyaliz hastalarında Anti-HBs pozitifliği prediyaliz hastalarından daha fazlaydı ve istatistiksel olarak anlamlı idi (P<0,05). Hemodiyaliz ve prediyaliz hastaları arasında Anti-HBc, anti-HCV ve İzole anti-HBc pozitiflikleri arasında anlamlı bir fark yoktu (P>0,05).

Tablo 2: Gizli HBV pozitif ve negatif hemodiyaliz hastalarının karşılaştırılması

Testler	HBV DNA Pozitif (n=18)	HBV DNA Negatif (n=142)	P
Yaş	60,17±15,05	56,97±16,14	0,424
AST	12,47±5,79	13,95±10,99	0,574
ALT	11,89±6,56	13,55±11,53	0,551
CRP	24,59±47,23	14,73±22,34	0,488
Diyaliz Süresi (Ay)	79,00±57,41	59,02±55,15	0,094

HBV DNA pozitif olan 18 hasta ile HBV DNA negatif 142 hasta karşılaştırıldı. Diyaliz sürelerinde gizli Hepatit B saptanan hastalarda belirgin bir yükseklik olmasına rağmen anlamlı bir fark bulunamadı. (P>0,05). Yaş, AST, ALT ve CRP değerleri açısından anlamlı bir fark bulunamadı. (P>0,05).

Tablo 3: Gizli HBV pozitif ve negatif hemodiyaliz hastalarının Hepatit belirteçlerinin karşılaştırılması

Testler	HBV DNA Pozitif %	HBV DNA Negatif	P
Anti-HBs	94,4	88,0	0,696
Anti-HBc	22,2	26,1	0,999
Anti-HCV	16,7	7,0	0,166
İzole Anti-HBc	0,0	3,5	0,999

Gizli Hepatit B enfeksiyonu ile Hepatit belirteçleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (P>0,05). HCV negatif hastalarda GHB oranı %10,2 (15/147) iken, HCV pozitif hastalarda GHB oranı %23,7 (3/13) olarak saptanmıştır.

Tartışma

Hemodiyaliz uygulanan hastalar potansiyel olarak artan bir HBV ve gizli Hepatit B enfeksiyon riskine sahiptirler. Konağın bozulmuş immün yanıtı, çoklu transfüzyon gereksinimleri, paylaşılan diyaliz ekipmanları, invaziv prosedürler ve HBV aşısının düşük cevabı hemodiyaliz hastalarında gizli Hepatit B bulaşının ana risk faktörlerindedir [10]. Hepatit B aşısı yapılan hemodiyaliz hastalarının yalnızca %50-60'ında koruyucu antikor cevabı gelişmektedir [11].

Akut Hepatit B geçiren hemodiyaliz hastalarının kronik taşıyıcı olma ihtimalleri oldukça fazladır. Kronikleşme ihtimali diyaliz hastası olmayanlar için %10 iken, bu oran diyaliz hastalarında %80 seviyesindedir. Ayrıca, HBV taşıyıcısı olan diyaliz hastalarında kronik karaciğer hastalığı gelişme riski de oldukça yüksektir [12].

Hemodiyaliz hastalarında gizli Hepatit B enfeksiyonu prevalans değerlerinde oldukça farklı raporlar vardır. Böbrek diyalizi hastalarında GHB enfeksiyon prevalansı yayınlanan raporlarda %0-58 arasında değişmektedir [13-16].

Bizim çalışmamızda 160 hemodiyaliz hastasının 18'inde (%11,3) gizli Hepatit B enfeksiyonu tespit edildi. Kontrol grubu olan 28 prediyaliz hastasında ise gizli Hepatit B enfeksiyonuna rastlanmadı.

Gizli Hepatit B'li hastaların serumlarında HBV DNA düzeyi genel olarak 104 kopya/ml'den düşüktür (102-3 kopya/ml serumda, 0,01-0,1 kopya/

karaciğer hücresinde) [17,18]. Çalışmamızda da gizli Hepatit B olgularının serum HBV DNA düzeyleri oldukça düşük titrelerde olmak üzere 0,6x10¹-2,973x10² kopya/ml aralığında değişiyordu.

Cabrerizo ve ark. (14)'nın İspanya'da yaptıkları çalışmada hemodiyaliz hastalarında % 57,6 değeriyle en yüksek GHB oranını buldular.

Motta ve ark. [19] Brezilya'da %15 (15/100), Minuk ve ark. (20) Kanada'da %3,8 (9/241), Siagris ve ark. [21] Yunanistan'da %20,4 (10/49), Di Stefano ve ark. [22] İtalya'da %26,6 (34/128), Aghakhani ve ark. [23] İran'da %3,11 (9/289), İsmail ve ark. [24] Mısır'da %3,8 (2/116), Mukarem ve ark. [25] yine Mısır'da %4,1 (6/145) ve Albuquerque ve ark. [26] Brezilya'da %1,5 (3/752) olarak gizli Hepatit B enfeksiyon oranlarını bildirdiler.

Fabrizzi ve ark. [13] İtalya'da 585 hastada, Tereul ve ark. [27] İspanya'da 61 hastada, Joukar ve ark. [28] İran'da 514 hastada gizli Hepatit B enfeksiyonuna rastlamadılar (GHB oranı %0).

Türkiye'de de hemodiyaliz hastalarında gizli Hepatit B enfeksiyonu ile ilgili çalışmalar yapıldı ve bildirilen GHB prevalans değerleri oldukça farklılık gösteriyordu. GHB oranları; Altındış ve ark. [29] %12,4 (19/153), Sav ve ark. [30] %16,9 (12/71) olarak bildirdiler.

Türkiye'de yapılan diğer çalışmalarda oranlar daha düşüktü. GHB prevalansları Yakaryılmaz ve ark. [31] %2,7 (5/188), Ersoy ve ark. [32] %1,25 (1/80) ve Goral ve ark. [33] ise %0 (0/50) değerlerini bildirdiler. Doğukan ve ark. [34] HBsAg negatif olan toplam 174 hasta ile yaptıkları çalışmada hemodiyaliz hastalarının %2,6'sında, periton diyalizi hastalarının %1,8'inde, prediyalitik hastalarda %0 olarak bildirdiler.

Hemodiyaliz hastaları arasındaki gizli Hepatit B enfeksiyon prevalansındaki bu farklılıkların nedeni; endemisine, HBV DNA testleri için örnek seçim kriterleri, klinik örnekler ve HBV DNA'nın tespiti için kullanılan metodların farklı sensitivite ve spesifiteye sahip olması ve çalışılan popülasyondaki farklılıklardan dolayı bu tutarsızlıklar ve çelişikili sonuçlar olabilir [7].

Kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda GHB oranları;(Khattab ve ark. [35] %7,5 (4/53) oranlarında tespit etmişlerdir. Altındış ve ark.[29]'nın yaptığı çalışmada kronik HCV'li hemodiyaliz hastalarında GHB oranı % 27,4 (11/40) olarak bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda HCV negatif hastalarda GHB oranı %10,2 (15/147) iken, HCV pozitif hastalarda GHB oranı %23,7 (3/13) olarak saptanmıştır. Sonuçlarımız kronik HCV'li hastalarda GHB oranının yüksek olabileceğini desteklemektedir.

Ön çalışmalarda GHB ve aminotransferaz seviyeleri arasında bir ilişki öne sürülmüştür (36). Sav ve ark. [30]'nın araştırmasında; AST ve ALT seviyeleri HBV DNA pozitif hastaların tamamında normal olarak bulunmuştur.

Yakaryılmaz ve ark. [31]'nin çalışmalarında AST ve ALT seviyelerinin HBV viremisi olan ve olmayan hastalarda benzer olduğunu gösterdiler.

Fabrizzi ve ark. [37]'nin çalışmalarında serumda AST ve ALT aktiviteleri ile HBsAg / HBV DNA'nın saptanabilirliği arasında anlamlı bir ilişki gösterdiler. AST ve ALT düzeyinin diyaliz hastaları sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğunu bildirdiler. Aghakhani ve ark. [7]'nin çalışmalarında gizli Hepatit B enfeksiyonu ile biyokimyasal karaciğer testleri arasında hiçbir ilişki bulunamadı.

Çalışmamızda Gizli HBV enfeksiyonu pozitif olan hastaların AST ve ALT değerleri normal sınırlar içindeydi ve gizli Hepatit B pozitif ve negatif hastalarda AST ve ALT düzeyleri arasında anlamlı fark gözlenmedi (p>0,05). Bu çalışmalar sonucunda karaciğer fonksiyon testlerinin GHB hastalarının karaciğer hasarının saptanmasında yararlı olabileceğini düşünmemekteyiz.

Diyalize bağımlı olan hastalarda daha belirgin olmakla birlikte kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda çeşitli sebeplere bağlı olarak gelişen mikroiinflamasyonun belirteci olan CRP değerleri ise gizli Hepatit B pozitif ve negatif hastalar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi (p>0,05). Diyaliz sürelerinde gizli Hepatit B saptanan hastalarda belirgin bir yükseklik olmasına rağmen anlamlı bir fark bulunamadı (p>0,05).

Anti-HBs varlığında değişen viral yüklerde HBV DNA pozitifliği bildirilmiştir. Bu çalışmalarda anti-HBs titresi de değişkenlik göstermekle birlikte pek çok çalışmada >100 IU/ml hatta 1000 IU/ml ve üstünde anti-HBs düzeyi varlığında bile HBV DNA pozitifliği olduğu gösterilmiştir [38].

Bizim çalışmamızda GHB tanısı alan 18 hastadan 17'sinde anti-HBs pozitifliği vardı ve anti-HBs titreleri oldukça yüksekti.

Sonuç

GHB enfeksiyonunun tanımlanması için anahtar test HBV DNA 'nın saptanmasıdır. Diyaliz ünitelerinde GHB'li hastaların saptanması gereklidir. Diyaliz uygulanan tüm hastaların HVB DNA taramaları yapılmalıdır. Ayrıca duyarlı hastaların aşılınması, GHB tanısı konulmuş hastaların diyalizörlerinin izole edilmesi, HBV tanısı alan hastaların spesifik bir servise alınması önerilebilir.

Bu hastaların ileri takiplerinin yapılarak; viral yüklerinde artış olup olmadığı, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme düzeyi, karaciğer biyopsisinde histolojik değişiklikler araştırılarak gizli Hepatit B enfeksiyonunun tanımlanmasına katkıda bulunacak ve tedaviye yaklaşımın belirlenmesinde yol gösterici olacaktır. Gelecekte yapılacak çalışmalar da gizli Hepatit B enfeksiyonunun klinik önemi ve patogenezinin aydınlatılması ümit edilmektedir.

Kaynaklar

- Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH. Manual of Clinical Microbiology. Başustaoğlu A, Kubar A, Yıldırım ŞT ve ark. (çeviren). 9. Baskı, İstanbul: Atlas 2007;8:1721-92.
- Pawlotsky JM. Hepatitis B virus (HBV) DNA assays (methods and practical use) and viral kinetics. J Hepatol 2003;39:31-5.
- Al-Moslih MI, I Sayed AE, Youssef H, and El Majeed AA. Occult Hepatitis B Virus Infection Among Chronic Liver Disease Patients in the United Arab Emirates. International Journal of Infectious Diseases 2008;12:422-30.
- Beşişik F, Karaca C, Akyüz F ve ark. Occult HBV infection and YMDD variants in hemodialysis patients with chronic HCV infection. J Hepatol 2003;38: 506-10.
- Schreiber GB, Bush MP, Keinan SH, et al The risk of transfusion-transmitted viral infections. N Engl J Med 1996;334:1685-90.
- Thiers V, Nakajima E, Kremsdorf D, et al Transmission of Hepatitis B from Hepatitis B seronegative subjects. Lancet 1988;2:1273-6.

7. Aghakhani A, Banifazl M, Velayati AA, et al Occult Hepatitis B virus infection in hemodialysis patients: a concept for consideration. Ther Apher Dial 2012; 16:328-33.
8. Boyacıoğlu S. Hemodiyaliz ve böbrek naklinde Hepatitis B virüs enfeksiyonu. Kronik B ve delta hepatiti tanı ve tedavisi 'ulusal uzlaşma toplantısı' III.Ulusal Hepatoloji Kongresi Kitabı 1999;50-8.
9. Hollinger FB, Sood G. Occult Hepatitis B virus infection: a covert operation. J Viral Hepat 2010;17:1-15.
10. Koziel MR, Thio CL. Hepatitis B virus and Hepatitis D virus, Principles and Practice of Infectious Diseases, 7. Edition, Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (Ed.). USA, Churchill-Livingstone, 2010;2059-87.
11. Doğukan A, Taşkapan H, Güven M ve ark. Prediyaliz, hemodiyaliz ve sürekli ayakta periton diyalizi hastalarında çift doz Hepatit B aşısına yanıt. Türk Nefroloji Diyaliz Hipertansiyon ve Transplantasyon Dergisi 1999;4:192-4.
12. Fabrizi F, Martin P. Hepatitis B virus infection in dialysis patients. Am J Nephrol 2000;20:1-11.
13. Fabrizi F, Messa PG, Lunghi G et al Occult Hepatitis B virüs infection in dialysis patients: a multicentre survey. Aliment Pharmacol Ther 2005;21: 1341-7.
14. Cabrerizo M, Bartolome J, Caramelo C, et al Molecular analysis of Hepatitis B virus DNA in serum and peripheral blood mononuclear cells from Hepatitis B surface antigen-negative cases. Hepatology 2000;32:116-23.
15. Oesterreicher C, Hammer J, Koch U et al HBV and HCV genome in peripheral blood mononuclear cells in patients undergoing chronic hemodialysis. Kidney Int 1995; 48:1967-71.
16. Minuk GY, Sun DF, Greenberg R et al Occult Hepatitis B virus infection in a North American adult hemodialysis patient population. Hepatology 2004; 40:1072-7.
17. Hu KQ. Occult Hepatitis B Virus Infection and its Clinical Implications. Journal of Viral Hepatitis 2002;9:243-57.
18. Weinberger KM, Bauer T, Bohm S, Jilg W. High genetic variability of the group specific a determinant of Hepatitis B virus surface antigen and the corresponding fragment of the viral polymerase in chronic virus carriers lacking detectable HBsAg in serum. J General Virol 2000;81:1165-74.
19. Motta JS, Mello FC, Lago BV, et al Occult Hepatitis B virus infection and lamivudine-resistant mutations in isolates from renal patients undergoing hemodialysis. J Gastroenterol Hepatol 2010;25:101-6.
20. Minuk GY, Sun DF, Greenber R, et al Occult Hepatitis B virüs infection in a North American adult hemodialysis patient population. Hepatology 2004; 21:1341-7
21. Siagris D, Christofidou M, Triga K, et al Occult Hepatitis B virüs infection in hemodialysis patient with chronic HCV infection. J Nephrol 2006;19:327-33.
22. Di Stefano M, Stallone G, Tartaglia L, et al Ocult HBV infection in hemodialysis setting is marked by presence of isolated antibodies to HBcAg and HCV. J Nephrol 2009;22:381-6.
23. Aghakhani A, Banifazl M, Kalantar E, et al Occult Hepatitis B virüs infection in hemodiyaliz patient with isolated Hepatitis B core antibody: a multicenter study. Ther Apher Dial 2010;2:113-20.
24. Ismail H, Soliman M, Ismail N. Occult Hepatitis B virüs infection in Egyptian hemodialysis patients with or without hepatitis C virüs infection. Pathol Lab Med Int 2010;16:225-31.
25. Abu El Makarem MA, Abdel Hamid M, Abdel Aleem A, et al Prevalence of occult Hepatitis B virüs infection in hemodialysis patients from Egypt with or without hepatitis C virüs infection. Hepat Mon 2012;12:253-8.
26. Albuquerque ACC, Coelho MRCD, Lemos MF, et al Occult Hepatitis B virüs infection in hemodialysis patients in Recife, Satate of Pernambuco, Brazil. Rev Soc Bras Med Trop 2012;45:558-62.
27. 109. Tereul JL, Mateos LA, Fernandez L, et al Occult Hepatitis B virüs infection in patients treated with chronic hemodialysis. Nefrologia 2005; 23:83-4.
28. Joukar F, Mansour-Ghnael F, Beshraati S, et al Occult Hepatitis B infection in a hemodialysis population in Guilan province, northern Iran. Hemodial Int 2012;16:294-7.
29. Altındış M, Usulan İ, Çetinkaya Z. ve ark. Hemodiyaliz Hastalarının Gizli Hepatit B Varlığı Yönünden Araştırılması. Mikrobiyoloji Bülteni 2007;41:227-33.
30. Sav T, Gursoy S, Torun E et al Occult HBV infection in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patients. Ren Fail 2010;32:74-7.
31. Yakaryılmaz F, Gurbuz OA, Gulter S, Mert A, .Prevalence of occult Hepatitis B and hepatitis C virüs infection in Turkish hemodialysis patients. Ren Fail 2006;28:729-35.
32. Ersoy O, Yılmaz R, Arici M ve ark. Prevalence of occult Hepatitis B infection in hemodialysis patients. Dialysis Transplant 2008;362-8.
33. Goral V, Okzul H, Tekes S ve ark. Prevalence of occult HBV infection in hemodialysis patients with chronic HCV. World J Gastroenterol 2006;7:3420-4.
34. Doğukan M, Kizirgil A, Doğukan A. The Investigation of Occult Hepatitis B Infection in Hemodialysis, Peritoneal Dialysis, and Predialysis Patients by the Polymerase Chain Reaction Method. Turkish Nephrology, Dialysis and Transplantation Journal 2009;2:55-61.
35. Khattab E, Chemin I, Vuillermoz I, et al Analysis of HCV co-infection with occult Hepatitis B virus in patients undergoing IFN therapy. J Clin Virol 2005;33:150-7.
36. Habibollahi P, Safari S, Daryani NE, Alavian SM. Occult Hepatitis B infection and its possible impact on chronic hepatitis C virus infection. Saudi J Gastroenterol 2009;15:220-4.
37. Fabrizi F, Mangano S, Alongi G et al Influence of Hepatitis B virus viremia upon serum aminotransferase activity in dialysis population. Int J Artif Organs 2003;26:1048-55.
38. Afyon M, Avcı İY, Ülçay A, et al Replication Occult Hepatitis B Virus Infection J Clin Anal Med 2013;4:435-9.

Original Article

Volum 6 Number 1 P:24-29

Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının in-vitro duyarlılık durumları

In-vitro susceptibility of Acinetobacter baumannii strains isolated from clinical specimens

Ünsal SAVCI^{1a}, Gülşen ÖZVEREN¹, Gülgün YENİŞEHİRLİ¹, Yunus BULUT¹, Sibel ÖZDAŞ²¹ Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tokat, ² Hacettepe Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye - TÜRKİYE

ÖZET

Amaç: *Acinetobacter baumannii* pek çok antibiyotiğe karşı direnç gösterdiğinden ve yeni antibiyotiklere karşı hızla direnç geliştirebilmesinden ötürü tedavide zorluk çıkarmaktadır. Hastanede ve özellikle yoğun bakım ünitelerinde tedavisi güçlük gösteren pnömoni, ventilatörle ilişkili pnömoni, üriner infeksiyon, kateter infeksiyonları, kan dolaşım yolu infeksiyonları ve menenjit gibi infeksiyonlara yol açabilir. Bu çalışmada hastanemizde çeşitli klinik örneklerden izole edilen 170 adet *Acinetobacter baumannii* suşunun antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya, Ocak 2005-Mayıs 2012 tarihleri arasında mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen klinik örneklerden izole edilen 170 *Acinetobacter baumannii* suşu dahil edilmiştir. İzolatların amikasin, ampisilin-sülbaktam, sefepim, sefotaksim, seftazidim, solistin, gentamisin, imipenem, meropenem, tetrasiklin, trimetoprim-sulfametaksazol, tobramisin, piperasilin-tazobaktam, siprofloksasin ve tigesiklin antibiyotiklerinin Phoenix 100 (Becton Dickinson, USA) otomatize identifikasyon cihazı ile mikrodilüsyon yöntemi ve Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile duyarlılıkları belirlenmiştir.

Bulgular: *Acinetobacter baumannii* suşları en sık (%39) ile solunum yolu örneklerinden, ikinci sırada kan örneklerinden (%23), yara (%21), idrar (%14), kateter (%1) ve beyin omurilik sıvısından (%1) izole edilmiştir. A. baumannii suşlarının % 42'si yoğun bakımlar, %16'sı göğüs hastalıkları servisi, %7 ortopedi servisi, %7 genel cerrahi servisi ve %14 diğer klinik servislerden ve %12 polikliniklerden izole edilmiştir.

Bu suşlara direnç oranları; kolistin %3, tobramisin %8, tigesiklin %15, amikasin %65, sülbaktam-ampisilin- %95, sefepim %93, sefotaksim %97, seftazidim %93, gentamisin %90, imipenem %66, meropenem %65, tetrasiklin %62, trimetoprim-sulfametaksazol %66, piperasilin-tazobaktam %93 ve siprofloksasin %92 olarak saptanmıştır.

İmipenem için 2009 yılına kadar direnç oranı %0 iken, 2011 yılında direnç oranı %88,57'e yükselmiştir. Kolistin için 2012 yılında ilk dirençli suş saptanmıştır.

Sonuç: 2005 yılından 2012 yılına kadar yedi yıllık süreçte direnç oranlarının hızla arttığı görülmüştür. Antimikrobiyal ajanlara karşı direnç oranlarının yüksek olmasının hastanelerde bu antimikrobiyallerin sık kullanılmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. *Acinetobacter* suşlarına karşı en etkili antibiyotiğin kolistin olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: *Acinetobacter baumannii*, antimikrobiyal duyarlılık, çoklu ilaç direnci

Sorumlu Yazar^a: Uz. Mikrobiyolog Ünsal SAVCI

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tokat - TÜRKİYE

E-mail: unsalsavci@gmail.com

Gsm: +90 505 643 19 25

Submitted: 06.03.2015 Accepted: 26.03.2015

ABSTRACT

Aim: Management of *Acinetobacter baumannii* infection is usually difficult due to increase in multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* strains and rapid development of resistance to new antimicrobial drugs. It may cause nosocomial infections such as pneumonia, ventilator-associated pneumonia, urinary tract infections, blood stream infections, meningitis especially in intensive care units. The aim of this study was to evaluate the antimicrobial susceptibilities of 170 *A. baumannii* strains isolated from clinical specimens in our hospital.

Material and Methods: A total of 170 *A. baumannii* strains isolated from clinical specimens in our microbiology laboratory during February 2005-May 2012 were included in the study. *A. baumannii* isolates were identified by using BD Phoenix 100 (Becton Dickinson, USA) Amikasin, sulbactam-ampicillin, cefepime, cefotaxime, ceftazidime, colistin, gentamicin, imipenem, meropenem, tetracycline, trimethoprim-sulfamethoxazole, tobramycin, piperacillin-tazobactam, ciprofloxacin and tigecycline susceptibilities of *A. baumannii* isolates were determined by using BD Phoenix 100 (Becton Dickinson, USA) automated system and Kirby-Bauer disk diffusion method.

Results: The source of *A. baumannii* isolates was predominantly respiratory tract, yielding 67 (39%), while 40 (23%) isolates were from blood, 36 (21%) from wound, 24 (14%) from urine, 1 (0.6 %) from catheter, 1 (0.6%) from cerebrospinal fluid.

Forty two percent of *A. baumannii* isolates were isolated from ICU, sixteen percent from chest disease service, seven percent from orthopedic service, seven percent from general surgery service, fourteen percent from other clinic services and twelve percent from outpatient clinics.

The resistance rates of *A. baumannii* to amikasin, sulbactam-ampicillin, cefepime, cefotaxime, ceftazidime, colistin, gentamicin, tobramycin, imipenem, meropenem, tetracycline, trimethoprim-sulfamethoxazole, piperacillin-tazobactam, ciprofloxacin and tigecycline were found 65%, 95%, 93%, 97%, 93%, 3%, 90%, 8%, 66%, 65%, 62%, 66%, 93%, 92%, and 15% respectively.

The imipenem resistance rate increased significantly from 0% to 88.57% in a study period. One of the *A. baumannii* isolate was found to be colistin resistant in 2012.

Conclusion: In this study colistin was found to be most effective antimicrobial drug against *A. baumannii* isolates. We also observed that the resistance rates of *A. baumannii* isolates to tested antimicrobial drugs are progressively increased in 7 years period. It is well known that wide spread use of antimicrobial drugs promotes the spread of antimicrobial resistance. Overuse and misuse of antimicrobial drugs must be taken under control immediately.

Key Words: *Acinetobacter baumannii*, antimicrobial susceptibility, multi-drug resistance

Giriş

A. baumannii nonfermentatif, gram-negatif, son yıllarda önemi giderek artan, hastane ortamında yaygın olarak bulunan, pek çok ilaca karşı direnç geliştirmiş bir bakteridir. *A. baumannii* pek çok antibiyotige karşı direnç gösterdiğinden ve yeni antibiyotiklere karşı hızla direnç geliştirebilmesinden ötürü tedavide zorluk çıkarmaktadır. Hastanede ve özellikle yoğun bakım ünitelerinde tedavisi güçlüğ gösteren pnömoni, ventilatörle ilişkili pnömoni, üriner infeksiyon, kateter infeksiyonları, kan dolaşım yolu infeksiyonları ve menenjitlere yol açabilir [1].

A. baumannii infeksiyonları sıklıkla yoğun bakım ünitelerinde gözlenmektedir. Kullanılan mekanik aletlerin yüzeyine kolonize olmaları, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması, hastalar ve hastane personeline kolonize olmaları, cansız ve kuru yüzeylerde uzun süre canlı kalabilmeleri *A. baumannii* infeksiyonlarının yoğun bakım ünitelerinde sık görülme nedenlerini açıklamaktadır [2]. Nozokomiyal *A. baumannii* infeksiyonlarına bağlı mortalite oranları oldukça yüksek olup, bakteriyemide %25-34, nozokomiyal pnömonide %40-80 olarak bildirilmektedir [3,4].

Hastanelerde geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımına bağlı olarak *A. baumannii* türleri nozokomiyal infeksiyonlarının en sık saptanan etkenlerinden biri haline gelmiştir. *A. baumannii* türleri hastane infeksiyonlarının %3-20'sinden sorumludur [5]. Klinik örneklerden en çok izole edilen *Acinetobacter* türü *A. baumannii* dir [6]. *A. baumannii* infeksiyonlarındaki en önemli sorun, bakterinin karbapenemler de dahil bir çok antibiyotige dirençli olmasıdır [7,8,9]. Bu durum tedavide yeni seçenek ilaçların araş-

tırılmasını gerektirmiştir [10]. Bu çalışmada çeşitli klinik örneklerinden izole edilen *A. baumannii* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları ve yıllara göre direnç gelişimlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmamızda 2007-2012 yılları arasında yoğun bakım ünitesi, yataklı servisler ve poliklinik hastalarından izole edilen 170 *A. baumannii* suşları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Örnekler %5 koyun kanlı agar, insan kanlı agar, eosine methylene blue (EMB) besiyeri ve çukulatamsı agar besiyerine ekildi. Tür tanımlama işlemleri, gram boyama, oksidaz testi ve BD Phoenix System (Beckton Dickinson, ABD) kullanılarak üreticinin önerilerine göre yapıldı.

İzole edilen bakterilerin identifi-kasyonu konvansiyonel yöntemler ve BD Phoenix System (Beckton Dickinson, ABD) tanımlama kitleri ile İzolatların 13 farklı antimikrobiyal ilaca duyarlılıkları araştırılmış, antibiyotik duyarlılık testleri BD Phoenix System (Beckton Dickinson, ABD) mikrodilasyon yöntemi ile yapılmış, BD Phoenix System (Beckton Dickinson, ABD) panelleri içerisinde olmayan Tigesiklin ve Tobramisin antibiyotik duyarlılık testleri Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile yapılmıştır. Tobramisin için antibiyotik duyarlılık testi Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) standartlarına göre Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi kullanılmıştır. Tigesiklin için inhibisyon zon çapları ≤ 12 mm ise dirençli, ≥ 16 mm ise duyarlı kabul edilmiştir [11]. Tobramisin için zon çapları ≤ 12 mm ise dirençli, ≥ 15 mm ise duyarlı kabul edilmiştir [12].

Çalışmada *Escherichia coli* ATCC 25922 suşu kalite kontrolü amacıyla kullanılmıştır [13]. Orta duyarlı suşlar dirençli olarak kabul edilmiştir. Çalışmamızda elde edilen verilerin istatistik analizi için "SPSS for 16.0" (Statistical Package for Social Sciences; version 16.0, SSPS Inc, Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Sürekli değişkenler medyan, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi.

Bulgular

Kültürlerinde *A. baumannii* üreyen 170 hasta değerlendirildiğinde; ortalama yaş 51.27, standart sapma (SD), ± 16.38 idi. 170 hastanın 109'u (%64) erkek, 61'i (%36) kadındı. 71 hasta (%42) yoğun bakım, 79 hasta (%46) yataklı servisler ve 20 (%12) hasta ise poliklinik hastasıydı. Suşların izole edildikleri servislere göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir. Yoğun bakım üniteleri hastane infeksiyonlarının en sık görüldüğü birimlerdir ve buna paralel olarak *A. baumannii* infeksiyonları da en sık yoğun bakım ünitelerinde görülmektedir [14]. Çalışmamızda *A. baumannii* infeksiyonları en sık yoğun bakımlardan izole edilmiştir.

Tablo 1: *Acinetobacter baumannii* suşlarının izole edildikleri birimlere göre dağılımı

Birim	n	%
Yoğun Bakımlar	71	42
Göğüs Servisi	27	16
Ortopedi Servisi	12	7
Genel Cerrahi Servisi	11	7
Beyin Cerrahi Servisi	7	3
Dâhiliye Servisi	6	3
Nöroloji Servisi	6	3
Kardiyoloji Servisi	5	3
Üroloji Polikliniği	5	3
Pediyatri Servisi	4	3
Göğüs Polikliniği	4	3
Kadın Doğum polikliniği	2	1
Üroloji Servisi	1	1
Diğer	9	5
Toplam	170	%100

n: İzole edilen suş sayısı %: İzole edilen suş oranı

Suşlarının izole edildikleri klinik örneklere göre dağılımı Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: *Acinetobacter baumannii* suşlarının klinik örnekler göre dağılımı

Örnek	n	%
Solunum yolu örnekleri	67	39
Kan	40	23
Yara	36	21
İdrar	24	14
Kateter	1	0,6
Beyin Omurilik Sıvısı	1	0,6
Vaginal sürüntü	1	0,6
Toplam	170	%100

En sık izole edilen klinik örnek solunum yolu örnekleriydi. Solunum yolu örneklerini trakeal aspirat, balgam ve bronj lavajı oluşturmaktaydı. İzole edilme sıklıklarına göre solunum yolu örneklerini sırasıyla kan ve yara örnekleri izlemekteydi.

A. baumannii izolatlarının yıllara göre antibiyotik direnç yüzdeleri, direnç değişimleri Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3: *Acinetobacter baumannii* suşlarında yıllara göre antibiyotiklere direnç oranları [n (%)]

Antibiyotikler	% 2007	% 2008	% 2009	% 2010	% 2011	% 2012
Amikasin	52	58	92	54	64	71
Sefepim	87	75	96	92	92	97
Sefotaksim	96	100	100	95	98	100
Seftazidim	84	72	100	90	94	96
Kolistin	0	0	0	0	0	0,6
Gentamisin	63	72	95	90	94	95
İmipenem	0	0	19	36	88	96
Meropenem	0	9	24	36	88	96
Tetrasiklin	36	17	22	41	13	90
Trimetoprim-Sufametoksazol	16	36	21	44	92	80
Piperasilin Tazobaktam	79	100	100	90	94	99
Siprofloksasin	79	72	100	90	94	95
Tigesiklin	7	9	11	13	12	16

A. baumannii suşlarında; karbapenemlerden imipenem ve meropenem için 2007 yılında hiç dirençli suşa rastlanmazken, direnç yıllar içerisinde artmış ve 2012 yılında direnç oranı %92 olmuştur. Sefalosporinlere direnç oranı belirtilen tarihlerde hep yüksek olmuştur.

Kolistin ilk dirençli suş 2012 yılında saptanmıştır. Tigesiklin için direnç oranları 2007 yılında %7'den 2012 yılında %16'ya yükselmiştir. Trimetoprim-Sufametoksazole ilk yıllarda direnç oranı düşük iken %80'e kadar çıkmıştır.

Tablo 4: *Acinetobacter baumannii* suşlarının birimlere göre antibiyotik direnç oranları

Antibiyotikler	YB%	Pol%	Ser%
Amikasin	62	59	63
Sefepim	100	64	87
Sefotaksim	100	93	96
Seftazidim	100	74	87
Kolistin	0,6	0	0
Gentamisin	98	63	87
İmipenem	76	40	62
Meropenem	76	37	64
Tetrasiklin	62	52	63
Trimetoprim-Sufametoksazol	76	47	70
Piperasilin Tazobaktam	100	68	87
Siprofloksasin	100	74	87
Tigesiklin	14	9	10

YB%:Yoğun bakım direnç oran Pol%:Poliklinikler direnç oranı Ser%:Servisler direnç oranı

A. baumannii izolatlarının birim bazında antibiyotik direnç oranları Tablo 4'de gösterilmiştir. Amikasin ve tetrasiklin antibiyotikleri hariç diğer antibiyotiklere en yüksek direnç oranları yoğun bakımlarda görülmüştür. Bunu yataklı servisler ve poliklinikler izlemiştir. Çalışmamızda en etkili antibiyotik olan kolistin direnci yoğun bakımda saptanmıştır.

Tartışma

Nozokomiyal enfeksiyonlar yüksek mortalite, morbidite, hastane de kalış sürelerinin uzaması ve yüksek masraflar nedeni ile önemli bir sağlık sorunudur. Nozokomiyal enfeksiyonların neden olduğu ek mortalite oranlarının ise %4-33 arasında değiştiği saptanmıştır [15]. *A. baumannii* suşlarında beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç beta-laktamaz üretimi, beta-laktam antibiyotigin dış membran porinlerinden girişinin azalması ve penisilin bağlayan proteinlerde değişiklik sonucu meydana gelmektedir [16].

1980'li yıllarda ciddi nefrotoksiteleri nedeniyle parenteral kullanımı terk edilerek, daha az toksik etkileri olan yeni grup antibiyotikler polimiksinlerin yerini almıştır. Son yıllarda izlenen çoklu ilaç direnci bulunan gram-negatif bakteriler (özellikle *Pseudomonas* spp. ve *Acinetobacter* spp.) ile oluşan enfeksiyonların sıklığında artış ve tedavilerinde yaşanan sorunlar polimiksinleri tekrar gündeme getirmiştir.

Ancak günümüzde kolistin ile ilgili klinik deneyim oldukça sınırlı olup ciddi etkilerinden dolayı klinik kullanımı çok yaygın değildir [17]. Villalon ve ark. [18] İspanyada çeşitli hastanelerden almış oldukları 729 *A. baumannii* suşunda ve Kofferidis ve ark. [19] da Yunanistan'da 66 *A. baumannii* suşunda kolistin direncine rastlamadıklarını bildirmişlerdir. Bogiel ve ark. [20] ise Polonya'da yaptıkları çalışmada *A. baumannii* suşlarında kolistin direncini %1,5 olarak bildirmişlerdir.

Çalışmamızda 2007 yılından 2012 yılına kadar kolistin direncine rastlanmamış, 2012 yılında ilk kolistin direnci görülmüştür. Bu hasta yoğun bakımda yatmakta ve beyin omurilik sıvısında *A. baumannii* izole edilmiştir. Uzun süre kolistin tedavisi uygulanmıştır.

Özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan, malignitelilerden, immün sistemi baskılanmış hastalardan, yanık hastalarından ve yeni doğanlardan izole edilen *A. baumannii* suşlarına karşı in-vitro direnç oldukça yüksek oranlarda görülmektedir [21].

A. baumannii enfeksiyonlarının tedavisinde yeni seçenek ilaçların başında tigesiklin gelmektedir. Bu antibiyotigin, çoğul ilaç direnci olan *A. baumannii* suşlarında etkili olduğu gözlenmiştir. Yeni bir antibiyotik olan tigesiklin, tetrasiklin grubundan minosiklin türevi bir glisilsiklidir. Çoğu gram pozitif ve gram-negatif, aerop ve anaerop bakterilerden karşı güçlü bir in vitro aktiviteye sahiptir [22].

Tigesiklin, Türkiye'de 2008 yılında klinik kullanıma girmiş, tetrasikline benzerlik gösteren geniş spektrumlu bir antibiyotik olup, 30S ribosomal alt birime bağlanarak protein sentezini engellemektedir [23].

Pachon-Ibanez ve ark. imipeneme dirençli *A. baumannii* suşlarından %92'sini tigesikline duyarlı olarak bildirmişlerdir [10]. Bizim çalışmamızda 2007 yılında %7 olan direnç oranı 2012 yılında %16 olarak bulunmuştur.

Bunları %49,57 direnç oranı ile karbapenemler, %57,85 ile tetrasiklin,

%57,99 ile trimetoprim-sulfametoksazol ve %66,27 ile amikasin izlemiştir. Diğer antibiyotiklere direnç oranları %88,46 ile %97,05 arasında değişim göstermiştir (Tablo 3).

Karbapenem direnci beta-laktamazlarla enzimatik inaktivasyon, dış membran proteinlerinde kayıp, penisilin bağlayan proteinlerde değişme ve özgül ilaç efluks pompaları ile ortaya çıkar. Pek çok karbapenem dirençli *A. baumannii* suşları OXA-laktamazlara sahiptir [24].

Acinetobacter türlerinde karbapenemlere karşı hızla direnç gelişmesi kaygı vericidir ve gelecekte alternatif ilaç kalmayacağı korkusunu uyardırmaktadır. Guriz ve ark.nın [25] 1999 yılında yaptıkları çalışmada, hastane enfeksiyonu etkeni olan 65 *Acinetobacter* spp. izolatında imipeneme dirence rastlanmamışlardır. Ayrıca 2008-2010 yılları arasında yapılan üç farklı çalışmada imipenem direnç oranları sırasıyla %70, %83 ve %84 olarak tespit edilmiştir [26,27].

Bizim izolatlarımızda da imipeneme direnç oranı 2007 ve 2008 yılı için direnç oranı %0 iken, hızla artarak 2009 yılında %19, 2010 da %36, 2011 %88 ve 2012 yılında %96 olarak bulunmuştur. Meropenem direnç oranları da imipeneme benzer oranda hızla artmıştır. Özellikle karbapenemlere direncin anlamlı bir şekilde hızlı artışı ürkütücüdür.

Acinetobacter türlerinde aminoglikozitlere aminoglikozit modifiye edici enzimler (asetilaz, adenilaz, fosfotransferaz), hedef ribozomal proteinlerde bozulma, aminoglikozidlerin bakteri içerisine girişinin engellenmesi ve efluks pompası ile direnç gelişmektedir [28].

Özellikle çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter* türlerinde tedavi seçeneği olarak tobramisin ve amikasin gibi aminoglikozitler, başka bir aktif antimikrobiyal ajanla kombine olarak kullanılmaktadır [29].

İspanya'da yapılan bir çalışmada altı yıllık bir periyot içinde amikasin direncinin %21'den %83,7'ye yükseldiği bildirilmiştir [30]. Farklı araştırmacılar amikasin direncini %39-94,5 gentamisin direncini ise % 37-100 arasındaki oranlarda bildirmişlerdir [21,30-37].

Çalışmamızda 2007 yılında %52 iken amikasin direnci 2009 yılında %92 gibi yüksek bir orana çıkmıştır. 2010 yılında amikasin direnci %54'e düşmüştür. Bu oranın azalması yüksek in vitro amikasin direncinden dolayı kullanımının azalmasına bağlanabilir. 2011 ve 2012 yıllarındaki artışla direnç %71'e çıkmıştır. Çalışmamızda gentamisin direnci 2007 yılında %63'ten 2012 yılında %95'e çıkmıştır.

Balcı ve ark. tarafından seftazidim, seftriakson, sefotaksim, sefepim için direnç oranları sırasıyla, %99, %97, %96 ve %95 olarak bildirilmiştir [21].

Çalışmamızda seftazidim, sefotaksim, sefepim için direnç oranları sırasıyla %87, %96 ve %84 olarak oldukça yüksek direnç oranları saptanmıştır. Sefalosporinlere bu kadar yüksek düzeyde direnç olması, toplumda ve hastanede çok yaygın kullanımlarına bağlı olabilir.

Tetrasiklin dirençli ilaç efluks pompası veya ribozomal koruyucu sistemle ortaya çıkmaktadır. Kurtoğlu ve ark. çalışmalarında tetrasiklin direncini %72 olarak bildirmişlerdir [38].

Çalışmamızda Tetrasiklin direnci 2007 yılında %36 iken 2011 yılına kadar dalgalı bir seyir izlemiş ve 2011 yılında %13'e kadar düşmüştür. Fakat 2012 yılında çok hızlı bir artışla %90'a çıkmıştır.

DNA giraz ve topoizomeras 4'de, kromozomal ilaç girişi ve ilaç pompa sistemlerinde mutasyon sonucu florokinolonlara direnç gelişmektedir. Trimetoprim sulfametoksazol direnci en sık dihidrofolat redüktaz mutasyonu ile ortaya çıkar [39]. Çalışmamızda siprofloksasin için altı yıllık sürede direnç oranları oldukça yüksek olarak %87, trimetoprim sulfametoksazol için 2007 yılında %16 olan direnç anlamlı bir şekilde artarak 2012 yılında %80'e çıkmıştır.

Kolistin ve tigesiklin'e direnç oranları sırasıyla %4 ve %11 olarak saptanmıştır. Suşların hepsi bir arada değerlendirildiğinde bu antibiyotiklerin yüksek etkili olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda *A. baumannii* suşlarına en etkili antibiyotiklerin kolistin ve tigesiklin olduğu görülmektedir. Fakat bu antibiyotiklere karşı gelişen direnç önümüzdeki yıllar için korkutucudur. Bu nedenle yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi gerekmektedir. Çoğul antibiyotik direncine sahip olan bu mikroorganizmanın hastane ortamında sınırlandırılması için enfeksiyon kontrol ve önlemlerinin azami derecede uygulanması ve in vitro direnç profillerinin takip edilmesi, tedavinin in vitro duyarlılık ile korele olması faydalı olacaktır.

Kaynaklar

1. Bergogne-Berezin E, Towner KJ: *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:148-65.
2. Villages MV, Hartstein AI. *Acinetobacter* outbreaks 1997-2000. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:284-95.
3. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993;94:281-8.
4. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenez- Jimenez FJ, et al Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin Infect Dis* 2003;36:1111-8.
5. Gündeş S, Vahaboğlu H: *Acinetobacter* türleri ve *Acinetobacter* ile gelişen enfeksiyonlar. *Enfeksiyon Hastalıkları Serisi* 2003;6:147-56.
6. Winn WJ, Allen S, Janda W et al The nonfermentative Gram-negative bacilli, "Winn WJ, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, Woods G (eds): *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, Sixth ed." kitabında s.303-91, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia (2006).
7. Cisneros JM, Reyes MJ, Pachon J, et al Bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical findings, and prognostic features. *Clin Infect Dis* 1996;22:1026-32.
8. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993;94:281-8.
9. Bou G, Cervero G, Dominguez MA, Quereda C, Martinez Beltran J. Characterization of nosocomial outbreak caused by a multiresistant *Acinetobacter baumannii* strain with a carbapenem-hydrolyzing enzyme: high-level carbapenem resistance. *J Clin Microbiol* 2000;38:3299-305.

10. Pachon Ibanez ME, Jimenez Mejias ME, Pichardo C, Llanos AC, Pachon J. Activity of tigecycline (GAR-936) against *Acinetobacter baumannii* strains, including those resistant to imipenem. *Antimicrob Agent Chemother* 2004;48:4479-81.

11. Jones RN, Ferraro MJ, Reller LB, Schreckenberger PC, Swenson JM, Sader HS: Multicenter studies of tigecycline disk diffusion susceptibility results for *Acinetobacter* spp. *J Clin Microb* 2007;45:227-30.

12. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) standards for antimicrobial susceptibility testing, document M02-A10 and M07-A8.

13. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, Seventeenth informational supplement M100-S15, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Penn (2007).

14. Bergogne-Berezin E, Towner KJ: *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:148-65.

15. Vançelik S, Özden K, Özkurt Z, Altıparlak Ü, Aktaş E, Savcı AB: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri'nde hastane enfeksiyonları: 2005 yılı sonuçları. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni* 2006;5:159-65.

16. Joly-Guillo ML, Vallee E, Bergogne-Berezin E, Philippon A: Distribution of beta-lactamases and phenotype analysis in clinical strains of *Acinetobacter calcoaceticus*. *J Antimicrob Chemother* 1988;22:597-604.

17. Rattanaumpawan P, Lorsuthitham J, Ungprasert P, Angkasekwinai N, Thamlikitkul V. Randomized controlled trial of nebulized colistimethate sodium as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:2645-9.

18. Villalon P, Valdezate S, Medina-Pascual MJ, Rubio V, Vindel A, Saez-Nieto JA. Clonal diversity of nosocomial epidemic *Acinetobacter baumannii* in Spain. *J Clin Microbiol* 2010 Dec 22 (Epub ahead of print). <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01026-10> PMID:2916618.

19. Kofferidis DP, Alexopoulou C, Valachis A et al Aerosolized plus intravenous colistin versus intravenous colistin alone for the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study. *Clin Infect Dis* 2010;51:1238-44. <http://dx.doi.org/10.1086/657242> PMID:20973727.

20. Bogiel T, Kwiecinska-Pirog J, Jachna-Sawicka K, Gospodarek E. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strains. *Med Dosw Mikrobiol* 2010;62:119-26.PMid:20873484.

21. Balcı M, Bitirgen M, Kandemir B, Türk Arıbaş E, Erayman İ. Nozokomiyal *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılığı. *ANKEM Derg* 2010;24:28-33.

22. Pankey GA. Tigecycline. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:470-80.

23. Ünlü M, Vardar-Ünlü G, Yağmuroğlu A: Klinik örneklerden soyutlanan *Staphylococcus aureus* suşlarına tigesiklin etkinliği. *ANKEM Dergisi* 2009;23:13-6.

24. Yu YS, Yang Q, Xu XW, Kong HS, Xu GY, Zhong BY: Typing and characterization of carbapenem resistant *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex in a Chinese hospital *J Med Microbiol* 2004;53:653-6.

25. Guriz H, Aysev D, Yavuzdemir Ş. Hastane enfeksiyonlarından etken olarak izole edilen *Acinetobacter* suşlarının antimikrobiyallere duyarlılıkları. *Mikrobiyol Bul* 1999; 33:289-96.

26. Ozdemir M, Erayman İ, Gundem NS, Baykan M, Baysal B. Hastane enfeksiyonu etkeni *Acinetobacter* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması. ANKEM 2009;23:127-32.
27. Simsek B, Bedir O, Gumral R, Kilic A, Basustaoglu A. Antimicrobial resistance of nosocomial gram-negative bacteria in Gulhane Military Medical Academy Hospital intensive care units. ICAAC. September 12-15, 2010, Boston. <http://www.febrilnotropeni.net/newsfiles/29521ICAAC%202010.doc>.
28. Tognim MC, Andrade SS, Silbert S, Gales AC, Jones RN, Sader HS: Resistance trends of *Acinetobacter* spp. in Latin America and characterization of international dissemination of multi-drug resistant strains: five-year report of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. Int J Infect Dis 2004;8:284-91.
29. Maragakis LL, Perl TM. *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. Clin Infect Dis 2008;46:1254-63. <http://dx.doi.org/10.1086/529198> PMID:18444865.
30. Ruiz J, Núñez ML, Pérez J, Simarro E, Martínez-Campos L, Gómez J. Evolution of resistance among clinical isolates of *Acinetobacter* over a 6-year period. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999;18:292-5. <http://dx.doi.org/10.1007/s100960050280> PMID:6756909
31. Çalışkan A. *Acinetobacter*'lerde direnç ve klonal ilişkinin araştırılması. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Malatya (2008).
32. Çolpan A, Güngör Ş, Baykam N, Dokuzoğuz B. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Acinetobacter* suşlarının antibiyotik direnç durumlarının araştırılması. İnfeksiyon Derg 2002;6:55-8.
33. Gündüoğlu H, Berktaş M, Bozkurt H, Kurtoğlu MG, Gülmez S. *Acinetobacter baumannii* suşlarında 1997-2000 yıllarında gözlenen antibiyotik direnci. ANKEM Derg 2002;16:36-9.
34. Hancock REW. Resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* and other nonfermentative gram-negative bacteria, Clin Infect Dis 1998;27:S93-9. <http://dx.doi.org/10.1086/514909> PMID:9710677.
35. Sangüzel FM. *Acinetobacter baumannii* bakteriyemi: Epidemiyoloji ve kökenlerin antibiyotik duyarlılıkları. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kayseri (2008).
36. Yavuz MT, Şahin İ, Behcet M, Öztürk E, Kaya D. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg 2006;20:107-10.
37. Zer Y, Akın FEÖ, Namıduru M. *Acinetobacter baumannii* suşlarında tigesiklin etkinliğinin araştırılması. İnfeksiyon Derg 2007;21:193-6.
38. Kurtoğlu MG, Opuş A ve ark 'Bir Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Klinik Örneklerden İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* Suşlarında Antibakteriyel Dirençleri' (2008-2010) Ankem Derg 2011;25:35-41 doi:10.5222 ankem.2011.35.
39. Van Looveren M, Goossens H, ARPAC Steering Group: Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. in Europe. Clin Microbiol Infect 2004;10:684-704.

Review

Volum 6 Number 1 P:30-38

Çağımızın dev sorunu: çocukluk çağı obezitesi

Giant problem of our era: childhood obesity

Ayşegül ALPCAN^{1a}, Şenay ARIKAN DURMAZ²

¹ Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Kırıkkale, ² Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Kırıkkale -TÜRKİYE

ÖZET

Vücutta artmış yağ miktarı olarak tanımlanan obezitenin sıklığı ırk, yaş, cinsiyete göre değişiklik gösterir. Çocuk ve adolesanlarda obezite prevalansı dünya çapında artış göstermektedir. Bu artışın en önemli sebebi ise, gelişen teknoloji ile birlikte çocukların hareketliliklerinin kısıtlanması, beslenme alışkanlıklarının ve besin tercihlerinin değişmesidir. Obezite etyolojisinde kalori alımı ve kullanımı arasındaki denge bozukluğu olsa da monogenik obezitede olduğu gibi genetik faktörler, endokrin yıkıcılar olarak bilinen yüzlerce çevresel faktör, barsak mikrobiotasındaki değişiklikler ve hormonal faktörler de suçlanmaktadır. Çocuklarda obezitenin tanısında basit, uygulanabilir, ucuz ve güvenli bir yöntem olan vücut kitle indeksi (VKI) kullanılmaktadır. Erken dönemde ortaya çıkan obezite tip 2 diabetes mellitus, non alkolik hepatosteatoz, hipertansiyon, hiperlipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar gibi ciddi komplikasyonlara neden olmaktadır. Çocuklarda obezite tedavisinin temel basamağı yaşam tarzının düzenlenmesi olmasına rağmen ciddi obezite komplikasyonları varsa farmakoterapi veya cerrahi tedavi de önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk çağı, obezite, risk faktörleri, prevalans, tedavi

ABSTRACT

The prevalence of obesity, defined as increased amount of body fat, varies according to race, age, and sex. Obesity prevalence in children and adolescents increases worldwide. The most important reason for the increase is, along with developing technology, limitation of activity, and alterations in nutritional habits and food preferences of the children. Although there is imbalance of calorie intake and utilization in the etiology of obesity, genetic factors as in monogenic obesity, hundreds of environmental factors known as endocrine destructors, changes in intestinal microbiota, and hormonal factors are also accused. Body mass index (BMI), a simple, practical, cheap, and safe method, is used in the diagnosis of obesity in children. Obesity occurring in early period causes serious complications such as, type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic hepatosteatoz, hypertension, hyperlipidemia, and cardiovascular diseases. Although the basic step in the treatment of obesity in children is life-style regulations, pharmacotherapy or surgical treatment are also recommended, if there are serious obesity complications.

Key Words: Childhood, obesity, risk factors, prevalence, treatment

Sorumlu Yazar*: Dr. Ayşegül ALPCAN

Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı, Kırıkkale -TÜRKİYE

Gsm: 0 506 702 75 65

Email: ozcalk@yahoo.com

Submitted: 12.01.2015 Accepted: 26.03.2015

Giriş

Vücutta artmış yağ miktarı olarak tanımlanabilen obezite yalnızca yetişkinlerde değil çocukluk çağında bile ortaya çıkan metabolik bir hastalıktır. Obezite oluşumunda temel sorun kalori alımı ve kalori kullanımı arasındaki dengenin bozulması olsa da monogenik obezitede olduğu gibi genetik faktörler, endokrin yıkıcılar olarak bilinen yüzlerce çevresel faktör, barsak mikrobiotasındaki değişiklikler ve hormonal faktörler suçlanmaktadır [1,2,3]. Obezite beraberinde getirdiği sorunlar nedeniyle tek bir hastalık olarak kabul edilmemelidir [4]. Çocukluk çağında başlayan obezite ve yattığı insülin direnci tip 2 diyabetin çok erken yaşlarda görülmesine, çocuk ve adölesanlarda hipertansiyona, eşlik eden hiperlipidemi ile beraber metabolik sendroma yol açarak yetişkin çağda kardiyovasküler olaylara zemin hazırlamaktadır [5].

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2010 verilerine göre 43 milyon okul öncesi çocuk fazla kilolu veya obezdir ve 1990 yılı ile kıyaslandığında ise %4,2'lik artış görülmektedir [6].

Gelişen teknoloji ile birlikte çocuk ve ergenlerde fiziksel aktivite oldukça azalmıştır. Artık çocuklar boş zamanlarını park bahçede oynayarak geçirmek yerine televizyon veya bilgisayar başında geçirmeyi tercih etmektedir. Günümüzde yanlış beslenme alışkanlıklarının kazanılması ile (fast food tarzı beslenme, hazır gıda tüketiminde artış, vitamin ve posa yönünden zayıf beslenme, televizyon karşısında beslenme) kalori alım dengesi de bozulmuştur [7,8].

Obezite fenotipik olarak hemen dikkat çekse de vücuttaki yağ miktarını objektif olarak ölçen birçok tanısal yöntem bulunmaktadır. Çocuklarda obezitenin tanısında genelde basit, uygulanabilir, ucuz ve daha güvenli olan vücut kitle indeksi (VKI) kullanılmaktadır. Vücut kitle indeksi çocuğun vücut ağırlığının (kg), boy uzunluğunun (metre) karesine bölünmesi ile hesaplanır [9]. Çocuklarda yetişkinlerden farklı olarak VKI yaşa ve cinsiyete göre değişiklik göstermesi nedeniyle VKI persantilleri vardır. Bu eğrilere göre 85 persantil üzerinde olanlar fazla kilolu, 95 persantil üstünde olanlar ise obez olarak sınıflandırılmaktadır [10,11]. Diğer bir kolay yöntem ise boya göre ağırlık ölçümüdür. Boya göre ağırlığın %120 üstünde olması obezite olarak tanımlanır. [12,13]. Daha sofistike yöntemler olan; su tartımı ile vücut dansitometrisi, total vücut suyu hesaplanması, toplam vücut potasyum ölçümü, nötron aktivasyon analizi, ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme yöntemi, biyoelektriksel impedans (Bioelectric Impedance Analysis, BIA), total vücut geçirgenliği (Total Body Electrical Conductivity, TOBEC), dual foton absorpsiyometre (DPA) ve dual enerji X-ışını absorpsiyometre (DEXA) gibi direk vücut yağ oranını hesaplamak için uygulanabilir [11-15]. Fakat bu yöntemlerin çocuklarda hem uygulaması çok zordur hem de oldukça pahalı tetkiklerdir [10,11,16].

Başka ölçüm bir yöntemi de kaliper denilen özel araç ile deri kıvrım kalınlığı ölçümüdür. Vücut toplam yağ oranının yarısının deri altında toplandığı gerekçesine dayalı bir yöntemdir. Çocuklarda en uygun ölçüm yeri triseps cilt kalınlığıdır. Yine çocuklar için yaşa ve cinsiyete göre persantil çizelgelerinde %85 üstü fazla kilolu, %95 üstü ise obez kabul edilmektedir. Dezavantajı çocukların deri kıvrımı ölçümü yaptırmak istememesi olabilir [17,18].

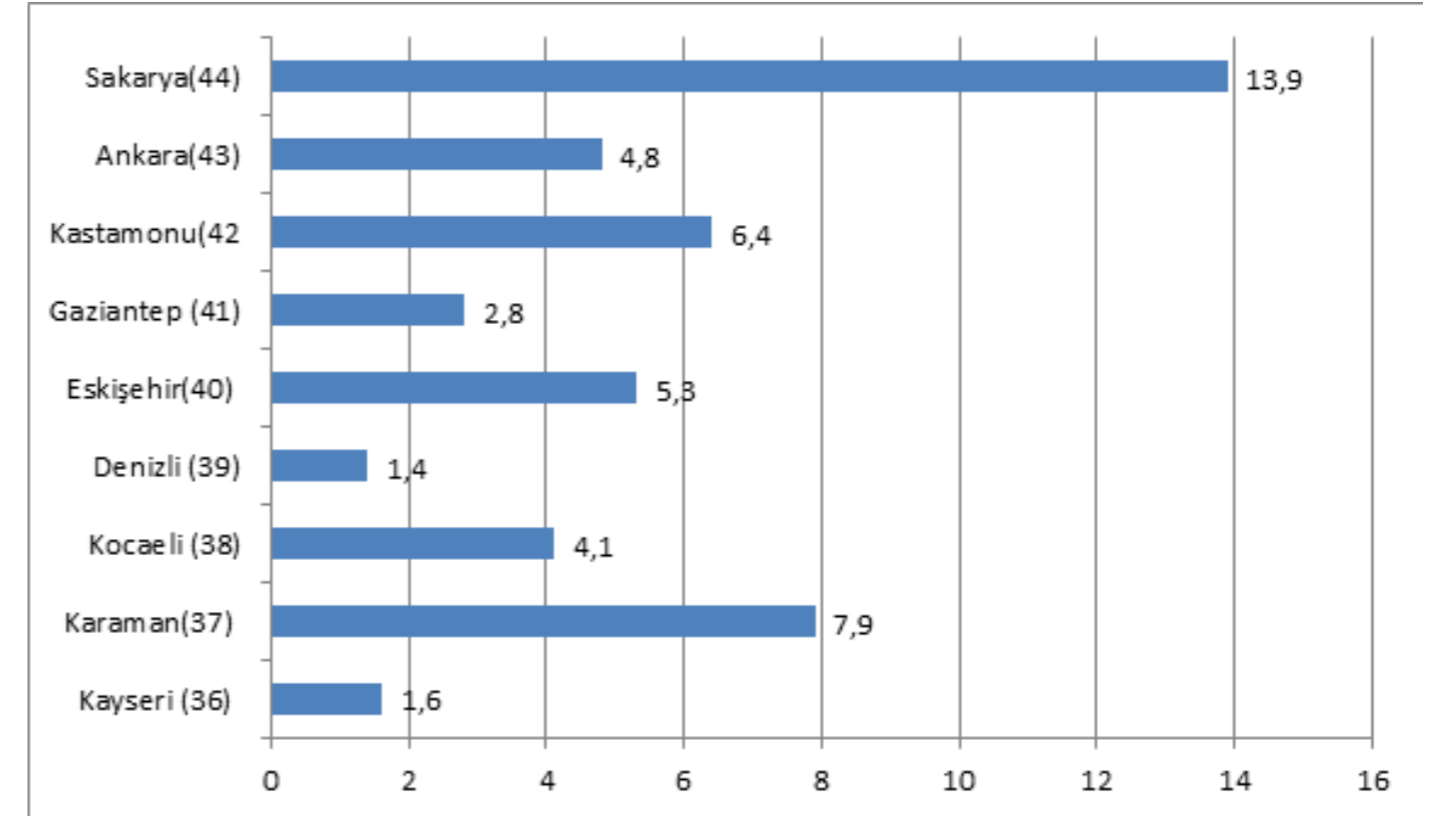
Vücut kitle indeksi, fazla kilolu ve obez çocuklar için kullanılan tanısal yöntem olsa da vücut yağ oranı hakkında bize kesin bilgiyi sağlamaz [19]. Bu sebeple bel çevresi, bel çevresi / boy oranı ve boyun çevresi ölçümü yapılabilir [20]. Boyun çevresi ölçümü çocuk ve adölesanlardaki vücut yağ oranını ölçmede oldukça iyi bir yöntemdir [21]. Fakat kaynaklarda bu üç yöntemle ilgili çocuklar için belirlenmiş parametreler yoktur [22]. Yine birçok kaynaktan bel çevresi/boy oranı çocuk için önemlidir Bu oranın 0,5'in üstüne çıkması yağ oranının artışıyla ilişkilidir [23-25]. Bel çevresi ölçümü ile vücut kitle indeksi, vücut yağ oranı arasında orantılı bir ilişki vardır. Birçok çalışmaya göre bel çevresi bize abdominal obezite hakkında uygun bilgiyi sağlar. Bel çevresinin 90 persantil üzerinde olması kritik değer olarak kabul edilmektedir [26-28].

Obezite Sıklığı

Obezite sıklığı ırk, yaş, cinsiyete göre değişiklik gösterir. Amerika Birleşik Devletleri'nde çocuk ve adölesanlarda prevalansı oldukça artış göstermekte olup, fazla kilolu adölesan çocuk sıklığı %21-24 arası değişirken, obez çocuk ve adölesanlarda sıklığı %16-18 arası değişmektedir [29]. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1988 ile 1994 yılları arasında yapılan beslenme ve sağlık taramasında 6 ile 11 yaş arasındaki çocukların %13,7'sinde, 12 ile 17 yaş arası çocukların ise %11,5'inde vücut kitle indeksi 95. persantil üzerinde tespit edilmiştir [30]. Amerika'da 2003 ile 2006 yılları arasında yapılan beslenme ve sağlık taramasında ise çocuk ve adölesanların %16,3'ü obez tespit edilmiştir [31]. Avrupa'da ise fazla kilolu erkeklerin prevalansı erkeklerde %17 ve kızların ise %14 bulunmuştur [32]. Çin'de adölesan ve çocuklarda obezite oranı yaklaşık %12 bulunmuştur [33].

Türkiye'de 2001 ile 2002 yılları arasında yapılan çalışmaya göre 11 yaş grubundaki kızların %7'si, erkeklerin %14'ü, 13 yaş grubundaki çocuklardan kızların %7'si, erkeklerin %13'ü, 15 yaş grubundaki çocuklardan kızların %5'i, erkeklerin ise %14'ü obezdir [34]. Dünya Sağlık Örgütü 2009 yılı verilerine göre Türkiye'de çocuklarda obezite prevalansı %16,1'dir. Cinsiyetlere göre bakıldığında prevalans, erkeklerde %15,6, kızlarda %23,9 olarak tespit edilmiştir [35]. İl bazında Türkiye'deki çocukluk çağı obezitesi yüzdeleri Tablo-1 de görülmektedir İl bazındaki farklılıkların bölgesel beslenme alışkanlığına, yapılan çalışmanın yapıldığı yer, çalışmanın yapıldığı yerin kültür düzeyine bağlı olarak değiştiği düşünülmektedir [36].

Tablo 1: Türkiye'de yapılan çalışmalara göre obez çocukların il bazında sıklığı (% olarak) (36-44)



Obezite Nedenleri

Obezitenin oluşumuna sebep olan birçok faktör bulunmaktadır.

1. Genetik Faktörler

Ailede obez birey olması çocuk için risk faktörü oluşturmaktadır. Her iki ebeveyn de obez ise çocukta obezite riski %80'lere kadar çıkabilmektedir. Fakat aile ilişkisinin, hem genetik aktarış ile olması hem de beslenme alışkanlığının ailede kazanılması açısından önemli olduğu unutulmamalıdır [45,46].

Obeziteye neden olan genler bireyde direkt olarak kilo alımına sebep olmazlar. Ancak kilo alımına neden olacak ortamlara maruz kaldıklarında diğer insanlara göre kilo alma riski belirgin olarak artmaktadır (16).

Obeziteye neden olabilecek tek gen defektleri tespit edilmiştir. Zang ve ark. [47] tarafından 1994 yılında keşfedilen adipoz dokudan salınan ve ob geni üzerinden kodlanan leptin miktarı, vücutta bulunan yağ dokusu miktarına göre ayarlanmaktadır. Leptinin etkisi hipotalamus üzerine olup yağ ve karbonhidrat metabolizmasından sorumludur. Leptinin beyaz yağ dokusu dışında mide, epitelium hücreleri, plasentadan da salındığı bilinmektedir [48,49] Leptin asıl etkisi hipotalamus üzerinde etkili olarak iştahı baskılamaktadır. Yani açlıkta leptin düzeyi azalırken, fazla beslenme sonucunda leptin düzeyinde artış olmaktadır [50,51]. Leptin reseptörlerinde direnç olduğunda veya leptin üretiminde azalma olduğunda leptin bağımlı obeziteden bahsedilmektedir [49,52,53].

Ayrıca genellikle konjenital malformasyonların veya nörolojik hastalıkların eşlik ettiği 140 farklı sendromik obezite tanımlanmıştır (54). Alström Sendromu, Prader-Willi Sendromu, Laurence-Moon-Biedl (Bardet-Biedl

Sendromu), Cohen Sendromu, Down Sendromu, Turner Sendromu obezite ile ilişkilidir [2].

Alström sendromu; otozomal resesif geçişli multisistemik bir hastalıktır. Hastalarda retinal distrofiye bağlı gelişen körlük, işitme kaybı, infantil veya adölesan dönemde başlayan kardiyomyopati, hiperinsülinemi, hiperlipidemi, tip 2 diabetes mellitus, obezite, pulmoner ve hepatik ve renal yetmezlik görülebilir [54,55].

İlk olarak 1956 yılında tanımlanan Prader Willi sendromu ise kompleks genetik bir hastalıktır [56]. Neonatal hipotoni, karakteristik yüz görünümü, kısa boy, çocukluk çağı obezitesi, hipogonadizm, gecikmiş puberte en önemli bulgularıdır. Hastalarda orta-hafif düzeyde mental retardasyon görülebilir. Morbid obezitenin en önemli nedenlerinden biridir [56,57]. Prevalansı yaklaşık 250000 doğumda birdir. Literatürde bildirilmiş yaklaşık 400000 olgu bulunmaktadır. Hastaların hipotalamus-hipofiz aksında bozukluk vardır. Hastalarda 15. otozomal kromozomun uzun kolunda 11 ile 13 segmentler arası bölgedeki delesyondur (15q11-13) [58-60].

Hastalarda erken dönemde kilo fazlalığı olmasa dahi vücut yağ oranı artmıştır. Erken dönemde başlayan obezite, komplikasyonların daha erken dönemde ortaya çıkması ve daha ciddi seyir göstermesi nedeniyle önemlidir [61,62].

Laurence Moon Bardet Biedl Sendromu (LMBBS); Hipogonadizm, obezite, polidaktili, retinitis pigmentosa, zeka geriliği ile karakterizedir Erken çocuklukta başlayan obezite ve özellikle de trunkal obezite en sık görülen bulgularındır. Obezite genelde 4 yaş civarında başlar ve gövdede yaygındır. Hastalarda belirgin boy kısalığı dikkati çeker [63-65].

2. Hormonal ve metabolik nedenler

Hipotiroidi, puberte prekoks, polikistik over sendromu, prolaktin sekrete eden tümörler, büyüme hormonu eksikliği ve direnci gibi sebeplerin de sekonder obeziteye yol açtığı unutulmamalıdır [66-70].

• Hipotalamik obezite

Hipotalamusun hasarı, tümörü, travması, radyoterapi sonucu oluşabilir. Direkt olarak iştah ve doyma merkezi etkilenir ve genelde morbid obezite ile sonuçlanır [66,67].

• Hipotiroidi

İnfan ve çocukluk döneminde hipotiroidide, büyüme geriliği, mental retardasyon ve seksüel gelişimin geri kalması en belirgin bulgudur. Obeziteye etkisi erken dönemde ortaya çıkmaz. Erişkin dönemde kilo alımı ortaya çıkar. Hastalarda yaygın ödeme bağlı olarak kilo alımı söz konusudur [70,71].

• Büyüme hormonu eksikliği

Büyüme hormonunun yağ yıkımını artırıcı, enerji tüketimini tetikleyici etkisi vardır. Büyüme hormonu eksikliğinde vücut yağ miktarında artma oranı artışı ve artmış plazma leptin seviyeleri ile birliktedir [49,72].

• Polikistik over sendromu

Polikistik over sendromu pubertede başlar. Hastalarda hiperandrogenizme bağlı düzensiz menstruasyon, kılınma, akne, erkek tip saç dökülmesi olmaktadır. Bu hastalarda meydana gelen hiperinsulinizm vücut ağırlığının ve yağ birikiminin artmasına neden olmaktadır [66,72].

• İntestinal mikrobiyota ve obezite

İntestinal ekosistem trilyonlarca (yaklaşık 1014) bakteri, virüs, mantar gibi mikroorganizmadan oluşmuştur. Normal şartlarda bu mikroorganizmalar denge içindedirler. Günlük beslenme ve çevresel etkilerle değişim gösterirler. Beslenme bu dengeyi etkileyen en önemli faktördür. Birçok çalışmada obezite ve komplikasyonlarının bu intestinal mikrobiyota değişimiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir [74,75]. İntestinal sistemin mikrobiyatasındaki bakteriler Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria ve Verrucomicrobia olarak sayılabilir. Bacteroidetes ve Firmicutes yaklaşık %90'ını oluşturur [76-78]. İntestinal sistemdeki mikrobiyotaların birçok faydası vardır. Barsak mukoza bütünlüğünün korunması, besin absorpsiyonu, enerji dengesinden sorumludurlar [79]. Birçok insan ve hayvan deneyi intestinal mikrobiyata ve obezite veya kilo değişiklikleri ilişkili olduğunu göstermiştir [75]. İnsan obezitesinin bacteroidetes miktarında azalma, Firmicutes miktarında artış yani bakteri oranlarındaki değişiklik ile olduğu gösterilmiştir [80-82]. Obez çocuklar ile zayıf çocukların barsak mikrobiyotaları karşılaştırıldığında farklı olduğu gösterilmiştir (83-85). Bifidobacterium normalde konakçıda önemli roller oynamaz. Fakat yüksek yağlı diyet ile miktari azalmakta buna bağlı olarak sekonder inflamatuvar yanıt ortaya çıkar, vücut yağ miktarı artar, insülin direnci gelişir. Fakat kilo verme veya düşük kalorili beslenme ile bu olaylar gerilemektedir [84,87]. Yüksek enerjili beslenme ile barsak mikrobiyota içeriği

değişmektedir. Bunun sonucunda da çeşitli inflamatuvar olaylar tetiklenmekte ve vücut yağ deposu artmaktadır [88]. Obez fare ve insanlardaki mikrobiyotaların karbonhidrat fermentasyonunu artırdığı gösterilmiştir. Bunun sonucunda da serbest yağ asitleri olan asetat, propionat, bütirat, L-laktat artar. Ortaya çıkan serbest yağ asitleri intestinal ph azalmasında ve enerji metabolizmasında, immünitede, yağ doku miktarında, kanser hücre yapılanmasında etkilidir [76,89]. Bu dengenin bozulması ile birlikte lipoliz inhibe olur ve yağ doku miktarı artar. Monosakkaritlerin mikrobiyal fermentasyonu artar, portal vene geçer, hepatik lipogenezi tetikler ve karaciğer yağlanması ortaya çıkar [90,91]. Mikrobiyotaların miktarındaki %20'lik bir değişim 150 kcal ekstra kalori sağlar [92]. Mikrobiyotadaki değişikliklerin, alınan bu fazla kalori ve serbest yağ asitlerinin etkisi ile obezite oluşuma katkı sağladığı düşünülmektedir [75,76].

3. Azalmış fiziksel aktivite

Televizyon izlemek gelişmiş ülkelerdeki çocukluk çağı obezitesine neden olan çevresel etkenlerin başında gelmektedir. Amerika'da yapılan bir çalışmaya göre 8 ile 18 yaş arasındaki çocuklar günde 7,5 saatini, 6 yaşın altındaki çocuklar ise günde 2 saatini medya karşısında geçirmektedir [93]. Fiziksel aktivitenin azlığı obeziteye neden olsa da obezitenin bir etkisi olarak da fiziksel aktivite kısıtlanmaktadır. Bu bir döngü halinde gelmektedir [94,95].

4. Çevresel faktörler ve aile

Çocuklardaki obezitenin oluşumu prenatal dönemden kaynaklanabilir. Annenin obez olması veya gebelikte fazla kilo alması çocukta bir risk faktörü olarak tanımlanabilir. Annenin gebelik döneminde beslenme bozukluğu çok önemlidir. Erken dönemde ciddi derecede malnütrisyonunda olan annenin bebeklerinin ileri dönemlerde obez olduğu gösterilmiştir. Tam tersi gebelikte annenin fazla beslenmesi, annenin hiperglisemik olması sonucunda bebekte de glukoz intoleransı gelişimine neden olmaktadır [96,97].

5. İlaçlar

Obezite nedenleri içinde sayılan ilaç yan etkilerinden bir olan obezite genelde fark edilmez. Glukokortikoidler, trisiklik antidepresanlar, antitiroid ilaçlar, östrojen, progesteron, lityum, fenotiyazin, siproheptadin kullanımları obeziteye neden olabilen ilaçlardır [66].

Obezitenin Komplikasyonları

Erken dönem obezite metabolik bozukluklara yol açmaktadır. En sık görülen komplikasyonu tip 2 diabetes mellitus, nonalkolik hepatosteatoz, hipertansiyon, hiperlipidemi ve kardiyovasküler hastalıklardır [98].

Karaciğer yağlanması

Obez çocuklarda ve adölesanlarda karaciğer hastalığının en sık sebebi karaciğer yağlanmasıdır [99]. Çocukluk çağındaki obezite sıklığının artışı ile alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması sıklığı da artmıştır. Alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması biyopsi ile hepatositlerin %5'inden fazlasında yağ infiltrasyonunun görülmesi ile konulur. Hastada ek bir viral hastalık, alkol alımı, ilaç alımı olmamalıdır. Amerika'da normal kilolu çocuklarda biyopsi ile ispatlanmış prevalansı % 9,6 iken, obez çocuklarda bu sayı %38'dir [100,101]. Tanıda ultrasonografi güvenilir, ucuz, kolay olması sebebiyle tercih edilir. Fakat sensitivitesi hepatik yağ birikimi

%30'un altında ise düşüktür. Tedaviye yanıt alınamıyorsa biyopsi önerilir (102). Tedavide fiziksel aktivitenin artırılması, uygun beslenme ve kilo verme önerilir. İnsülin direnci varsa metformin başlanabilir. Tedavide ur-sedokolik asit verilebilir [103].

Obeziteyi Önleme ve Tedavi

Çocukluk çağı ve adölesanda obezite tedavisindeki temel amaç kilo vermektir ziyade beslenme ve egzersiz alışkanlığı kazandırmak olmalıdır. Hastalara kilo verdirirken amaç 2 ile 5 yaş arası çocuklarda ayda yaklaşık 500 gramı, 6 ile 18 yaş arası çocuklarda ise haftada yaklaşık 1000 gramı geçmemelidir [104]. Çalışmalarda diyet, egzersiz ve davranış değişikliği ile çocukluk çağı obezitesi tedavisinde ve obezitenin kardiyometabolik etkileri üzerinde en geç bir yılda yanıt almak mümkündür. Çocuk ve aile obezite ve obezitenin komplikasyonları hakkında bilinçlendirilmelidir [105,108].

• Beslenme Tedavisi

Ailenin koruma ve tedavide çok önemli olduğu, beslenme alışkanlığının ailede kazanıldığı, aile bireylerinin olumlu örnek olmaları anlatılmalıdır [109]. Hastalar öğün atlamamalıdır, televizyon karşısında beslenmemelidir. Çocukların aile ile birlikte aynı sofrada beslenmesi sağlanmalıdır [110]. Arada alınan atıştırmalar ve abur cubur tüketimi önlenmeli sebze ve meyve içeren posalı ve kuru baklagilleri içeren yiyeceklerin tüketimi sağlanmalıdır [111]. Hastaların düşük enerjili, çabuk kilo verdiren moda diyetlere yönelmesi engellenmelidir. Ödül olarak yüksek kalorili yiyeceklerin tüketilmesi önlenmelidir [109,111].

Sondriker ve ark. [112] randomize kontrollü bir çalışmada düşük karbonhidrat ve yüksek protein diyeti ile düşük yağ alımının olduğu diyeti fazla kilolu adölesanlarda karşılaştırmışlardır. Düşük karbonhidrat grubu 2 hafta boyunca günlük 200 gramın altında karbonhidrat almış, daha sonraki 10 hafta ise günlük 40 gramın altında karbonhidrat verilmiştir. Düşük yağ grubunun ise günlük kalori alımındaki yağ oranı %30'u geçmeyecek şekilde sınırlandırılmıştır. Düşük karbonhidrat grubu 3 ayda 9,9 kg verirken düşük yağ grubu 3 ayda 4,9 kg zayıflamıştır. Yağ miktarının düşük miktarda alan grupta LDL düzeyi düşüşü görülürken düşük miktarda karbonhidrat tüketen grupta bu düşüş görülmemiştir. Düşük miktarda karbonhidrat tüketen grupta yan etki görülmemiştir [112].

Genel olarak çocuk ve adölesanlarda beslenme ayarlanırken boy kilo gelişimin yaşına göre geride kalmaması da sağlanmalıdır. Kalori gereksinimi %30-40 kadar azaltılır. Hastanın haftalık 0,5 kg vermesi amaçlanır. Yağ ve şeker oranı kısıtlanmalı, günlük kalorinin %25-30'unu yağ, %50-55'i karbonhidrat ve %20-25'ini protein içermelidir [109-111].

Tedavi sonucunda hastaların %5-10 kadar ağırlık kaybı obezite komplikasyonlarının önlenmesi için önemlidir [113,114].

• Egzersiz

Obezite tedavisinde diğer bir basamağı fazla kalorilerin tüketimi oluşturur. Egzersizin, enerji tüketimini artırıcı, bazal metabolizma hızını artırıcı, iştahı azaltıcı etkileri vardır. Egzersiz ile yağ dokusu kaybı olmaktadır. Bunun sonucunda geri kilo alımının önlenmesi sağlanır. Çocuğun televizyon izleme, bilgisayar oynama gibi alışkanlıklarını kısıtlandırılıp aktif egzersiz yapması sağlanmalıdır. Bu egzersizler bisiklete binme, koşma, okul takımlarında

yer alma gibi orta dereceli olabilir [115]. Ancak günde 20-30 dakika düzenli yürüme bile kilo kontrolünü sağlayabilir [116,117].

Dünya sağlık örgütü 5 ile 17 yaş arasındaki çocuklara günde en az 60 dakika orta ağır egzersiz önermektedir. Fiziksel aktivite 60 dakikadan uzun tutulursa yararlı etkilerinden faydalanılabilir. Fiziksel olarak inaktif çocuk ve gençlerde aktivitelerin yavaş yavaş artırılması sağlanmalıdır [117].

Ayrıca egzersiz kan basıncı, serum kolesterolü, psikolojik durum, kardiyovasküler sistem üzerine de faydaları vardır. Yani egzersiz hem kilo verilmesinde, hem verilen kilonun geri alınımının önlenmesinde, hem de obezite nedeniyle ortaya çıkabilecek sorunların önlenmesinde etkilidir [113-117].

• İlaç Tedavisi

Çocuklarda obezite tedavisinin temel basamağı yaşam tarzının düzenlenmesi olmasına rağmen insülin rezistansı, hipertansiyon, dislipidemi, obstruktif uyku apnesi gibi ciddi obezite komplikasyonları varsa farmakoterapi önerilebilir [118,119].

Orlistat: Şu anda FDA tarafından 12 ile 16 yaş arasında kilo verdirici olarak kullanılmasına onay verilen tek ilaçtır. Vücut kitle indeksinde %0,5 ile 4,2 kg/m² azalma sağladığı gösterilmiştir [120-123]. Trigliseridlerin intestinal absorpsiyonunu %30'a kadar azaltmaktadır. Bu sebeple de en sık görülen yan etkisi gastrointestinal sistem üzerinedir. Kullanımı erişkindeki gibidir. Günde 3 defa 120 mg şeklinde alınır. İlacın yağda çözünen vitaminlerin atılımına etkisi sebebiyle ilacın alımından 2 saat öncesinde multivitamin kullanımı önerilir [124,125]. İştah üzerine etkisi yoktur.

Metformin: İnsülin direncinin olduğu tip 2 diabetes mellitusda ve polikistik over sendromunda kullanılır. Çocuklarda kullanımı 10 yaşın üstündedir. Ağırlık, vücut kitle indeksi ve bel çevresi üzerine etkisi vardır. Tedavi sonucunda açlık insülin seviyesinde düşme sağlar [126]. Periferik dokuda glukozun kullanımı ve insülinin etkisini artırır. Karn ağrısı, şişkinlik, bulantı, kramplar, ishal gibi gastrointestinal yan etkisi vardır. Günlük 850 mg kullanımı ile açlık insülin düzeyinde düşmenin yanı sıra lipit seviyesinde de olumlu sonuçlar alınır [127].

• Cerrahi Tedavi

Genel olarak vücut kitle indeksi 40 kg/m²'nin üstünde olan obezlerde eşlik eden diabetes mellitus, uyku apnesi, psödötümör serebri varsa, vücut kitle indeksi 50 kg/m² ve üzerinde olan obezlerde hipertansiyon, dislipidemi, gastro-özefageal reflü hastalığı varsa ve 6 aylık uğraşım sonunda kilo verilmemişse uygulanmaktadır. Çocuklarda bu konuda çok fazla deneyim yoktur [128,129].

Sonuç

Obezite teknolojik değişimlerle birlikte sıklığı çocuklarda ve erişkinlerde son zamanlarda artış gösteren, komplikasyonları oldukça ciddi olan, yaşam kalitesini düşüren bir hastalıktır. Eğer önlem alınmazsa sıklığının daha da çok artacağı düşünülmektedir. Obez çocukların hayatları hem obezitenin komplikasyonları, hem de psikolojik yönden kısıtlanmaktadır. Obezitenin önlenmesi veya sıklığının azalması açısından neden olan etmenlerin mutlaka araştırılması gerekir. Tedavi ve korunmada önemli basamağı çocuk için temel eğitim yeri olan ailenin eğitimi olmaktadır. Ailede kazanılan alışkanlıklar ömür boyu sürmektedir. Aileler ve çocuklar düzenli

ve doğru beslenme hakkında eğitilmeli, alınan kalorilerin harcanması için egzersiz yapılması sağlanmalı ve egzersiz için olanaklar oluşturulmalıdır. Obezite tedavisindeki amacımız da kilo vermeyi hedeflemek kadar doğru yaşam tarzının aile ve çocuğa öğretilip tekrar kilo almayı önlemek ve “geleceğimizi korumak” olmalıdır.

Kaynaklar

- Berberoğlu M. Adölesanlarda Obezite. STED 2008;63:79-80.
- Schwarz S. Obesity in children. <http://emedicine.medscape.com/article/985333-overview>. Update dec 4,2013 Erişim tarihi Aralık 2014.
- Munyaka PM, Khafipour E, Ghia JE. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications. *Front Pediatr*. 2014;2:1-9
- Strauss RS. Childhood obesity and self-esteem. *Pediatrics*. 2000;105:15.
- Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350:2362-74.
- de Onis M, Onyango A, Borghi E, Siyam A, Blöessner M, Lutter C; WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Worldwide implementation of the WHO Child Growth Standards. *Public Health Nutr* 2012;15:1603-10.
- Öztora S. (2005) İlköğretim Çağındaki Çocuklarda Obezite prevalansının Belirlenmesi ve risk faktörlerinin Araştırılması. Bakırköy Tıp Fakültesi Uzmanlık Tezi.
- Bağrıaçık N, Onat H, İhan B ve ark.. Obesity profile in Turkey. *International of Journal Diabetes Metabolism* 2009;17:5-8.
- Cole TJ, Freeman JV, Preece MA. Body mass index reference curves for the UK, 1990;73:25-9.
- Must A, Dallal GE, Dietz WH. Reference data for obesity: 85th and 95th percentiles of body mass index (wt/ht²) and triceps skinfold thickness. *Am J Clin Nutr* 1991;53:839-46.
- Ellis KJ, Shypailo RJ, Pratt JA, Pond WG. Accuracy of dual-energy x-ray absorptiometry for body-composition measurements in children. *Am J Clin Nutr* 1994;60:660-5.
- Rasmussen MH, Frystkyk J, Andersen T, et al The impact of obesity, fat distribution and energy restriction on Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1), IGF-binding protein-3, insulin and growth hormone metabolism 1994;43:315-9.
- Fowler PA, Fuller MF, Glasbey CA, et al Total and subcutaneous adipose tissue in women: The measurement of distribution and accurate prediction of quantity by using magnetic resonance imaging. *Am J Clin Nutr* 1991;54:18-25.
- Goulding A, Taylor RW, Gold E, Lewis-Bernard NJ. Regional bodyfat distribution in relation to pubertal stage : a dual energy X-ray absorptiometry study of New Zeland girls and young women. *Am J Clin Nutr* 1996;64:546-51.
- Alikaşifoğlu A, Yordam N. Obezitenin tanımı ve prevalansı. *Katkı pediatri dergisi* 2000;21:475-81
- Gürel S, İnan G. Çocukluk Çağı Obezitesi Tanı Yöntemleri, prevalansı ve Etiyolojisi. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2001;2:39-46
- Lohman TG. Skinfolts and body density and their relation to body fatness: A review. *Hum Biol* 1981;53:181-225.
- Sloan AW, Weir JB. Nomograms for prediction of body density and total body fat from skinfold measurements. *J Appl Physiol* 1970;28:221-2.
- Hatipoglu N, Mazicioglu MM, Kurtoglu S, Kendirci M. Neck circumference: an additional tool of screening overweight and obesity in childhood. *Eur J Pediatr* 2010;169:733-9.
- Taylor RW, Jones IE, Williams SM, Goulding A. Body fat percentages measured by dual-energy X-ray absorptiometry corresponding to recently recommended body mass index cutoffs for overweight and obesity in children and adolescents aged 3-18 y. *Am J Clin Nutr* 2002;76:1416-21.
- Guo X, Li Y, Sun G, Yang Y, Zheng L, Zhang X et al Prehypertension in children and adolescents: association with body weight and neck circumference. *Intern Med* 2012;51:23-7.
- Silva Magalhães EI, Rocha Sant'Ana LF, Priore SE, Castro Franceschini SD. Waist circumference, waist/height ratio, and neck circumference as parameters of central obesity assessment in children. *Rev Paul Pediatr* 2014;32:273-81.
- Soar C, Vasconcelos Fde A, Assis MA. Waist-hip ratio and waist circumference associated with body mass index in a study with schoolchildren. *Cad Saude Publica* 2004;20:1609-16.
- Damasceno MM, Fragoso LV, Lima AK, Lima AC, Viana PC. Correlation between body mass index and waist circumference in children. *Acta Paul Enferm* 2010;23:652-57.
- Ricardo GD, Gabriel CG, Corso AC. Anthropometric profile and abdominal adiposity of school children aged between 6 and 10 years in southern Brazil. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum* 2012;14:636-46.
- Mccarthy HD, Cole TJ, Fry T, Jebb SA, Prentice AM. Body fat reference curves for children. *Int J Obes (Lond)* 2006;30:598-602.
- Mushtaq MU, Gull S, Abdullah HM, Shahid U, Shad MA, Akram J. Waist circumference, waist-hip ratio and waist-height ratio percentiles and central obesity among Pakistani children aged five to twelve years. *BMC Pediatrics* 2011;11:105.
- Brannsether B, Roelants M, Bjerknes R, Júlíusson PB. Waist circumference and waist-to-height ratio in Norwegian children 4-18 years of age: reference values and cut-off levels. *Acta Paediatr* 2011;100:1576-82.
- Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, Flegal KM. The epidemiology of obesity. *Gastroenterology* 2007;132:2087-102.
- Styne DM. Childhood and adolescent obesity, prevalence and significance. *Pediatr Clin North Am* 2001;48:823-54.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2006. Available at: <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm>.
- Freedman DS, Serdula MK, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr* 1999;69:308-17.
- Ji CY, Sun JL, Chen TJ. Dynamic analysis on the prevalence of obesity and overweight school-age children and adolescents in recent 15 years in China (Abstract). *Zhonghua Liu Xing Bing Xue 2a Zhi* 2004;25:103-8.
- Inequalities in young People's Health, HBSC International Report from the 2005/2006 survey. WHO Regional Office for Europe, Denmark, 2008. <http://www.euro.who.int/eprise/main/WHO/informationSources/Publications/Catalogue/20080617-1>.
- World Health Organization (WHO). Global recommendations on physical activity for health. Geneva:WHO; 2010.
- Krassas GE, Tsamatis C, Baleki V, Constantinidis T, Ünlühizarçý K, Kurtođlu S, Keleptimur F, Balkan Group for the study of obesity. Prevalence of overweight and obesity among children and adolescents in Thessaloniki- Greece and Kayseri-Turkey. *Pediatr Endoc Rev* 2004;1:460-4.
- Altuncan H. Karaman ilinde 6-19 Yaş Grubu çocuklarda Obezite Prevalansı. *Tıp araştırmaları Dergisi* 2013;11:6-11.
- Uçar B, Kılıç Z, Güneş E, ve ark. Eskişehir okul çocuklarında obezite sıklığı ve obezitenin lipid ve lipoprotein profili üzerine olan etkisi. *XL. Milli Pediatri Kongresi Özet Kitabı*; 1996. p. 42.
- Semiz S, Özdemir ÖMA, Özdemir AS. Denizli Merkezinde 6-15 Yaş Grubu Çocuklarda Obezite Sıklığı. *Pamukkale Tıp Dergisi* 2008;1:1-4.
- Çoşkun Y, Bayraktaroğlu Z. Coronary risk factors in Turkish school children. *Acta Pediatr* 1997;86:187-91.
- Uçkun A, Teziç T, Sipahi T. Adölesanlarda obezite: 1620 okul çocuğunun tarama sonuçları. *XXXVII. Türk Pediatri Kongresi Özet Kitabı*; 2001. p. 212.
- Tütüncü İ, Kastamonu İl Merkezinde 13 İlköğretim Okulunda 5-15 Yaş Grubu Öğrencilerde Fazla Kiloluluk ve Obezite Prevalansı Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2014;5:141-51.
- Şimşek F, Ulukol B, Berberoğlu M, ve ark. Ankara'da Bir İlköğretim Okulu ve Lisede Obezite Sıklığı. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2005; 58:163-16.
- Fatih Önsüz MF, Zengin Z, Özkan M, Şahin H, Sibel Gedikođlu, Semra Erseven, Hızır Dişli, Hasan Bektaş Sakarya mj.2001;1:86-92.
- Stunkard A, Sorenson T, Haris C. 1986. An Adaption Study of Human Obesity. *N.Engl. J. Med*;314:193-8.
- Mühlig Y, Wabitsch M, Moss A, Hebebrand J. Weight loss in children and adolescents. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111:818-24.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-32.
- Clément K. Leptin and the genetics of obesity. *Acta Paediatr* 1999; Suppl 428:51-7.
- Hekimođlu A. Leptin ve Fizyopatolojik Olaylardaki Rolü. *Dicle Tıp Dergisi* 2006;4:259-67.
- Ratke J, Entschladen F, Niggemann B. Leptin stimulates the migration of coloncarcinoma cells by multiple signaling pathways. *Endocrine-related cancer* 2010;17:179-89.
- Danese A, Dove R, Belsky DW, et all. Leptin deficiency in maltreated children. *Transl Psychiatry* 2014;4:1-5.
- Friedman JM. The alphabet of weight control. *Nature* 1997;385:119-20.
- Sorensen TIA, Echwald SM, Holm JC: Leptin in obesity. *BMJ*1996;313:953-4.
- Milani D, Cerutti M, Pezzani L, Maffei P, Milan G, Esposito S. Syndromic obesity: clinical implications of a correct diagnosis. *Ital J Pediatr* 2014;2:40:33
- Marshall JD, Maffei P, Collin GB, Naggert JK: Alström syndrome: genetics and clinical overview. *Curr Genomics* 2011;12: 225-35.
- Zhu J, Cao Q, Zhang N, Zhao L. Prader-willi syndrome: A case report and a Chinese literature review. *Intractable Rare Dis Res* 2013;2:123-6.
- Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med* 2012;14:10-26.
- Butler MG. Prader-Willi syndrome: obesity due to genomic imprinting. *Curr Genomics* 2011;12:204-15.
- Goldstone AP, Holland AJ, Hauffa BP, Hokken-Koelega AC, Tauber M; speakers contributors at the Second Expert Meeting of the Comprehensive Care of Patients with PWS.Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4183-97.
- Aycan Z, Baş VN. Prader-Willi syndrome and growth hormone deficiency. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2014;6:62-7.
- Loche S, Carta L, Ibba A, Guzzetti C. Growth hormone treatment in non-growth hormone-deficient children. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2014;19:1-7.
- Cassidy SB, McCandless SE. Prader-Willi syndrome. In: Cassidy SB, Allanson JE (eds). *Management of Genetic Syndromes* (2nd ed). New Jersey: Wiley-Liss, 2005: 429-48.
- Uzun H, Ar K, Aktaş A ve ark: A case of Bardet Biedl Syndrome. *Düzce Tıp Fakültesi Derg* 2008;3:60-3.
- M'hamdi O, Ouertani I, Chaabouni-Bouhamed H. Update on the genetics of bardet-biedl syndrome. *Mol Syndromol* 2014;5:51-6.
- Iannello S, Bosco P, Cavaleri A, Camuto M, Milazzo P, Belfiore F: A review of the literature of Bardet-Biedl disease and report of three cases associated with metabolic syndrome and diagnosed after the age of fifty. *Obes Rev* 2002;3:123-35.
- Bjorntorp P. *International Textbook of Obesity Turckce*, 1.Baskı, And yayıncılık, İstanbul, 2002.
- Eckel RH. *Obesity: Mechanisms and Clinical Management* Lippincott Williams & Wilkins 2003.
- Stewart AL, Brook RH. Effects of being overweight. *Am J Publ Health* 1983;73:171-8.
- Whitaker R, Wright J, Pepe M, et al Predicting adult obesity from childhood and parent obesity. *N Engl J Med* 1997;337:869-73.
- Pears J, Jung RT, Gunn A. Long-term weight changes in treated hyperthyroid and hypothyroid patients. *Scott Med J* 1990;35:180-2.
- Hoogwerf BJ, Nuttall FQ. Long-term weight regulation in treated hyperthyroid and hypothyroid subjects. *Am J Med* 1984;76:963-70.
- Brennan BMD, Rahim A, Blum WF, etal. Hyperleptinaemia in young adults followingcranial irradiation in childhood: growth hormone deficiency or leptin insensitivity? *Clin Endocrinol* 1999;50:163-9.

73. Sencer E. Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları, 1.Baskı, Nobel Tıp kitabevleri, İstanbul, 2001.
74. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, Griffin NW, Lombard V, Henrissat B, Bain JR. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* 2013;341:1241-214.
75. Arslan N. Obesity, fatty liver disease and intestinal microbiota. *World J Gastroenterol.* 2014;20:16452-63.
76. Yıldırım AE, Altun R. Güncel Gastroenteroloji.18/1 <http://guncel.tgv.org.tr/journal/48/pdf/100169.pdf>
77. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, et al Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* 2012;489:220-30.
78. Suau A, Bonnet R, Sutren M, et al Direct analysis of genes encoding 16S rRNA from complex communities reveals many novel molecular species within the human gut. *Appl Environ Microbiol* 1999;65:4799-807.
79. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell.* 2006;124:837-48.
80. Angelakis E, Armougom F, Million M, Raoult D. The relationship between gut microbiota and weight gain in humans. *Future Microbiol* 2012;7:91-109.
81. Sweeney TE, Morton JM. The human gut microbiome: a review of the effect of obesity and surgically induced weight loss. *JAMA Surg* 2013;148: 563-9.
82. Verdum FJ, Fuentes S, de Jonge C, et al Human intestinal microbiota composition is associated with local and systemic inflammation in obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21.
83. Bervoets L, Van Hoorenbeeck K, Kortleven I et al Differences in gut microbiota composition between obese and lean children: a cross-sectional study. *Gut Pathog* 2013;5:10.
84. Xu P, Li M, Zhang J, Zhang T. Correlation of intestinal microbiota with overweight and obesity in Kazakh school children. *BMC Microbiol* 2012;12: 283.
85. Santacruz A, Marcos A, Wärnberg J et al Interplay between weight loss and gut microbiota composition in overweight adolescents. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:1906-15.
86. Abdallah Ismail N, Ragab SH, Abd Elbaky A et al Alhosary Y, Fekry D. Frequency of Firmicutes and Bacteroidetes in gut microbiota in obese and normal weight Egyptian children and adults. *Arch Med Sci* 2011;7:501-07.
87. Cani PD, Amar J, Iglesias MA et al Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;56:1761-72.
88. Delzenne NM, Cani PD. Interaction between obesity and the gut microbiota: relevance in nutrition. *Annu Rev Nutr* 2011;31:15-31.
89. DiBaise JK, Zhang H, Crowell MD, et al Gut microbiota and its possible relationship with obesity. *Mayo Clin Proc* 2008;83:460-9.
90. Nadal I, Santacruz A, Marcos A, et al Shifts in clostridia, bacteroides and immunoglobulincoating fecal bacteria associated with weight loss in obese adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2009;33:758-67.
91. Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, et al Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am J Clin Nutr* 2011;94:58-65.
92. Mackowiak PA. The normal microbial flora. *N Engl J Med* 1982;307:83-93.
93. Generation M². Media in the lives of 8-to 18-year olds. The Kaiser Family Foundation. [Last accessed on 2014 Jan 22]. Available from:<http://www.kff.org/entmedia/mh012010pkg.cfm> .
94. Kar SS, Dube R, Kar SS. Childhood obesity-an insight into preventive strategies. *Avicenna J Med.* 2014;4:88-93.
95. Livingstone MBE. Epidemiology of childhood obesity in Europe. *Europe J Pediatrics* 2000;159:14-34.
96. Whitaker RC, Dietz WH. Role of the prenatal environment in the development of obesity. *J Pediatr* 1998;132:768-76.
97. Strauss RS. Effects of the intrauterine environment on childhood growth. *BrMedBull* 1997;53:81-95.
98. Maggio AB, Martin XE, Saunders Gasser C, Gal-Duding C, Beghetti M, Farpour-Lambert NJ, Chamay-Weber C. Medical and non-medical complications among children and adolescents with excessive body weight. *BMC Pediatr.* 2014 Sep 14;14:232.
99. Day, C.P. Non-alcoholic fatty liver disease: A massive problem. *Clin. Med* 2011;11:176-8.
100. Vajro P, Lenta, S, Socha P et al Diagnosis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: Position Paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr* 2012;54:700-13.
101. Schwimmer, J.B.; Deutsch, R.; Kahen, T.; Lavine, J.E.; Stanley, C.; Behling, C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006;118:1388-93.
102. Saadeh, S, Younossi ZM, Remer EM et al Gramlich, The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123: 745-50.
103. Yang M, Gong S, Ye SQ, et al Non-alcoholic fatty liver disease in children: focus on nutritional interventions. *Nutrients.* 2014 Oct 28;6:4691-705.
104. Fitch A, Fox C, Bauerly K et al . Institute for Clinical Systems Improvement. Prevention and Management of Obesity for Children and Adolescents. Published July 2013. available. https://www.icsi.org/_asset/tn5cd5/ObesityChildhood.pdf.
105. Baltacı G. Obezite tedavisinde egzersizin yeri, 1.Ulusal Adolesan Sağlığı Kongresi, 28 Kasım-01 Aralık 2006 Kongre Kitabı, s.131-133, Ankara, 2006.
106. Sothorn MS, Udall JN, Suskind, RM et al Weight loss and growth velocity in obese children after very low calorie diet, exercise, and behavior modification. *Acta Paediatr* 2000;89:1036-43.
107. Atalay A, Kutsal YG. Pediatrik obezite ve egzersiz. *Katkı Pediatri Dergisi,* 2000;21:537-48.
108. Hillsdon M, Thorogood M, Anstiss T, Morris J. Randomised controlled trials of physical activity promotion: a review. *Journal of Epidemiology and Community Health* 1995;49:448-53.
109. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004;19:328.
110. Swiglo BA, Murad MH, Schünemann HJ, Kunz R, Vigersky RA, Guyatt GH, Montori VM. A case for clarity, consistency, and helpfulness: state of the art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Mar;93:666-73. doi: 10.1210/jc.2007-1907. Epub 2008 Jan 2.
111. Trowbridge FL, Sofka D, Holt K, Barlow SE. Management of child and adolescent obesity: study design and practitioner characteristics. *Pediatrics.* 2002;110:205-09.
112. Sondike SB, Copperman N, Jacobson MS. Effects of a low-carbohydrate diet on weight loss and cardiovascular risk factor in overweight adolescents. *J Pediatr* 2003;142:253-8.
113. Köksal G, Gökmen H. Çocuklar hastalıklarında beslenme tedavisi. Hatipoğlu Yayınevi, Ankara 2000.
114. Türkiye Obezite (Şişmanlık) ile Mücadele ve Kontrol Programı (2010-2014). T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Ankara. 2010.
115. Robinson TN. Reducing children's television viewing to prevent obesity: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1999;282:1561-7.
116. Kelishadi R1, Azizi-Soleiman F. Controlling childhood obesity: A systematic review on strategies and challenges. *J Res Med Sci* 2014 Oct;19:993-1008.
117. http://beslenme.gov.tr/content/files/home/obesity_prevention_and_control_program_of_turkey_2010_2014.pdf erişim tarihi Aralık 2014.
118. Barlow SE. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics* 2007;120:164-92.
119. Yanovski JA. Intensive therapies for pediatric obesity. *Pediatr Clin North Am* 2001;48:1041-53.
120. Sherafat-Kazemzadeh R, Yanovski SZ, Yanovski JA. Pharmacotherapy for childhood obesity: present and future prospects. *Int J Obes (Lond)* 2013;37:1-15.
121. CDER Division of Metabolic and Endocrine Drug Products (HFD-510). Clinical review for NDA 20-766/S018. Rockville, MD: Food and Drug Administration; 2003. Available from: www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/ucm163350.pdf. Accessed 2011 Jan 18.
122. Maahs D, de Serna DG, Kolotkin RL, Ralston S, Sandate J, Qualls C, et al Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of orlistat for weight loss in adolescents. *Endocr Pract* 2006;12:18-28.
123. McDuffie JR, Calis KA, Uwaifo GI, Sebring NG, Fallon EM, Frazer TE, et al Efficacy of orlistat as an adjunct to behavioral treatment in overweight African American and Caucasian adolescents with obesity-related co-morbid conditions. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17:307-19.
124. Dunican KC, Desilets AR, Montalbano JK. Pharmacotherapeutic options for overweight adolescents. *Ann Pharmacother* 2007;41:1445-55. Epub 2007 Jul 24.
125. Freemark M. Pharmacotherapy of childhood obesity: an evidence-based, conceptual approach. *Diabetes Care* 2007;30:395-402.
126. Srinivasan S, Ambler GR, Baur LA, Garnett SP, Tepsa M, Yap F, et al Randomized, controlled trial of metformin for obesity and insulin resistance in children and adolescents: improvement in body composition and fasting insulin. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2074-80.
127. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2526-39.
128. Inge TH, Krebs N, Garcia V, et al Bariatric surgery for severely overweight adolescents: concerns and recommendations. *Pediatrics* 2004;114:217-23.
129. Wittgrove AC, Buchwald H, Sugerman H, et al; American Society for Bariatric Surgery. Surgery for severely obese adolescents: further insight from the American Society for Bariatric Surgery. *Pediatrics* 2004;114:253-4.

■ Case Report

Gebelik sırasında tanısı koyulan primer hepatik siroz: olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi

Primary liver cirrhosis diagnosed during pregnancy: a case report and literature review

Abdullah GÖYMEN¹, Yılmaz BİLGİÇ², Yavuz ŞİMŞEK^{3a}

¹Sanko Üniversitesi Tıp fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, ²İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji AD,

³Özel YS Kadın Doğum Kliniği Kırıkkale - TÜRKİYE

ÖZET

Karaciğer sirozu olan kadınlarda fertilitate olumsuz etkilenir ve nadiren gebelik elde edilebilir. Öte yandan karaciğer hastalıklarının tedavisindeki güncel gelişmelerin sonucu olarak, bu hastalarda yaşam beklentisi ve fertilitate imkanı artmıştır. Böylelikle günümüzde sirozlu gebe kadınlarla daha fazla karşılaşmaktadır. Günümüzde sirozlu gebelerin takibi ve yönetimi ile ilgili belirlenmiş standart yaklaşımlar bulunmamaktadır. Bu hastalarda obstetrik, perinatal, metabolik ve cerrahi riskler artmakta; sonuçta maternal ve fetal mortalite oranları yükselmektedir. Bu yazıda kliniğimizde altı haftalık gebelik saptanan ve viral etiyolojiye bağlı siroz tanısı koyulan bir hastanın takibi ve yönetimi sunularak konu literatür bilgileri eşliğinde tartışıldı.

Anahtar Kelimeler: Siroz, Hepatit B enfeksiyonu, gebelik, tedavi

ABSTRACT

Liver cirrhosis influences negatively fertility of women and pregnancies are rarely achieved. However, in these cases life expectancy and fertility chance have been increased due to the consequences of current achievements in the treatment of chronic liver diseases. Thus, currently, pregnant women with cirrhosis are more frequently encountered. Nowadays, standardized guidelines regarding to the follow-up and management of pregnant women with cirrhosis have not been established. Obstetrical, perinatal, metabolic and surgical risks of these cases are increased; in this manner maternal and fetal mortality rates are increased. In the current report, the management and follow-up of a pregnant woman at six weeks of gestation with the diagnosis of cirrhosis due to viral etiology were presented and the topic was discussed along with the literature review.

Key Words: Cirrhosis, Hepatitis B infection, pregnancy, treatment

Giriş

Yaygın fibrozis ve rejeneratif nodüllerle karakterize olan siroz, karaciğer parankim hastalıklarının son aşamasıdır. Reprodüktif çağıdaki kadınlarda siroz prevalansı 0,45/1000 olarak bildirilmiştir [1]. Gebeliği komplike eden sirozun nadiren görülmesinin temel sebebi, sirozun reprodüktif dönemin bittiği yaşlarda gözükmesi ve siroza bağlı metabolik anormalliklerin anovulasyon ve infertiliteye neden olmasıdır [2]. Bu nedenle sirozun gebelikteki gerçek insidansı tam olarak

bilinmemektedir. Toplumda genel olarak sirozun en sık nedeni kronik alkol kullanımı iken; gebelerde en sık alta yatan etiyolojik neden Hepatit B ve Hepatit C virus enfeksiyonlarına sekonder postenfeksiyöz sirozdur [1]. Bu hastalarda sarılık, ödem, koagulopati, metabolik anormallikler, portal hipertansiyon ve splenomegali yaygın görülen klinik bulgulardır. Semptomatik sirozu olan kadınlar genellikle infertilidir. Hepatosit hasarı sonucu östrojen metabolizmasının bozulması, kronik hiperöstrojenemiye ve anovulasyona neden olarak bu hastalarda

fertilitateyi olumsuz etkiler [2]. Gebelik sırasında ise hepatik yetmezlik, varis kanamaları, hepatik ensefalopati, splenik ven rüptürü, spontan abortus, preterm doğum, fetal gelişme geriliği, maternal ve fetal ölüm gibi ciddi komplikasyonların riskleri artar [1,3]. Özellikle özofageal varis ve ciddi portal hipertansiyon eşlik eden olgularda prognozun daha kötü seyrettiği bildirilmektedir [3,4]. Bu nedenle sirozlu hastalarda gebelik takibi, komplikasyonların erken tanınması ve yönetimi önem arz etmektedir. Bu yazıda gebeliği sırasında siroz tanısı koyulan Hepatit B taşıyıcısı bir hastanın yönetimi sunularak konu literatür bilgileri eşliğinde tartışıldı.

Olgu

26 yaşında, G1 P0 olan hasta adet gecikmesi ve sol üst kadranda ağrı yakınmalarıyla polikliniğimize başvurdu. Hastanın kan basıncı 130/80 mmHg; nabızı 92 atım/dk ve vücut sıcaklığı 36.5 °C saptandı. Fizik muayenede herhangi bir anormal bulgu saptanmadı. Yapılan transvajinal ultrasonografide 6 haftalık tek, canlı intrauterin gebelik saptandı. Hastanın öyküsünde Hepatit B taşıyıcılığı mevcuttu. Hastanın batin ultrasonografisinde dalak boyutları artmış olarak 17x10 cm; splenik ven çapı 12 mm ölçüldü ve dalak hilusunda çok sayıda venöz kollateral yapı saptandı. Ek olarak hastada splenorenal şant saptandı. Kronik karaciğer parankim hastalığı ön tanısı ile hastaya özofagogastroduodenoskopi yapıldı ve özofagus 1/3 distalinde kolonlar halinde Grade 1 varisler saptandı. Hastanın hemogramında hemoglobin ve beyaz küre sayımı normal ancak trombosit sayısı 59x10³/ml saptandı (150-400x10³). Periferik yaymada trombositopeni doğrulandı ve mevcut trombositopeninin splenomegaliye bağlı geliştiği tespit edildi. Koagülasyon testlerinde protrombin zamanı 18,3 sn (11-14,5); INR 1,5 (0,8-1,2); aktive parsiyel tromboplastin zamanı 32,9 sn (26-40) olarak belirlendi. Biyokimyasal testlerden direk bilirübin 0,53 mg/dl (0-0,5) ; total bilirübin 2,97 mg/dl (0,2-1,2) saptandı, diğer biyokimya değerlerinde anlamlı değişiklik yoktu. Serolojik testlerden HbsAg, anti-Hbe, total anti-Hbc pozitif; anti-Hbs, delta antijeni ve antikoru negatif idi.

Mevcut bulgularla hasta Hepatit B enfeksiyonu sonucu kompanse siroz olarak kabul edildi. Gastroenteroloji konsültasyonu sonucunda karaciğer biyopsisi yapılmasına gerek görülmedi. Hasta ve eşine yapılan danışmanlıkta, gebeliği sırasında özofagus varis kanaması, dekompanse siroz gelişimi, preterm doğum, intrauterin gelişme geriliği, maternal ve fetal ölüm gibi potansiyel komplikasyonların gelişebileceği bilgisi verildi ve aydınlatılmış onamı alındı. Aile bilgilendirme sonrasında gebeliği istemediğini bildirdi. Dilatasyon ve küretaj ile gebelik sonlandırıldı. Tahliye sonrası erken dönemde herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Siroz nedeniyle hastaya günlük 245 mg oral tenofovir disoproksil (Viread, Gilead Sciencis©, Foster City, Canada) tedavisi başlanarak takibe alındı [4].

Tartışma

Sirozlu kadınlarda karaciğer parankimindeki hasarın şiddeti bu olgularda ortaya çıkabilecek obstetrik ve perinatal komplikasyonların en önemli belirleyicisidir [4]. Bu hastalarda mortalite %10-18 arasında bildirilmektedir ve en önemli ölüm nedenleri sırasıyla özofagus varis kanaması ve hepatik yetmezlik gelişimidir [5,6]. Cheng ve ark.'nın çeşitli etiyolojilere sekonder siroz gelişmiş 117 gebeyi içeren serilerinde hastaların %44,4'ünde gebelik sırasında karaciğer fonksiyonlarında bozulma; %21,3'ünde hematemez geliştiği bildirilmiştir [7]. Gebelik sırasında hem ilk defa özofagus varis gelişimi; hem de var olan özofagus varislerinden

kanama riskleri artmaktadır. Bu artış gebelikte %50 oranında yükselen intravasküler volüm ile ve büyüyen uterusun vena kava inferior'a basısı ile ilişkilidir [1]. Tan ve ark. varis kanamalarının %62'sinin volüm artışının en belirgin olduğu 20-26. Haftalar arasında gerçekleştiğini bildirmiştir [6]. Sunduğumuz olgudaki gibi sirozlu ve özofagus varisli gebelerin takibinde özellikle 2. trimester kanamalarına karşı hazırlıklı olmak takipte son derece önemli yer tutmaktadır. Kanamaların tedavisinde endoskopik band ligasyonu en etkin ve en sık kullanılan yöntemdir. Akıld tutulması gereken bir diğer nokta portal vendeki staz ve gebeliğin prokoagulan etkileri nedeniyle bu olgularda bir diğer mortalite ile ilişkili tablo olan portal ven trombozu sıklığının da artmış olmasıdır [3-6]. Sunduğumuz hastada bu bilgiler ışığında yapılan danışmanlık sonucunda hasta tıbbi tahliye yönünde görüş bildirdi. Bu nedenle sirozlu gebelerde ilk vizitte uygun danışmanlık ile hastanın doğru bilgilendirilmesi olumsuz sonuçlardan kaçınmak için en etkili önlem olabilir. Sirozlu gebelerde spontan abortus, preterm doğum, postpartum kanama ve perinatal ölüm riskleri anlamlı oranda artar [1,3,6]. MacDorman ve ark.'nın derlemesinde sirozlu anne bebeklerinde perinatal ölüm riski %18 olarak bildirilmektedir ve en önemli ölüm nedeni prematür doğumlardır [8].

Siroz tanısı için sunduğumuz olguda klinik, laboratuvar ve ultrasonografik bulgular yeterli kabul edilmiştir. Her ne kadar siroz tanısında karaciğer biyopsisi altın standart olsa da, günümüzde mevcut bulgular siroz tanısını desteklediğinde biyopsi yapılmayabileceği bildirilmektedir (9). Bu olgularda ayırıcı tanıda alkolik siroz, Hepatit C enfeksiyonu, Wilson Hastalığı, parenteral nutrisyon, abetalipoproteinemi, Reye Sendromu ve akut gelişen olgularda gebeliğin akut yağlı karaciğeri akıld tutulmalıdır [3,4].

Sonuç olarak, kronik karaciğer hastalıklarının tedavisindeki gelişmeler sayesinde günümüzde sirozlu gebe ile karşılaşma ihtimali artmaktadır. Viral etiyolojiye bağlı sirozlu kadınların takibi ve yönetimi ile ilgili literatür bilgilerimiz sınırlıdır ancak bu hastalarda metabolik, obstetrik ve perinatal morbidite ve mortalite riskinin anlamlı olarak arttığı bilinmelidir. Komplikasyonlara zamanında müdahale edilebilir için sirozlu gebelerin takibinin gastroenteroloji, genel cerrahi, perinatoloji ve pediatri uzmanlarının katıldığı multidisipliner bir ekiple yapılması yaşamsal önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Günşar F. Gebelik ve Portal Hipertansiyon. Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics 2008;1:85-8.
2. Douglas NC, Shah M, Sauer MV. Fertility and reproductive disorders in female solid organ transplant recipients. Semin Perinatol 2007;31:332-8.
3. Yazgan Y, Öncü K. Karaciğer Sirozu ve Gebelik. Güncel Gastroenteroloji. 2012;1644-9.
4. Tiribelli C, Rigato I: Liver cirrhosis and pregnancy. Ann Hepatol 2006, 5:201.
5. Garcia-Tsao G: Portal hypertension. Curr Opin Gastroenterol 2006,22:254-62.
6. Tan J, Surti B, Saab S. Pregnancy and cirrhosis. Liver Transpl 2008;14:1081-91.
7. Cheng YS. Pregnancy in liver cirrhosis and/or portal hypertension. Am J Obs Gynecol 1977, 128:812-22.
8. MacDorman MF, Hoyert DL, Martin JA, Munson ML, Hamilton BE. Fetal and perinatal mortality, 2003. Natl Vital Stat Rep 2007;55:1-18.
9. Boursier J, Vergnion J, Sawadogo A, et al The combination of a blood test and Fibroscan improves the non-invasive diagnosis of liver fibrosis. Liver Int 2009;29:1507.

Sorumlu Yazar*: Doç. Dr. Yavuz ŞİMŞEK

Özel YS Kadın Doğum Kliniği / Kırıkkale - TÜRKİYE

Tel: 0 (318) 233 03 03

E-mail: dryavuzsimsek@gmail.com

Submitted: 21.01.2015 Accepted: 26.03.2015

■ Case Report

Deri lezyonlu enfektif endokardit olgusu

An infective endocarditis case with skin lesions

Kenan ÇADIRCI^{1a}, Belma SEVİM¹, Derya DAL²

¹Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Erzurum, ²Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Erzurum - TÜRKİYE

ÖZET

İnfektif endokardit, kalbin endotelial yüzeylerinin mikrobiyal enfeksiyonudur. Nadir fakat ciddi bir hastalıktır ve yüksek mortalite ve morbidite riski taşır. İnfektif endokardit'in klinik belirti ve bulguları oldukça zengin ve değişkendir. Yüksek ateş, yeni başlayan veya özellik değiştiren kardiyak üfürüm, splenomegali, immün kompleks vaskülitine bağlı gelişen osler nodülleri, Janeway lezyonları ve göz dibi incelemesinde Roth spot görülebilir. Antibiyotik tedavisi hızlıca başlanılmalı ve cerrahi tedavi gerekliliği açısından yakın takip edilmelidir. Bu yazıda deri bulguları ve yüksek ateş ile kliniğimize başvuran ve aort kapak vejetasyonu tespit edilerek enfektif endokardit tanısı konulan ve başarılı aort kapak replasmanı ile kliniği tamamen düzelen bir bayan hasta sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: İnfektif endokardit, aort kapak replasmanı, deri lezyonu

ABSTRACT

Infective endocarditis is the microbial infection of the endothelial surface of the heart. It is a rare but serious disease and carries a high risk of mortality and morbidity. The clinical findings and symptoms of infective endocarditis are various. High body temperature, sudden and variable cardiac murmur, splenomegaly, Osler nodules by immunocomplex vasculitis, Janeway lesions, Roth spots at funduscopy may be seen. Antibiotic therapy should be initiated quickly, and should be followed closely in terms of need for surgery. In this case report a female patient who had applied to our clinic with skin lesions, high body temperature and aortic valve vegetation diagnosed as infective endocarditis and later healed by successful aortic valve replacement is presented.

Key Words: Infective endocarditis, aortic valve replacement, skin lesion

İnfektif endokardit (İE), çoğunlukla daha önceden bir kardiyak anomaliye sahip kişilerde, septal defekt veya korda tendinealar üzerinde, kalbin bir odacığını veya kapağını döşeyen endokardiyumun; bakteri, virüs, mantar, mikobakteri veya riketsiyal bir enfeksiyonun sonucu gelişen bir inflamatuvar süreci olarak tanımlanmaktadır [1].

Olgu Sunumu

43 yaşında bayan hasta el ve ayak parmaklarında yeni oluşan kırmızı-mor renkli deri lezyonları ve tırnaklarında kanama tarzında renk değişikliği şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Önceden tip 2 diabetes mellitus dışında bir hastalığı yokken, yaklaşık olarak bir ay önce diş çekimi yapılan ve son 15 günden beri şikayetleri başlayan hastanın, aynı zamandan beri nefes darlığı ve yüksek ateş şikayeti de olmuş. Yapılan fizik muayenesinde tansiyon arteriel:100/60 mmHg (brakial), nabız:108/dk (radial, ritmik), ateş: 38,2 °C (aksiler) olarak bulundu. Diğer sistem muayenelerinde dalak 3 cm ve karaciğer 5 cm kadar palpabl, dinlemekle sol akciğer alt zonda solunum sesleri azalmış, dinlemekle kalp ritmik taşikardik, her odakta duyulabilen 3/6 sistolik üfürüm mevcut ve ayrıca ekstremitelerinde sağ el 5. parmak (Resim 1) ve sol el 4. parmak tırnak altında splinter hemoraji, yine sağ el 5. ve 1. parmakta (Resim 2) yumuşak dokuda ağrılı intradermal hemarajik lezyon, sol ayak baş parmak yumuşak dokuda ağrılı intradermal lezyon (Resim 3), sol ayak tabanına yakın alanda ağrısız eritemli alan (Resim 4) tespit edildi. Hastanın kliniğimize geliş tetkiklerinde glukoz: 274 mg/dl, üre: 68 mg/dl, kreatinin 1,7 mg/dl, AST:81 U/L (4-37), ALT: 66 U/L (0-42), Na:133 mmol/L, K:3,5 mmol/L, lökosit: 20.100, hgb: 14,9 gr/dl, plt:135.000, periferik yaymasında %5 parçalı, %11 lenfosit, %2 eozinofil, %1 monosit ve %1 atipik lenfosit, plt (++) , eritrosit morfolojisi ise normokrom normositer olarak yorumlandı. Ayrıca bakılan CRP: 46,6 mg/dl (0-1) ve eritrosit sedimentasyon hızı: 79 mm/saat olarak bulundu. Hastanın sorgulanmasında diabetes mellitus tanısı olduğu ve oral diabetik kullandığı ve bilinen başka sistemik hastalığı olmadığı, fakat yaklaşık olarak 1 yıl önce Kardiyoloji kliniği tarafından yapılan ekokardiyografisinde fibrotik yapıda aort ve mitral kapak tespit edildiği ve kontrollere çağrıldığı öğrenildi. Hastanın bakılan tetkiklerinde trombositopenisi ve CRP yüksekliği olması, yapılan fizik muayenesinde üst ve alt ekstremitelerinde tespit edilen dermatolojik bulguların mevcudiyeti, splenomegali tespit edilmesi ve yaklaşık olarak son bir haftadan beri bir sağlık kuruluşu tarafından yüksek ateş şikayeti nedeni ile verilen oral antibiyotiğe rağmen yüksek seyreden ateş şikayeti de olması üzerine hastada enfektif endokardit olabileceği düşünüldü. Bu sebeple hasta Enfeksiyon Hastalıkları kliniğine danışıldı. Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği; ard arda kan kültürleri gönderilerek, kendileri tarafından önerilen antibiyotik tedavisinin başlanılmasını istedi. Kardiyoloji tarafından ekokardiyografisi yapılan hastada aort kapakta hareketli kitle, orta-ileri aort yetmezliği tespit edildi. Bunun üzerine hastaya transözafageal ekokardiyografi yapılarak aort kapak ventriküler ön yüzünde 1,7x0,8 cm boyutlu vejetasyon tespit edildi (Resim 5). Hastanın kliniğimize yatışında ve takiplerimizde alınan ard arda 3 kan kültüründe Metisiline duyarlı stafilokokkus aureus (MSSA) üretildi. Antibiyotik tedavisi olarak ceftriaxone sodium 1 gr 2x1 ve gentamycin sulfat 80 mg 3x1 olarak uygulandı. Hastanın yapılan göz dibi incelemesinde Roth spot tespit edilemedi (Resim 6). Takiplerimizde an-

tibiyotik tedavisine rağmen yüksek ateşleri gerilemedi ve yapılan kontrol ekokardiyografisinde vejetasyonu küçülmemeyen hasta kalp damar cerrahisi kliniği ile görüşülerek, hastaya aynı klinik tarafından başarılı aort kapak replasmanı yapıldı.



Resim 1: Sağ el 5. parmakta Splinter hemoraji.



Resim 2: Sağ el 1. parmakta Osler nodülü.



Resim 3: Sağ ayak 1. parmakta Osler nodülleri.



Resim 4: Sol ayak tabanına yakın alanda Janeway lezyonu.



Resim 5: TEE' de aort kapak üzerinde 1,7x0,8 cm boyutlu vejetasyon.



Resim 6: Normal göz dibi bulguları.

Tartışma

İnfektif endokardit, çoğunlukla daha önceden bir kardiyak anomaliye sahip kişilerde, septal defekt veya korda tendinealar üzerinde, kalbin bir odacığının veya kapağını döşeyen endokardiyumun; bakteri, virüs, mantar, mikobakteri veya riketsiyal bir enfeksiyonun sonucu gelişen bir inflamatuvar süreci olarak tanımlanmaktadır [1].

İnfektif endokardit uygun tanı ve tedaviye rağmen, yüksek morbidite ve %9-30 gibi bir mortalite oranına sahip ciddi bir hastalıktır [2]. Tedavisi zor ve komplikasyonları potansiyel olarak yıkıcıdır. Ciddi bir hastalık olmasına rağmen neyse ki nadir görülen bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde yıllık tahmini prevalansı 100.000 de 5 kişidir. Akut hastane mortalitesi %15 civarındadır [3]. Hızlı tanı, etkili tedavi ve komplikasyonların çabuk tanınması hasta sonucunun iyi olması açısından kaçınılmazdır [4]. En sık başvuru şekli yavaş gidiş gösteren ateş, halsizlik, yorgunluk, atralji, miyalji, kilo kaybı ve terleme gibi nonspesifik bulgular olsa da kalp yetersizliği, üfürümde değişiklik, artrit, splenomegali ve immün yanıt-embolik fenomenlere bağlı nörolojik bulgular, peteşi, Osler nodülleri, Janeway lezyonları, Roth lekesi de görülebilir [5].

Hastaların üçte ikisinde yakın tarihte diş çekirme, dolgu yaptırmaya gibi dişle ilgili veya tonsillektomi gibi cerrahi girişim öyküsü bulunmaktadır [6]. Bizim hastamızın da yaklaşık olarak 1 ay önce diş çekimi yaptırmış olduğu öğrenildi.

İnfektif endokardit tanısı için kullanılmakta olan Duke kriterleri 1994 yılında Durack ve ark. tarafından tanımlanmıştır [7]. Duke kriterlerinde, majör kriter olarak kan kültür pozitifliği ve ekokardiyografi bulguları ve minör kriter olarak da predispoze kalp hastalığı ve intravenöz ilaç kullanımı varlığı, yüksek ateş, vasküler fenomen varlığı (majör arteriel emboli, septik pulmoner infarkt vs.), immünolojik fenomen (glomeruonefrit, Osler nodulu, Janeway lezyonu) ve majör kriterlere uymayan pozitif kan kültürü varlığı gibi kriterler mevcuttur. Bizim hastamızın tanısında da Duke kriterleri kullanıldı. Hastamızın ard arda alınan 3 kan kültüründe de MSSA üremiş olması ayrıca yapılan transözafageal ekokardiyografisinde vejetasyon tespit edilmiş olması sebebiyle 2 majör kriteri ayrıca yüksek ateş, Osler nodülü, Janeway lezyonu varlığı ve predispoze kalp hastalığının olması ile de minör kriterleri de karşılamaktaydı.

Stafilokokkus aureus, infeksiyöz endokardit vakalarının önde gelen nedenidir ve zamanla daha iyi tanı koyma ve tedavi etme imkanlarının gelişmiş olmasına rağmen mortalite yüksek kalmıştır. Fernandez Guerrero ve ark. [8] tarafından yapılan bir çalışmada stafilokok aureus'a bağlı meydana gelen infeksiyöz endokardit vakalarının retrospektif incelendiği bir çalışmada sol taraf endokarditinde mitral kapak, aort kapağından daha sık bir tutulum göstermiştir (sırasıyla %61 ve %30). Bizim hastamız da ise aort kapak tutulumu gösterilmiştir.

Küçükateş ve ark. [9] tarafından ülkemizde yapılan, infeksiyöz endokardit tanısı konulan 22 hastayı içeren bir çalışmada, kan kültür pozitifliği %50 vakada (n=11) tespit edilmiş olup stafilokok (n=4) %36,6 ile en sık tespit edilen mikroorganizma olmuştur.

Yine Elbey ve ark. [10] tarafından; 13 merkezli ve 248 hastayı içeren bir çalışmada infeksiyöz endokarditli hastalardan en sık izole edilen bakterinin S. Aureus olduğu, konjestif kalp yetmezliğinin en yaygın görülen komplikasyon olduğu bildirilmiştir. Bizim hastamızında ard arda alınan üç kan kültüründe de MSSA (Meticillin sensitif Staf. Aureus) izole edildi.

MSSA'nın sorumlu olduğu toplumdan kazanılmış infeksiyöz endokardit vakalarında, mevcut etkenin penisiline dirençli ama metisiline duyarlı olması nedeni ile başlanacak tedavinin penisilinaze dirençli penisilin (oksasilin

ve muadilleri) olması önerilmektedir [11]. Biz hastamızın tedavisinde oksasilin'in ülkemizde bulunmaması nedeni ile seftriksone ve gentamisin tedavisi kullandık.

İE'in bazı klinik şekillerin ve komplikasyonlarının geliştiği vakalarda tek başına medikal tedavinin mortalitesi kabul edilemeyecek kadar yüksektir. Bu vakalarda cerrahi girişim ile prognozun düzeltilmesi mümkündür. En sık cerrahi endikasyon oluşturan klinik tabloların başında İE seyri sırasında kapak disfonksiyonuna bağlı gelişen konjestif kalp yetmezliği gelmektedir. İE komplikasyonları arasında konjestif kalp yetmezliği gelişmesi, prognoz üzerine en önemli etkiye sahip olan komplikasyondur. Nativ kapak İE' de; aort kapak infeksiyonunda (%29), mitral (%20) veya triküspit kapak (%8) infeksiyonlarına göre daha sıklıkla konjestif kalp yetmezliği gelişir [4].

Yine uygun antibiyotik tedavisine rağmen kliniğin ve ateşin düzelmemesi ve çok geniş izole vejetasyon (>15 mm) olan vakalarda da cerrahi girişim önerilmektedir [11].

Bizim hastamızda da aort kapakta 17 mm çapında vejetasyon tespit edilmiş olması ve antibiyotik tedavisine rağmen vejetasyonun küçülmemiş olması ile beraber ateşlerini gerilememiş olması nedeni ile operasyon yapılması kararı alındı. Hastanın aort kapak replasmanı sonrası kliniğinde düzelme tespit edildi.

Sonuç olarak infeksiyöz endokardit, hızlı tanı konulması gereken, tanı anından itibaren etkili ve güçlü antibiyotik tedavisi ile beraber cerrahi tedavi imkanlarının da sonuna kadar kullanılmasını gerektiren bir klinik durum olarak karşımıza çıkmaktadır.

Kaynaklar

1. Pereira CA, Rocio SC, Ceolin MF, Lima AP, Borlot F, Pereira RS, et al Clinical and laboratory findings in a series of cases of infective endocarditis. J Pediatr (Rio J) 2003;79:423-8.
2. Colen TW, Gunn M, Cook E, Dubinsky T. Radiologic manifestations of extracardiac complications of infective endocarditis. Eur Radiol 2008;18: 2433-45.
3. O'Brien S, Dayer M, Benzimra J, Hardman S, Townsend M. Streptococcus pneumoniae endocarditis on replacement aortic valve with panophthalmitis and pseudoabscess. BMJ Case Reports 2011;doi:10.1136/bcr.06.2011.4304.
4. Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, Wilson W, Steckelberg J, Karchmer AW, et al Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. Circulation 1998;98:2936-48.
5. Ergül Y, Yıldız EP, Nişli K, Aydoğan Ü, Dindar A, Aydınlı N at al. Rarely seen embolic events associated with infective endocarditis: case report. J Child.2011;11:138-42.
6. Türkkan D, Yüksel F, Şamdancı E, Ak S. Septic embolism of central nervous system due to infective endocarditis: An autopsy case. J Inonu University. 2010;17: 387-9.
7. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings: Duke Endocarditis Service. Am J Med 1994;96: 200-9.
8. Fernandez Guerrero ML, Gonzalez Lopez JJ, Goyenechea A, Fraile J, de Gorgolas M. Endocarditis caused by Staphylococcus aureus: A reappraisal of the epidemiologic, clinical, and pathologic manifestations with analysis of factors determining outcome. Medicine (Baltimore).2009; 88:1-22. doi:10.1097/ MD.0b013e318194da65.
9. Küçükateş E, Gültekin N, Bağdatlı Y. Cases of active infective endocarditis in a university hospital during a 10-year period. J Pak Med Assoc.2013; 63:1163-7.
10. Elbey MA, Akdağ S, Kalkan ME, Kaya MG, Sayın MR, Karapınar H et al A multicenter study on experience of 13 tertiary hospitals in Turkey in patients with infective endocarditis. The Anatolian Journal of Cardiology, 2013;13: 523-7.
11. ESC Kılavuzu. İnfektif endokardit tanı, korunma ve tedavisi kılavuzu. Avrupa Kardiyoloji Derneği. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A, Soler-Soler J, Thiene G, von Graevenitz A. 2004. 30-40, 50-5.

■ Case Report

An acromegalic patient with low Insulin-Like Growth Factor-1 levels: it may not be found to be elevated during diagnosis of acromegaly each time

Düşük Insulin-Like Growth Factor-1 düzeyleri olan bir akromegalik hasta: IGF-1 akromegali tanısı sırasında her zaman yüksek bulunmayabilir

Şenay ARIKAN DURMAZ^{1a}, Mithat BAHÇECİ¹, Alpaslan TUZCU¹, Deniz GÖKALP¹, Aslan GÜZEL², Hatice AYAĞ³

¹University of Dicle, School of Medicine, Department of Endocrinology, Diyarbakır, ²University of Dicle, School of Medicine, Department of Neurosurgery, Diyarbakır, ³University of Dicle, School of Medicine, Department of Internal Medicine, Diyarbakır - TURKEY

ABSTRACT

The diagnosis of acromegaly is based on demonstration of excess growth hormone (GH) and Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1) secretion. IGF-1 is the most reliable biochemical indicator of activity of acromegaly. However, there are some pitfalls in the interpretation of change of plasma IGF-1 levels. We aim to report a case with acromegaly that has low IGF-1 levels and elevated GH levels associated with poorly controlled type 2 diabetes mellitus and malnutrition.

A 38-years-old woman was admitted to emergency department due to hyperglycemia, weakness, cough, dyspnea, high fever. She has been complaining for enlargement of her hands and feet for ten years and she was cachectic for a long time. During oral glucose tolerance test (OGTT), serum growth hormone levels were found to be higher than normal range according to the matching age and sex subjects but IGF-1 and IGFBP-3 levels were measured lower than the reference range. A macroadenoma of 3x2.5 cm diameter was determined in magnetic resonance imaging of the pituitary gland. As a conclusion, determining elevated IGF-1 levels are very important for the diagnosis and activity of acromegaly, but careful interpretation of IGF-1 levels is necessary in type 2 diabetic patients with acromegaly.

Key Words: Acromegaly, IGF-1, malnutrition, type 2 diabetes mellitus.

ÖZET

Akromegali tanısı aşırı GH ve Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1) sekresyonunun gösterilmesine dayanır. IGF-1 akromegalinin aktivasyonunun en güvenilir göstergesidir. Bununla birlikte plazma IGF-1 düzeylerinin değişikliklerinin yorumlanmasında bazı tuzaklar vardır. Biz kötü kontrollü tip 2 diabetes mellitus ve malnütrisyon ile ilişkili olarak düşük IGF-1 ve artmış GH düzeyleri olan bir akromegalili olguyu sunmayı amaçladık.

Otuzsekiz yaşındaki kadın hasta hiperglisemi, halsizlik, öksürük, dispne, yüksek ateş yakınmaları yüzünden acil servise başvurdu. On yıldır ellerinde ve ayaklarında büyüme olmasından yakınmaktaydı ve uzun zamandır kaşektikti. OGTT sırasında serum growth hormon düzeyleri yaş ve cinsiyete göre olan normal sınırlardan yüksek bulundu. Fakat IGF 1 ve IGFBP-3 normal referans aralığından düşük ölçüldü. Hipofizin manyetik rezonans görüntülemesinde 3x2.5 cm çaplı bir pituitar makroadenom saptandı. Sonuç olarak, artmış IGF-1 düzeyleri akromegali tanısı ve aktivitesinde çok önemlidir, ancak tip 2 diyabetli akromegalilerde IGF-1'in dikkatli yorumlanması gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Akromegali, IGF-1, malnütrisyon, tip 2 diabetes mellitus

Corresponding Author: Dr. Senay ARIKAN DURMAZ

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji BD, 21280-Diyarbakır-Türkiye

Phone: +90 412 2488001

Email: sarikan822@gmail.com

Submitted: 12.03.2015 Accepted: 26.03.2015

Introduction

The clinical features of acromegaly is due to excessive secretion of growth hormone (GH) and Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1) [1]. Diagnosis of acromegaly is not difficult when acral enlargements are manifested. But, specific changes of acromegaly may not become clinically apparent for many years. For that reason, acromegaly is an uncommonly diagnosed disorder with annual estimated incidence of 3 to 4 cases per million people [2]. It is well known that acromegaly is associated with increased premature mortality due to cardiovascular diseases so, early diagnosis of acromegaly is very important for preventing premature mortality [3].

The biochemical diagnosis of acromegaly is based on demonstration of excess GH and IGF-1 secretion [4]. Because GH has a short half-life, a single random GH testing is considered to be of little value in diagnosing acromegaly [5]. On the other hand, IGF-1 is the most reliable indicator for acromegaly [6], and elevated serum IGF-1 level according to age and gender is a useful screening test [7]. High levels of IGF-1 are correlated better with the clinical manifestations of acromegaly [8,9]. Nevertheless, previous studies reported that elevated growth hormone concentration and inappropriately normal IGF-1 levels may be found in type 2 diabetic acromegalic patient [10]. Both of poorly controlled diabetes mellitus and malnutrition may impact on GH/IGF-1 axis [11,12].

We aimed to report a case of acromegaly which had normal IGF-1 levels and elevated GH levels associated with poorly controlled type 2 diabetes mellitus and malnutrition. This report may pay attention for difficulty of interpretation of GH and IGF-1 levels in acromegalic patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus and malnutrition.

Case Report

A 38- years-old woman was admitted to emergency room due to hyperglycemia, weakness, cough, dyspnea, and high fever. She has been complaining for enlargement of her hands and feet for ten years and she was cachectic for a long time.

On the physical examination, body temperature was 38.5 °C, pulse rate was 56 beats/min, blood pressure was 70/50 mmHg and respiratory rate was 22 breathes/min. The patient was 1.55 cm tall, body weight was 42 kg. Body mass index (BMI) was 17.4 kg/m². Typical physical signs of acromegaly such as frontal bossing, prognathism, acral enlargements, macroglossia, coarse facial features, deepen voice were observed (Figure1). In general appearance, she was very cachectic and very dehydrated. Pectus excavatus was present. Diminished respiratory sounds and bilaterally respiratory rales were heard at basal region.

She had normocytic anemia and thrombocytopenia (WBC: 10600/mm³, Hct: 32.3%, MCV: 87.2, PLT:42.700/mm³). Biochemical parameters were as follows; glucose: 124 mg/dL, urea:133 mg/dL; creatinine: 0.9 mg/dL; total protein: 4.0 g/L; albumine:1.33 g/L; ALT: 21 IU/L; AST: 22 U/L; total bilirubine: 0.9 mg/dL; sodium:130 mmol/L; potassium: 3.2 mmol/L. In urinalysis, keton bodies, glucose and pyuria was present, *E.coli* was determined in urine culture specimen. Transudative pleural effusion was determined at left lung with normal echocardiographic findings.

With these results, we suspected from acromegaly and performed OGTT

with 75 g glucose. All growth hormone levels in OGTT were above 40 ng/dL and newly diagnosis of diabetes mellitus was determined. With these findings, we determined acromegaly, but, serum IGF-1 levels were too low for acromegaly according to age- and sex-matched reference range. In the MRI evaluation of pituitary, a large macroadenoma (3x2.5 cm diameter) was noticed (Figure 2). The other pituitary hormone levels were also found as below: TSH:0.482 uIU/mL, ACTH:12.02 pg/mL, prolactin: 7.8 ng/mL, cortisol: 33.84 ug/dL, free T3: 0.102 ng/dL, free T4:0.278 ng/dL, FSH; 0.127 mIU/mL, LH:0.100 mIU/mL.

Due to cachectic appearance, malnutrition was considered. Serum iron (Fe) level was 9 ug/dL (normal range 25-156). Iron binding capacity was 97 ug/dL (normal range 110-370). Serum ferritin level was 11 ng/mL (normal range 13-150). Vitamin B12 level was 136 pg/mL (normal range 240-900). Serum folate level was 18.84 ng/mL (normal range 2-9.1). Alkaline reflux gastritis was determined in the endoscopic evaluation. Anti parietal antibody and anti intrinsic factor antibody were positive, anti endomycium IgA, anti endomycium IgG, anti gliadin IgA and anti gliadin IgG antibody were negative. After overnight fasting period, although serum growth hormone (GH) levels were higher than normal references range, on the contrary to expectancy, IGF 1 and insulin like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) levels were lower than reference range according to similar age and sex matched subjects (Table 1) by measured with chemiluminescent immunometric assay. A large pituitary macroadenoma (3x2.5 cm) was demonstrated by magnetic resonance imaging (MRI) (Figure 2).

Table 1: Results of oral glucose tolerance test in a woman with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus and acromegaly

	0 th minute	30 th minute	60 th minute	90 th minute	120 th minute
Glucose (mg/dL)	276	301	336	359	210
GH (ng/dL)	>40	>40	>40	>40	>40
IGF 1 (ng/mL)	33.6	59.2	71	56.3	50.6
IGFBP-3 (µg/mL)	2.19	2.20	2.14	2.08	1.81
Insulin (µU/mL)	0.981	6.1	5.4	1.39	3.96
C peptid (ng/mL)	2.23	2.9	2.98	2.7	2.81

GH: Growth hormone (normal range 0.06-5 ng/mL)

IGF-1: Insulin like growth faktor-1 (normal range 55-166 ng/mL)

IGFBP-3: IGF-binding protein-3 (normal range 2.2-4.5 µg/mL)



Figure 1: Clinical features of acromegaly in our patient show below.



Figure 2. A macroadenoma (3x2.5 cm) was determined in magnetic resonance imaging (MRI) of the pituitary gland

She was treated with antibiotic, high protein contained diet (2 gr/kg; 2000 kcal/day) and enteral feeding solution (Glucerna). Thyroid hormone, cortisole, iron and vitamin B12 deficiencies were replaced. Plasma glucose levels were controlled by insulin. In the clinical observation, the patient gained weight within 25 day; her body weight and body mass index was found 48.4 kg and 20.14 kg/m² respectively. In the beginning of hospitalization, IGF-1 levels were low but after restoration of cachexia and treatment of diabetes mellitus IGF-1 levels of patient elevated. After one month, serum IGF-1 and IGFBP-3 levels were higher than normal reference range for sex and age. (GH: >40 ng/mL, IGF 1: 451 ng/mL, IGFBP3: 8.05 ug/mL, respectively). Therefore, pituitary surgery was performed, tumor was partially removed, and Octreotid LAR was applied 30 mg per 28 days.

Discussion

We observed low IGF-1 levels in a acromegalic patient with growth hormone secreted macroadenoma. This is interesting finding, because measurement of IGF-1 levels help confirming the diagnosis and therapeutic monitoring of acromegaly [13]. There is a strong correlation between IGF-I levels and residual disease activity [14] and plasma IGF-1 levels are also a good predictor of severity of disease. But there are some pitfalls in the interpretation of plasma IGF-1 levels. For example malnutrition, malabsorption, anorexia nervosa, liver cirrhosis, renal failure, and type 1 diabetes mellitus may lead to discrepancies between growth hormone and IGF-1 levels [15], and these disorders may cause to high GH and low IGF-1, even in patients with no active acromegaly [16,17]. Some physiologic situations such as puberty or pregnancy may cause abnormally high IGF-1 levels [17]. Chronic diseases as hypothyroidism and chronic renal failure, and critical illness also influenced serum IGF-1 levels [18,19].

IGF-1 is produced in liver under GH control. Liver IGF-I gene-expression is regulated mainly by GH and it is the major constituent of circulating IGF-I. Again insulin may also play a regulatory role on IGF-1 levels. As sufficient amount of insulin is needed in order to induce expression of GH receptors on hepatocytes, an insulin deficiency in portal vein might cause a decrease in the number of GH receptors [10]. IGF-1 levels adjusted age and sex in diabetic patients were 40-50% lower than normal subject [20]. In our patient, type 2 diabetes mellitus was present; perhaps, it might have led to conflicting results of IGF-1 levels.

On the other hand, nutritional status is a very important determinant of serum IGF-1 levels. When healthy subjects are starved for 10 days, a 70% decrease occurs in serum IGF-1 levels [21]. After re-feeding, these levels return to normal level in 8 days. Malnutrition in clinically active acromegaly may cause low serum IGF-1 levels and/or GH resistance due to down regulation of GH receptors or defects at the post-receptor level [22]. Both of uncontrolled diabetes mellitus and malnutrition, therefore cachexia may be responsible for low IGF-1 levels in our patient despite GH secreted macroadenoma. As a result, serum IGF-1 levels may not be a reliable biochemical parameter of the activity of acromegaly especially in diabetic patient with malnutrition.

Our patient was cachectic and type 2 diabetic; therefore, both of cachexia and poorly controlled type 2 diabetes mellitus have led to this conflicting result between GH and IGF-1 levels. In fact at the beginning of hospitalization, IGF-1 levels of patient were low. After restoration of cachexia and glycemic control, her IGF-1 levels reached to acromegalic levels within one month. These results indicate that some disorders such as malabsorption, diabetes mellitus and cachexia may lead to discrepancies between growth hormone and IGF-1 levels in acromegalic patients.

In conclusion, although elevated IGF-1 levels were very important for diagnosis of acromegaly; some conditions such as unregulated diabetes mellitus and/or cachexia may lead to low IGF-1 levels despite high serum GH concentrations even in patient with active acromegaly. Measuring only IGF-1 levels may mask the diagnosis of active acromegaly especially in acromegalic patients with poorly controlled diabetes mellitus and/or malnutrition.

References

- Melmed S. Acromegaly, N Engl J Med 1990;322:966-77.
- AACE, Acromegaly Guidelines Task Force, AACE Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of acromegaly. Endocr Pract 2004;10:213-25.
- Sesnilo G, Fairfield WP, Katznelson L, et al Cardiovascular risk factors in acromegaly before and after normalization of serum IGF-I levels with the GH antagonist pegvisomant. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:1692-9.
- Taboada GF, van Haute FR, Corrêa LL, Casini AF, Gadelha MR. Etiologic aspects and management of acromegaly Arq Bras Endocrinol Metabol 2005;49:626-40.
- Sata A, Ho KK. Growth hormone measurements in the diagnosis and monitoring of acromegaly Pituitary 2007;10:165-72.
- Freda PU. Current concepts in the biochemical assessment of the patient with acromegaly. Growth Horm IGF Res 2003;13:171-84.
- Kalavalapalli S, Reid H, Kane J, Buckler H, Trainer P, Heald AH. Silent growth hormone secreting pituitary adenomas: IGF-1 is not sufficient to exclude growth hormone excess. Ann Clin Biochem 2007;44:89-93.
- Chang-DeMoranville BM, Jackson IM Diagnosis and endocrine testing in acromegaly. Endocrinol Metab Clin North Am 1992;21:649-68.
- van Lindert E, Hey O, Boecher-Schwarz H, Perneczky A. Treatment results of acromegaly as analyzed by different criteria. Acta Neurochir (Wien) 1997;139:905-12.
- Lim DJ, Kwon HS, Cho JH, et al Acromegaly associated with type 2 diabetes showing normal IGF-1 levels under poorly controlled glycemia. Endocr J 2007;54:537-41.
- Marzullo P, Di Somma C, Pratt KL, et al Usefulness of different biochemical markers of the insulin-like growth factor(IGF) family in diagnosing growth hormone excess and deficiency in adults. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:3001-8.
- LeRoith D, Clemmons D, Nissley P, Rechler MM. NIH conference. Insulin-like growth factors in health and disease. Ann Intern Med 1992;116:854-62.
- Melmed S, Ho K, Klibanski A, Reichlin S, Thorner M. Recent advances in pathogenesis, diagnosis, and management of acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:3395-402.
- Bahauddin MH, Rosenzweig JL, Fenstermaker R, Salazar R, Me-Bride CE, Selman W. Value of growth hormone dynamics and somatomedin-C (in. sulin-like growth factor I) levels in predicting the long term benefit after transsphenoidal surgery. J Lab Clin Med 1987;109:346-54.
- Freda PU. Pitfalls in the biochemical assessment of acromegaly. Pituitary 2003;6:135-40.
- Duncan E, Wass JA. Investigation protocol: acromegaly and its investigation. Clin Endocrinol (Oxf) 1999;50:285-93.
- Strasburger CJ, Bidlingmaier M, Wu Z, Morrison KM. Normal values of insulin-like growth factor I and their clinical utility in adults. Horm Res 2001;55:100-5.
- van den Berghe G. Growth hormone secretagogues in critical illness. Horm Res 1999;51:21-8.
- Miyakawa M, Hizuka N, Takano K, et al Radioimmunoassay for insulin-like growth factor I (IGF-I) using biosynthetic IGF-I. Endocrinol Jpn 1986;33:795-801.
- Clemmons DR, Klibanski A, Underwood LE, et al Reduction of plasma immunoreactive somatomedin C during fasting in humans. J Clin Endocrinol Metab 1981;53:1247-50.
- Clemmons DR, Underwood LE. Nutritional regulation of IGF-I and IGF binding proteins. Annu Rev Nutr 1991;11:393-412.
- Ketelslegers JM, Maiter D, Maes M, Underwood LE, Thissen JP. Nutritional regulation of insulin-like growth factor-I. Metabolism 1995;44:50-7.

Tip dergilerine gönderilecek makalelerin standart gereksinimleri ile ilgili tüm bilgileri www.icmje.org internet adresinde bulabilirsiniz

Aşağıdaki kısa rehber dergiye gönderilen makalelerde aranan standartları göstermektedir. Bu uluslararası format, makale değerlendirme ve basım aşamalarının hızla yapılmasını sağlayacaktır.

Yazarlara Bilgi: Turkish Journal of Clinics and Laboratory- Türk Klinik ve Laboratuvar Dergisi yılda dört kez yayımlanır. Tıbbın her dalı ile ilgili retrospektif, prospektif klinik ve laboratuvar çalışmalar, deneysel çalışmalar, ilginç olgu sunumları, davet üzerine yazılan derlemeler, editöre mektuplar, orijinal görüntüler, kısa raporlar, cerrahi teknikler yayımlayan bilimsel, uluslararası hakemli bir dergidir. Yazıların tüm bilimsel sorumluluğunu yazar(lar)a aittir. Editör, yardımcı editör ve yayıncı dergide yayınlanan yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmez.

Dergi adının kısaltması: Turk J Clin Lab

Yazışma adresi: Yazılar e-mail yoluyla sorumlu yazar tarafından, editor.tjcl@yahoo.com adresine gönderilmelidir. Her türlü soru için aynı adrese sorularınızı iletebilirsiniz.

Makale dili: Makale dili Türkçe ve İngilizcedir. İngilizce makaleler gönderilmeden önce profesyonel bir dil uzmanı tarafından kontrol edilmelidir. Yazıdaki yazım ve gramer hataları içerik değişmeyecek şekilde İngilizce dil danışmanı tarafından düzeltilebilir.

Makalenin başka bir yerde yayımlanmamıştır ibaresi: Her yazar makalenin bir bölümünün veya tamamının başka bir yerde yayımlanmadığını ve aynı anda bir diğer dergide değerlendirilme sürecinde olmadığını, editöre sunum sayfasında belirtmelidirler. 400 kelimedenden az özetler kapsam dışıdır. Kongrelerde sunulan sözlü veya poster bildirilerin, başlık sayfasında kongre adı, yer ve tarih verilerek belirtilmesi gereklidir.

Değerlendirme: Dergiye gönderilen yazılar önce format açısından değerlendirilir. Formata uygun olmayan yazılar değerlendirilmeden sorumlu yazara geri gönderilir. Bu tarz bir zaman kaybının olmaması için yazım kuralları gözden geçirilmelidir. Basım için gönderilen tüm yazılar iki veya daha fazla yerli/yabancı hakem tarafından değerlendirilir. Makalelerin değerlendirilmesi, bilimsel önemi, orijinalliği göz önüne alınarak yapılır. Yayına kabul edilen yazılar editörler kurulu tarafından içerik değiştirilmeden yazarlara haber verilerek yeniden düzenlenebilir. Makalenin dergiye gönderilmesi veya basıma kabul edilmesi sonrası isim sırası değiştirilemez, yazar ismi eklenip çıkartılamaz.

Basıma kabul edilmesi: Editör ve hakemlerin uygunluk vermesi sonrası makalenin gönderim tarihi esas alınarak basım sırasına alınır.

Yayın hakları devri: Basıma kabul edilen yazılar için tüm yazarlar en kısa sürede yayın hakkı devir formunu ıslak imzalı olarak DNT- Ortadoğu Yayıncılık, Turkish Journal of Clinics and Laboratory - Türk Klinik ve Laboratuvar Dergisi İvedik Caddesi 324/3 Yenimahalle – ANKARA adresine postayla göndermelidir. 1976 Copyright Act'e göre, yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı yayıncıya aittir.

Makale genel yazım kuralları: Yazılar Microsoft Word programı ile çift satır aralıklı ve 12 punto olarak, her sayfanın iki yanında ve alt ve üst kısmında 3 cm boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Yazı stili Arial veya Times New roman olmalıdır. Kısaltmalar, kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmelidir. Türkçe makalelerde %50 bitişik yazılmalı, aynı şekilde İngilizcelerde de 50% bitişik olmalıdır. Türkçede ondalık sayılarda virgül kullanılmalı (55,78) İngilizce yazılarda nokta (55.78) kullanılmalıdır. Derleme 4000, orijinal çalışma 2500, olgu sunumu 1000, editöre mektup 500 kelimeyi geçmemelidir. Özet sayfasından sonraki sayfalar numaralandırılmalıdır.

Yazının bölümleri

1. Sunum sayfası: Yazının Turkish Journal of Clinics and Laboratory 'de yayınlanmak üzere değerlendirilmesi isteğinin belirtildiği, makalenin sorumlu yazarı tarafından dergi editörüne hitaben gönderdiği yazıdır. Bu kısımda makalenin bir bölümünün veya tamamının başka bir yerde yayımlanmadığını ve aynı anda bir diğer dergide değerlendirilme sürecinde olmadığını, maddi destek ve çıkar ilişkisi durumu belirtmelidir.

2. Başlık sayfası: Sayfa başında gönderilen makalenin kategorisi belirtilmez (Klinik analiz, orijinal çalışma, deneysel çalışma, olgu sunumu vs).

Başlık: Kısa ve net bir başlık olmalıdır. Kısaltma içermemelidir. Türkçe ve İngilizce yazılmalı ve kısa başlık (running title) Türkçe ve İngilizce olarak eklenmelidir. Tüm yazarların ad ve soyadları yazıldıktan sonra üst simge ile 1' den itibaren numaralandırılıp, unvanları, çalıştıkları kurum, klinik ve şehir yazar isimleri altına eklenmelidir.

Bu sayfada "sorumlu yazar" belirtmeli isim, açık adres, telefon, faks, mobil telefon ve e-posta bilgileri eklenmelidir.

3. Makale dosyası:

Özet: Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. Orijinal çalışmalarda özetler, Amaç (Aim), Gereç ve Yöntemler (Material and Methods), Bulgular (Results) ve Sonuçlar (Conclusions) bölümlerine ayrılmalı ve 250 sözcüğü geçmemelidir. Olgu sunumları ve benzerlerinde özetler, kısa ve tek paragraflık olmalıdır (ortalama 100-150 kelime)

Anahtar kelimeler: Türkçe ve İngilizce özetlerin sonlarında bulunmalıdır. En az 3 en fazla 5 adet yazılmalıdır. Kelimeler birbirlerinden noktalı virgül ile ayrılmalıdır. İngilizce anahtar kelimeler "Medical Subject Headings (MESH)" e uygun olarak verilmelidir. (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Türkçe anahtar kelimeler "Türkiye Bilim Terimleri" ne uygun olarak verilmelidir (www.bilimterimleri.com).

Metin bölümleri: Giriş, Gereç ve Yöntemler, Bulgular, Tartışma olarak düzenlenmelidir. Şekil, fotoğraf, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlelerin sonunda belirtmeli metin içine yerleştirilmemelidir. Kullanılan kısaltmalar altındaki açıklamada belirtilmelidir. Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir. Resimler/fotoğraf kalitesi en az 300dpi olmalıdır. Kaynaklar

metinde cümle sonunda nokta işaretinden hemen önce köşeli parantez kullanılarak belirtilmeli, bir yazar ismi belirtildiyse aynı şekilde yazar isminden hemen sonra cümle içinde yazılmalıdır.

Klinik araştırmaların protokolü etik komitesi tarafından onaylanmış olmalıdır. İnsanlar üzerinde yapılan tüm çalışmalarda, "Yöntem ve Gereçler" bölümünde çalışmanın ilgili komite tarafından onaylandığı veya çalışmanın **Helsinki İlkeler Deklerasyonuna (www.wma.net/e/policy/b3.htm) uyularak gerçekleştirildiğine dair bir cümle yer almalıdır.** Çalışmaya dahil edilen tüm insanların bilgilendirilmiş onam formunu imzaladığı metin içinde belirtilmelidir.

Çalışmada "Hayvan" ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin Gereç ve Yöntemler bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html) prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadır.

Teşekkür yazısı: Varsa kaynaklardan sonra yazılmalıdır.

Maddi destek ve çıkar ilişkisi: Makale sonunda varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve varsa bu kuruluşların yazarlarla olan çıkar ilişkileri belirtilmelidir. (Olmaması durumu da "Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur" şeklinde yazılmalıdır.

Kaynaklar: Kaynaklar makalede geliş sırasına göre yazılmalıdır. Kaynaktaki yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 3 isim yazılıp ve ark. ("et al") eklenmelidir. Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus'ta belirtilen şekilde olmalıdır (www.icmje.org). Kaynak listesinde yalnızca yayınlanmış ya da yayınlanması kabul edilmiş veya DOI numarası almış çalışmalar yer almalıdır. Kaynak sayısının araştırmalarda 25 ve derlemelerde 85, olgu sunumlarında da 10 ile sınırlanırmasına özen gösterilmelidir. Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur. Yerli ve yabancı kaynakların sentezine önem verilmelidir.

Şekil ve tablo başlıkları: Başlıklar kaynaklardan sonra yazılmalıdır.

4. Şekiller: Her biri ayrı bir imaj dosyası (jpg) olarak gönderilmelidir.

Makalenin basıma kabulünden sonra "Dizinin ilk düzeltme nüshası" sorumlu yazara e-mail yoluyla gönderilecektir. Bu metinde sadece yazım hataları düzeltilecek, ekleme çıkartma yapılmayacaktır. Sorumlu yazar düzeltmeleri 2 gün içinde bir dosya halinde e-mail ile yayın idare merkezine bildirecektir.

Kontrol listesi:

1. Editöre sunum sayfası (Sorumlu yazar tarafından yazılmış olmalı)
2. Başlık sayfası (Makale başlığı/kısa başlık Türkçe ve İngilizce, Yazarlar, kurumları, sorumlu yazar posta adresi, e-mail, telefon numaraları)
3. Makalenin metin sayfası (Özet/anahtar kelimeler, Summary/keywords, makale metni, doğru formatta yazılmış kaynaklar, şekil tablo başlıkları, tablolar)
4. Şekiller (En az 300 dpi çözünürlükte) ayrı bir veya daha fazla dosya halinde.

Kaynak yazım için örnekler

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

BAYER REKLAM

Turkish Journal of Clinics and Laboratory



Dergi Abonelik Formu

Turkish journal of clinics and laboratory multiyear subscription fee 120 ₺

Türk klinik ve laboratuvar dergisi yıllık abonelik ücreti 120 ₺

Turkish journal of clinics and laboratory Dergisi'ni edinebilmek için Aşağıdaki ödeme seçeneklerinden uygun olanı tercih ederek bu formu 0 (312) 315 33 35 no'u faxa yada İvedik Caddesi No:324/3 Yenimahalle - ANKARA adresine göndermeniz yeterlidir.

Kargo bedeli tarafımda ödenmek üzere Turkish journal of clinics and laboratory Dergisi'ni nin adresime gönderilmesini istiyorum. Turkish journal of clinics and laboratory Dergisi yıllık abonelik bedeli: 120.00 ₺

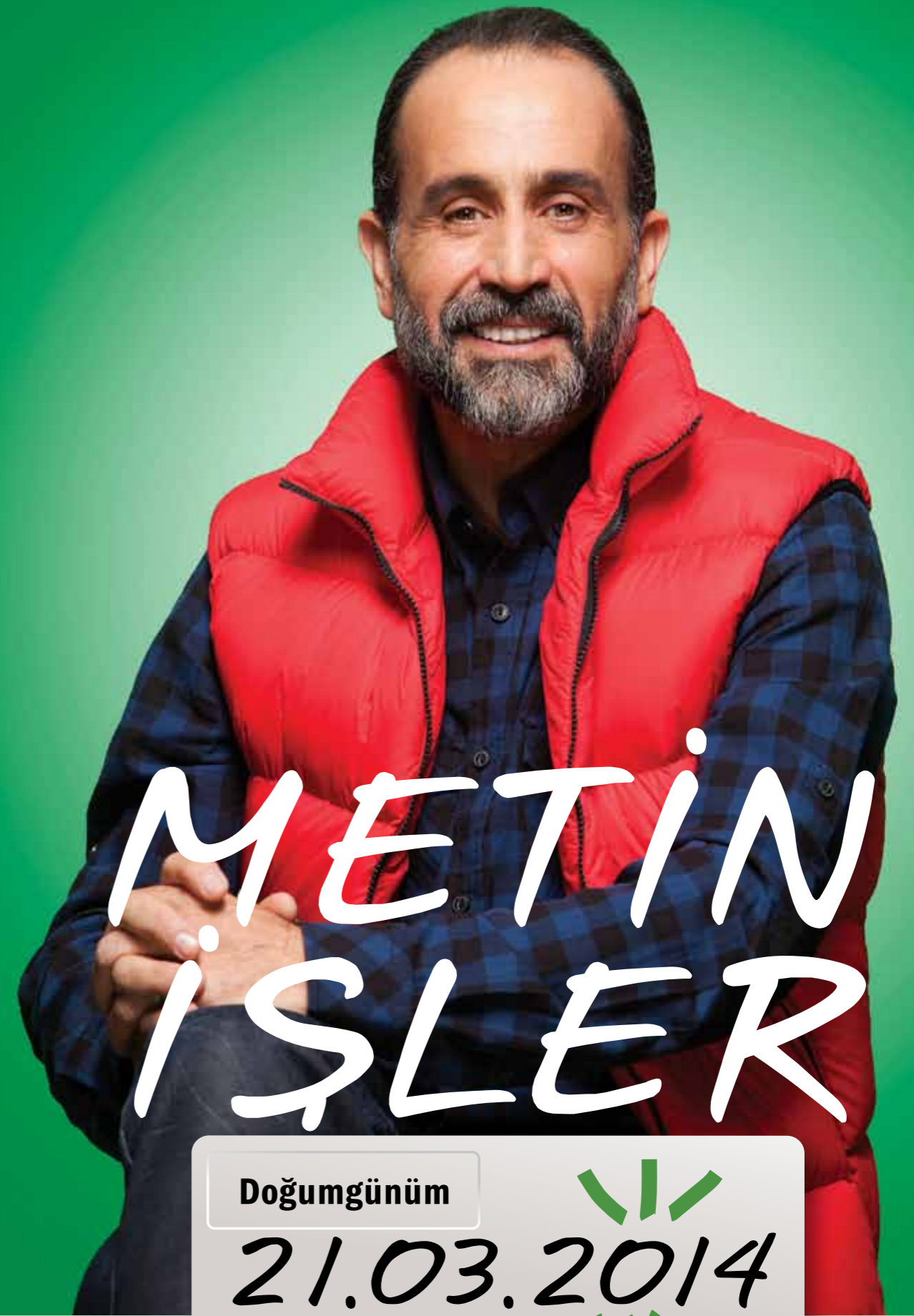
ÖDEME

Garanti Bankası Yenimahalle Şubesi DNT Ortadoğu Yayıncılık A.Ş.
Hesap No: IBAN-TR 22 000 62 000 59 70 000 62 99 430 no'lu hesabınıza 120.00 ₺ yatırdım.
Dekont fotokopisi ilişiktedir.

Adı-Soyadı:.....Görevi:.....

Adresi:.....

Tel:.....Fax:.....e-mail:.....



METİN İŞLER

Doğumgünüm

21.03.2014

Şeker hastasıydım, şimdi özgürüm...

Türkiye Metabolik Cerrahi Vakfı bilgilendiriyor. Ameliyatla şeker hastalığını tedavi etmek mümkün.
Düşünün, araştırın, okuyun. www.mecev.org [#yeni hayat](https://twitter.com/yeni hayat)





ÖZEL
BÜYÜK ORTADOĞU
TIP MERKEZİ

Sağlıklı insan, sağlıklı toplum...



ÖZEL BÜYÜK ORTADOĞU TIP MERKEZİ

İvedik Cad. No: 338 / A- B 06200 Yenimahalle / ANKARA

Tel: (0312) 815 55 45 (Pbx) • Faks: (0312) 315 33 35 • www.buyukortadogutip.com.tr