

Turkish Journal of Clinics and Laboratory



Türk Klinik ve Laboratuvar Dergisi

Haziran 2015, Cilt:6 Sayı:2





TURKISH JOURNAL of CLINICS and LABORATORY

Türk Klinik ve Laboratuvar Dergisi

Editors in Chief / Baş Editörler

Aydın ÇİFCİ

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

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 SARAK
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

Aslı ÇALIŞKAN

E-mail: asliscaliskan06@gmail.com

Manager In Charge / Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

Metin ÖZSOY

E-mail: oguzerogluacil@gmail.com

Yayın İdare Merkezi
DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.
dntortadoguyayincilik.com
Baskı: Atalay Matbaacılık İskitler/Ankara

TURKISH JOURNAL of CLINICS and LABORATORY
Haziran 2015, Cilt: 6, Sayı: 2 Üç Ayda Bir Yayınlanır

Makale gönderim adresi: <http://dergipark.ulakbim.gov.tr/tjclinlab/>

Are the late results of thymectomy satisfactory in the treatment of myasthenia gravis?

Berkant Özpolat

Department of Thoracic Surgery, Kırıkkale University, School of Medicine, Kırıkkale



It is demonstrated that thymectomy is more effective than conservative treatment for myasthenia gravis (MG) regarding outcome, clinical improvement and remission rates in long-term follow-up [1,2]. The literature draw attention to patients with non-thymomatous MG obtaining significantly higher rates of complete stable remission than the patients with thymomatous MG [3-5]. The additional prognostic factors were stated as steroid therapy, age of onset, short duration of the disease and finally positive acetylcholine receptor antibodies [1,4-6].

The results of a recent survey of current surgical practice in thymic disease amongst EACTS members showed that, 80.8 % of the surgeons perform thymectomy for both MG and thymic cancer, 78.4% have a strict cooperation with dedicated neurologist and anesthesiologist during the course of treatment and 55.8% operate thymic hyperplasia with Stage I MG (ocular myasthenia) [7].

Although there is no published information, in most of the clinics that I communicate during my surgical practice there has been a debate between neurologists and thoracic surgeons if surgery should be a part of MG treatment. Unfortunately the resistance of some neurologists to surgery for suitable patients was difficult to understand which might be due to obstacles to establish a multidisciplinary team. Under these circumstances it is gratifying to see the results of comparison of the 1st and 5th year outcomes of thymectomy by Dural et al. in this issue of the Turkish Journal of Clinics and Laboratory. The late results of 27 patients underwent thymectomy are consistent with the literature i.e. no significant difference were found in the late outcomes. They concluded that thymectomy is a safe and reliable method for the treatment of MG.

Currently extended transsternal thymectomy remains as the gold standard tool to achieve complete remission rates in MG [1,3-6]. Late results demonstrated that complete remission rates were significantly better in extended transsternal thymectomies compared to basic transsternal thymectomies [8]. Recent studies show that minimally invasive surgery was found to be superior in terms of improvement in MG -associated symptoms. Additionally, the hospital stay was shorter, and the patients felt less disturbed by direct effects of the operation. Therefore, minimally invasive thymectomy can also be a treatment of choice for patients undergoing surgery for MG [9,10]. Although the evidence is low, whatever technique is used the main stay is to leave less thymic tissue behind for better long term results [6].

As a take home message after evaluating those results, extended thymectomy should be recommended in patients with early onset, generalized MG and positive acetylcholine receptor antibodies, and associated thymoma.

References

1. Huang CS, Hsu HS, Huang BS, Lee HC, Kao KP, Hsu WH, Huang MH. Factors influencing the outcome of transsternal thymectomy for myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand* 2005; 112: 108-14.
2. Bachmann K, Burkhardt D, Schreiter I, et al. Thymectomy is more effective than conservative treatment for myasthenia gravis regarding outcome and clinical improvement. *Surgery* 2009; 145: 392-8.
3. Yu S, Li F, Chen B, Lin J, Yang M, Fu X, Li J, Bu B. Eight-year follow-up of patients with myasthenia gravis after thymectomy. *Acta Neurol Scand* 2015; 131:94-101.
4. Park IK, Choi SS, Lee JG, Kim DJ, Chung KY. Complete stable remission after extended transsternal thymectomy in myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 525-8.
5. Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, Fukai I, Kondo S, Kobayashi M, Fujii Y, Monden Y. Extended thymectomy for myasthenia gravis patients: a 20-year review. *Ann Thorac Surg*. 1996; 62: 853-9.
6. Van Schil PE, Mercelis R, Lucchi M. Extended versus standard thymectomy for myasthenia gravis. In MK Ferguson (ed.). *Difficult Decisions in Thoracic Surgery. An Evidence-based approach 1*. Springer-Verlag London. 2014. p. 677-687.
7. Lucchi M, Van Schil P, Schmid R, Rea F, Melfi F, Athanassiadi K, Zielinski M, Treasure T; EACTS Thymic Working Group. Thymectomy for thymoma and myasthenia gravis. A survey of current surgical practice in thymic disease amongst EACTS members. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 14: 765-770.
8. Zieliński M, Kuzdzal J, Szlubowski A, Soja J. Comparison of late results of basic transsternal and extended transsternal thymectomies in the treatment of myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 253-8.
9. Roth T, Ackermann R, Stein R, Inderbitzi R, Rösler K, Schmid RA. Thirteen years follow-up after radical transsternal thymectomy for myasthenia gravis. Do short-term results predict long-term outcome? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002; 21: 664-70.
10. Bachmann K, Burkhardt D, Schreiter I, et al. Long-term outcome and quality of life after open and thoracoscopic thymectomy for myasthenia gravis: analysis of 131 patients. *Surg Endosc* 2008; 22: 2470-7.



INTERNATIONAL ADVISORY BOARD / ULUSLARARASI DANIŞMA KURULU

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

INDEX

İÇİNDEKİLER

Editorial	E1
Berkant ÖZPOLAT	
Original Articles / Orijinal Çalışmalar	
Comparison of the postoperative first and fifth year outcomes in patients who had undergone thymectomy for Myastenia Gravis	49
Myastenia Gravis için timektomi yapılan hastaların postoperatif birinci ve beşinci yıl sonuçlarının karşılaştırılması Koray DURAL, Nesimi GÜNAL, Bülent KOÇER, Gültekin GÜLBAHAR, Bilge KOÇER	
Prevalence of metabolic syndrome in obese prepubertal and pubertal children	54
Obez prepubertal ve pubertal çocuklarda metabolik sendrom prevalansı Ayça TÖREL ERGÜR	
Yeni kurulan bir tıbbi onkoloji bölümüne başvuran meme kanserli hastaların demografik verileri	60
Demographic data of the patients with breast cancer referred to a newly settled medical oncology department Selim YALÇIN, Eren Engin KAVAK, Süha ÇETİN	
Review / Derleme	
Toplum kökenli pnömonilerde tanı ve tedavi	63
Diagnosis and treatment of community acquired pneumonia Reyhan ÖZTÜRK, Sami KINIKLI, Salih CESUR	
Romatoid artrit'in işitme ve vestibüler sistem üzerine etkileri	73
Effects of rheumatoid arthritis on hearing and vestibular system Oğuzhan DİKİCİ, Nuray BAYAR MULUK	
Case Reports / Olgu Sunumları	
Eklem ve yüz anomalisi olan Larsen sendromlu bir vaka	77
A case of Larsen syndrome with joint and fascial anomaly Didem ALİEFENDİOĞLU, Davut GÜL, Ayşegül ALPCAN, Emine D MISIRLIOĞLU, Murad USLU	
Instructions /Yazım Kuralları	

■ Original Article

Comparison of the postoperative first and fifth year outcomes in patients who had undergone thymectomy for Myasthenia Gravis

Myasthenia Gravis için timektomi yapılan hastaların postoperatif birinci ve beşinci yıl sonuçlarının karşılaştırılması

Koray DURAL^{1a}, Nesimi GÜNAL¹, Bülent KOÇER², Gültekin GÜLBAHAR³, Bilge KOÇER⁴

¹Kırıkkale University, School of Medicine, Department of Thoracic Surgery, Kırıkkale,

²Ankara Numune Education and Research Hospital, Department of Thoracic Surgery, Ankara,

³Sincan Government Hospital, Department of Thoracic Surgery, Ankara,

⁴Yıldırım Beyazıt Education and Research Hospital, Department of Neurology, Ankara, TURKEY

ABSTRACT

Aim: The efficiency of thymectomy for treating patients with Myasthenia gravis is a controversial issue. Thus, this study aimed to investigate the efficiency of thymectomy in the treatment of myasthenia gravis based on long-term follow-up results.

Material and Methods: The first and fifth year clinical outcomes of 27 patients who had undergone median sternotomy and extended thymectomy for myasthenia gravis between January 1995 and January 2004 were compared statistically.

Results: No statistically significant differences were found between the postoperative first and fifth year clinical outcomes of the patients.

Conclusions: Thymectomy is a reliable method in the treatment of myasthenia gravis with respect to its long-term outcomes. The outcomes obtained at the end of the first and fifth year of thymectomy are not different.

Keywords: Myasthenia Gravis, thymectomy, treatment outcome

ÖZET

Amaç: Myasthenia gravis hastalarının tedavisinde timektominin etkinliği tartışmalıdır. Bu çalışmada myasthenia graviste uzun dönem takip sonuçlarına göre timektomi etkinliğinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 1995 ile Ocak 2004 arasında myasthenia gravis nedeniyle sternotomi ve ekstended timektomi uygulanan 27 hastanın birinci ve beşinci yıllardaki klinik sonuçları istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların postoperatif birinci ve beşinci yıllardaki klinik sonuçları arasında istatistiksel fark saptanmadı.

Sonuçlar: Uzun dönem sonuçlarının iyi olması nedeniyle timektomi myasthenia gravis tedavisinde güvenilir bir yöntemdir. Timektomi sonrası birinci ve beşinci yıllar sonunda elde edilen sonuçlar arasında farklılık yoktur.

Anahtar Kelimeler: Myasthenia Gravis, timektomi, tedavi sonuçları

Corresponding Author ^a : Koray DURAL, M.D. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, 71450, Kırıkkale, TURKEY

Phone:+90 444 40 71 / 5313, 0505 445 45 48

e-mail: koraydural@yahoo.com

Received: 24.04.2015 Accepted: 04.06.2015

doi: 10.18663/tjcl.59867.

Introduction

Myasthenia gravis (MG) is a neurological disease characterized with development of abnormal antibodies against acetylcholine receptors at the neuromuscular junction. The symptoms include progressive ocular, extremity, and respiratory muscle weakness [1]. Since the definition of thymectomy by Blalock, a consensus has been reached on the efficiency of thymectomy in the treatment of MG. However, controversies on patient selection, operation time, and operation method, particularly with the introduction of minimally invasive surgery, have sustained [2]. Although some authors have claimed that in time, better outcomes would be obtained with thymectomy, few studies have compared the short and long-term outcomes of thymectomy.

Material and Methods

Thirty patients who were diagnosed with MG by an experienced neuromuscular diseases specialist based on the clinical findings, EMG and tensilon test results, and acetylcholine receptor antagonist level, were underwent thymectomy between January 1995 and January 2004. One patient who died on the postoperative day 30 due to respiratory failure and two, died due to infection at 3 and 5 months were not included in the study. The remaining 27 patients were followed-up by face-to-face interviews and neuromuscular examinations as well as telephone interviews. The results of 10 patients in the study group who were operated between January 1995 and January 2000 were published in 2000, and the results of 15 patients who were operated between January 1995 and January 2002 were published in 2003 [3].

Preoperative clinical classification of the patients was made according to Osserman classification. The patients were classified and grouped according to their conditions such as; no use of medication (has no symptoms; Group A); apparent clinical improvement (obvious improvement in symptoms, decrease in drug doses after operation; Group B); partial improvement (regression in the symptoms in comparison to the preoperative condition with no change in medications; Group C); no clinical change (symptoms and drug use are the same after the operation; Group D), and deterioration in the condition after the operation (Group E) [3].

The clinical outcomes, social activities, and the status of medication use were recorded for each patient on the study files. The clinical classification by a Task Force of the Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) [4] was adapted to comprise 5 classes, and twelve patients who were operated between 2002 and 2004 were preoperatively and postoperatively classified accordingly. The postoperative 1st and 5th year status of the patients were classified according to MGFA Change in Status classification as; Improved (I),

Unchanged (U), Worse (W), Exacerbation (E), and Died (D). In addition to these evaluations, the changes in the social life activities of the patients and their degree of satisfaction with their postoperative life were recorded for the postoperative year 1 and 5. The results of the neuromuscular examinations, social activities, and the status of drug use for the postoperative 1st and 5th years were recorded for each patient on the study cards.

Surgery: Mediastinal fat tissue was completely removed through median sternotomy with the margins of diaphragm below and thyroid above and phrenic nerves on the sides (Extended thymectomy).

Statistical Analyses: Chi-square test was used to compare the first and fifth year clinical outcomes of the patients. $P < 0.05$ was considered as statistically significant.

Results

Of the 27 patients, 10 were male and 17 were female. The age range of the patients was 14-67 years (Mean age: 34.6).

According to MGFA clinical classification, preoperatively none of the patients was classified in class IV and V. The majority of the patients (51.8%) were classified as Class III (Table 1).

Table 1. The distribution of the patients according to MGFA clinical classification.

MGFA clinical classification	Number of patients	Rate (%)
Class I	1	3.7
Class II	12	44.4
Class III	14	51.8
Class IV	-	-
Class V	-	-

The evaluation of the specimens obtained intraoperatively revealed thymoma in 5 patients (18.5%) and thymic hyperplasia in 13 patients (48.1%, which was the most common histopathological diagnosis) (Table 2). Comparison of the postoperative first and fifth year outcomes of the patients were shown in Table 3.

Table 2. The distribution of the patients according to histopathological diagnosis.

Histopathological diagnosis	Number of patients	Rate (%)
Thymic Hyperplasia	13	48.1
Thymolipoma	3	11.1
Thymoma	5	18.5
No thymic tissue was detected	6	22.2

Table 3. Comparison of the postoperative first and fifth year outcomes of the patients.

	I		U		W		E		D	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1st year	19	70	6	22.2	2	7.4	-	-	-	-
5th year	19	70	7	25.9	1	3.7	-	-	-	-

Abbreviations: (I) improved, (U) unchanged, (W) worse, (E) exacerbation, and (D) died, (n) number of patients.

Nineteen patients (70%) in Group I (improved) who significantly benefited from the operation according to first year outcomes remained in the same group in the postoperative fifth year. Two patients were in Group W (worse) in the postoperative first year, and the condition of one of these patients partially improved at the end of the postoperative fifth year, resulting from drug use, and the patient was classified in Group U (unchanged) at the end of the postoperative fifth year.

The patients stated that they could generally carry out daily activities such as cooking, and cleaning, as well as participating in social activities such as meetings and trips and reported no differences in their standards of social activities and daily life for the first and fifth years.

Of the 19 patients in Group I, one patient, who was a 14-year-old student, was able to complete his education that was preoperatively interrupted because of MG without any problems after thymectomy. A 23-year-old female patient got married and had a baby after thymectomy. All of the 19 patients in Group I were able to carry out their preoperatively routine activities. The female patients, most of whom were housewives, stated that postoperatively, they were able to perform activities, such as cooking, cleaning, and caring for children, that they were able to do before they were diagnosed with the disease. The male patients reported that they were not able to perform tasks requiring excessive physical strength, but they were able to perform easily activities such as walking, social meetings. All of the 19 patients in Group I reported that the operation improved their quality of life and they were satisfied with their decision for an operation. The neuromuscular examination results of these patients for the first and fifth postoperative years were not different. Similarly, no significant differences were noted in the quality of their social life and satisfaction with the outcome of the operation.

None of the patients followed-up died between the postoperative first and fifth years, but considering all of the 30 patients who underwent thymectomy, one patient (3.3%) died in the early stage, while three patients (10%) died in the late stage.

Discussion

Various opinions have been expressed on the use of thymectomy and the factors affecting thymectomy outcomes in MG patients since the definition of thymectomy by Blalock

[2]. Despite few objections [4], a consensus on the efficiency and requirement for thymectomy prevails [5-10]. However, selection of the patients who would benefit most from thymectomy and the optimal operation method have been the focus of recent studies [8,11-13]. Several reports have shown beneficial effects of a short interval between MG diagnosis and thymectomy on the outcome of surgery. In an earlier study, we reported that an interval, shorter than one year, positively affects the outcomes [3]. It is commonly held that with thymectomy, ideal effect is obtained within the first year of MG diagnosis. The efficiency of the operation gradually diminishes after two years. Nevertheless, longer interval should not prevent interventions through thymectomy [4,11,14,15]. The positive effects of a short interval between the diagnosis and thymectomy have not been clearly demonstrated. Still, we believe as the interval is prolonged, the severity of the damage at the neuromuscular junction associated with MG increases and even when it is eliminated, the damage may not be completely reversible.

Literature reveals many studies reporting the factors affecting the efficiency of thymectomy in MG. Several factors such as age, sex, time interval between diagnosis and thymectomy, presence of thymoma, age at onset, clinical staging, and surgical method used have been investigated by various studies. However, there is no consensus on either one of these factors [7,16]. Although some studies have reported no differences in remission rates with thymectomy performed before sternotomy [12,17-19], many surgeons of today still perform extended thymectomy method through sternotomy [5,7-9,11,13]. The rates of complete remission as a response to thymectomy in patients who stop taking the medication and return to their routine activities range from 10% to 40%, which suggests that factors that affect the outcome after thymectomy are not clearly defined [20,21].

Some studies on MG patients that had undergone thymectomy claim that ideal results will be attained in one year, while in other studies with long-term follow-up, increased remission rates have been reported. Zielinski et al [13] determined a complete remission rate of 29.3% in the first year and 46.6% in the fourth year of thymectomy. In the same study, these rates were 10% in the first year and 21.7% in the sixth year of sternal thymectomy. In the study by Masaoka et al [16] 286 non-thymomatous MG patients were evaluated and the remission rates in the first, fifth and tenth years of thymectomy were respectively as 22.4%; 45.8%, and 55.7%. Similarly, Park et al [9] determined a complete stable remission rate of 24.9% for the fifth year and 37.3% for the tenth year, indicating a cumulative increase in the remission rate. On the other hand, Huang et al [12] reported that the rates of complete remission increase in years but remain stable after the fourth year. Despite the reports of increased rates of remission, Roth et al [22] determined some relapses many years after the operation but found no significant differences between the short-term and

long-term outcomes. In the same study, 90% of the patients who were followed up for 13 years, reported satisfaction with their life quality, and 65% returned to their full time jobs, and 61% reported that they were capable of doing sports such as horseback riding, walking, and swimming regularly. However, the authors determined no statistically significant differences between the remission rates.

Life standards of most MG patients usually decline, but with effective therapy, these standards can be regained. In our patient group, one of the four patients who had remissions, a 14-year-old student, was able to complete his education which was interrupted during preoperative period after thymectomy. A 23-year-old female patient got married and had a baby. The other two patients, one is retired and the other a housewife, fully returned to their past active lives. These four patients with complete remission were able to perform the same activities that they could perform before the onset of the disease. Of 14 patients with remission, most were housewives and they reported that they were able to do their housework such as cooking and cleaning and take care of children as they did before. However, they got tired in a relatively shorter time compared to their disease free state. Male patients reported that they could not carry out activities that required serious physical strength, but were able to perform activities such as walking and participating in social gatherings. All of the 18 patients with either complete or partial remission stated that the operation improved their life quality and that they were happy to have consented to the operation.

In the evaluation of the patients with long-term follow-up after the first year, no mortality occurred among 27 patients. In the comparisons of the first and fifth year drug use, in only three patients, changes in the drug dose were noted. One of these patients, a 27-year-old female, continued to take an increased dose of anticholinesterase and steroid drug in the postoperative first year, while the dose was reduced in the third year to the level of preoperative year, and thus, the patient was classified in Group D, rather than Group W. Of the other two patients from Group I, a 62-year-old woman stopped taking the drugs in the postoperative first year and returned to routine activities. In the fifth year, however, she started to take much lower doses of steroids than preoperative doses. The other patient, a 44-year-old woman significantly reduced the dose of the drug in the first year compared to the preoperative dose and stopped taking the drug in the third year, and was able to carry out her daily activities in the fifth year without using any drugs.

The patients reported no difference in the life quality for the first and fifth year of the operation. Nevertheless, drug doses were increased at regular intervals for short periods in all of the 15 patients who were taking drugs. One patient with complete remission who got pregnant while she was not taking the drug reported that she used drugs at certain intervals but stopped

using with the termination of pregnancy. The reasons to increase drug doses were reported by the patients, as seasonal changes and upper respiratory tract infections in winter months. Strikingly, despite a stability achieved in the general condition, there were times of aggravation. This suggests that the factors causing the disease are not completely eliminated with thymectomy, but the number of causative factors were reduced or their effects were suppressed. Failure to obtain optimal outcomes after thymectomy procedure have been attributed to several factors, such as incomplete thymectomy, irreversible neuromuscular joint damage, presence of the peripheral lymphoid nodules and spleen that can have thymic effects, presence of peripheral T cells with long life, and heterogeneous disease mechanism (different thymic effects on patients) [22].

In some studies, better long-term postoperative outcomes have been reported [9,13,15]. However, these studies have not provided a clear explanation for this hypothesis. In advanced ages, myasthenia findings may be triggered by physiological muscular weakening; however, this was not supported by any findings in our study.

In our series, no results have been obtained supporting that the pace of recovery will improve with prolonged time after the first year of thymectomy. In addition, no statistically significant differences were found between the first and fifth year drug use and general conditions of the patients.

As a conclusion thymectomy is a safe and reliable method of treatment for Myasthenia Gravis. Nevertheless, no statistically significant differences were determined between the first and fifth year clinical outcomes.

Declaration of conflicting interests

The authors declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

Funding

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article.

References

1. Hohlfeld R, Wekerle H. The thymus in myasthenia gravis. *Neurol Clin* 1994; 12: 331-342.
2. Blalock A, Harvey AM, Ford FR, Lilienthal J Jr. The treatment of myasthenia gravis by removal of the thymus gland. *JAMA* 1941; 117: 1529-33.
3. Dural K, Yıldırım E, Han S, Ozisik K. The importance of the time interval between diagnosis and operation in myasthenia gravis patients. *J Cardiovasc Surg* 2003; 44: 125-9.
4. Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 327-34.



5. Werneck LC, Cunha FMB, Scola RH. Myasthenia gravis: a retrospective study comparing thymectomy to conservative treatment. *Acta Neurol Scand*. 2000; 101: 41-6.
6. Hase R, Sugiura H, Fukunaga A, Takahashi H. Clinical outcomes following extended thymectomy for myasthenia gravis: report of 17 cases. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2006; 12: 203-6.
7. Yuan HK, Huang BS, Kung SY, Kao KP. The effectiveness of thymectomy on seronegative generalized myasthenia gravis: comparing with seropositive cases. *Acta Neurol Scand* 2007; 115: 181-4.
8. Ozdemir N, Kara M, Dikmen E, Nadir A. Predictors of clinical outcome following extended thymectomy in myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23: 233-7.
9. Shrager JB, Nathan D, Brinster CJ, Yousuf O. Outcomes after 151 extended transservical thymectomies for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 1863-9.
10. Park IK, Choi SS, Lee JG, Kim DJ, Chung KY. Complete stable remission after extended transsternal thymectomy in myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 525-8.
11. Kawaguchi N, Kuwabara S, Nemoto Y, Fukutake T. Effects of thymectomy on late-onset myasthenia gravis without thymoma. *Clin Neurol Neurosurg* 2007; 109: 858-61.
12. Huang CS, Hsu HS, Huang BS, Lee HC. Factors influencing the outcome of transsternal thymectomy for myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand* 2005; 112: 108-14.
13. Zielinski M, Kuzdzal J, Szlubowski A. Transservical-Subxiphoid-Videothoroscopic "Maximal" thymectomy-operative technique and early results. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 404-10.
14. Zielinski M, Kuzdzal J, Szlubowski A, Soja J. Comparison of late results of basic transsternal and extended transsternal thymectomies in the treatment of myasthenia gravis. *Ann Thorac Surgery* 2004; 78: 253-8.
15. Kattach H, Anastasiadis K, Cleuziou J, Buckley C, Shine B. Transsternal thymectomy for myasthenia gravis; surgical outcome. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 305-8.
16. Masoaka A, Yamakawa Y, Niwa H, Fukai I. Extended thymectomy for myasthenia gravis patients; a 20-year review. *Ann Thorac Surg*. 1996; 62: 853-9.
17. Kim HK, Park MS, Choi YS, Kim K. Neurologic outcomes of thymectomy in myasthenia gravis: comparative analysis of the effect of thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007; 134: 601-7.
18. Pompeo E, Nofroni I, Iavicoli N. Thorascopic completion thymectomy in refractory non-thymomatous myasthenia. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 918-23.
19. Shrager J, Deeb M, Mick R, et al. Transcervical thymectomy for myasthenia gravis achieves results comparable to thymectomy by sternotomy. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 320-7.
20. Marulli G, Rea F. Myasthenia gravis and thymectomy: many doubts and few certainties. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014. doi: 10.1093/ejcts/ezu398.
21. Yu S, Li F, Chen B, et al. Eight-year follow-up of patients with myasthenia gravis after thymectomy. *Acta Neurol Scand*. 2015; 131:94-101.
22. Roth T, Ackermann R, Stein R, Inderbitzi R. Thirteen years follow-up after radical transsternal thymectomy for myasthenia gravis. Do short-term results predict long-term outcome? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002; 21: 664-70.

■ Original Article

Prevalence of metabolic syndrome in obese prepubertal and pubertal children

Obez prepubertal ve pubertal çocuklarda metabolik sendrom prevalansı

Ayça TÖREL ERGÜR^a

Kırıkkale University, School of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Endocrinology, Kırıkkale, TURKEY

ABSTRACT

Aim: Obesity associated with metabolic syndrome is characterized by glucose intolerance, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia and other hormonal disorders in childhood. Unfortunately, if the preventive measures are not taken in time they become obese in the adult age. The prevalence of metabolic syndrome in the pediatric age group is still not well known in our country. The purpose of our study is to evaluate the prevalence of metabolic syndrome and other metabolic characteristics in the obese prepubertal and pubertal children.

Material and methods: We studied 70 obese children and adolescents. Each child was subjected to detailed examination including anthropometric measures, blood testing (biochemistry, blood fasting glucose, renal and hepatic function tests, lipids, electrolytes, hormonal testing including free T3, free T4, TSH, thyroid autoantibodies, fasting insulin levels and oral glucose tolerance test). The criteria of metabolic syndrome were defined according to modified WHO criteria. Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) parameters were used as index of insulin resistance.

Results: Metabolic syndrome was found in 18.8% of cases. Metabolic syndrome was found in a significantly higher rate in the pubertal prepubertal group ($P > 0.05$). The data related with glucose homeostasis; fasting hyperinsulinemia, impaired glucose tolerance were 33.3% and 5.5% in the prepubertal group, where it was 64.7% and 23.5% in the pubertal group, respectively. Hypertension was observed in four pubertal cases (11.7%). Dyslipidemia were identified in 41.6% and 41.1% in prepubertal and pubertal groups, respectively, with no significant differences ($P < 0.05$).

Conclusion: Metabolic syndrome prevalence especially abnormal glucose homeostasis among the obese pediatric age group was quite high. We suggested that, early diagnosis, regularly follow-up and if needed, treatment will prevent beta-cell destruction and development of type 2 diabetes mellitus in these cases.

Key words: Childhood obesity, obesity prevalence, metabolic syndrome, diabetes mellitus

Sorumlu Yazar^a: Ayça Törel ERGÜR, M.D. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı
Kırıkkale, TURKEY

Phone: -90 312 266 67 78 e-mail: aycaergur@superonline.com

Received: 24.04.2015 Accepted: 23.07.2015

doi: 10.18663/tjcl.58516.

ÖZET

Amaç: Çocukluk çağıında Metabolik Sendrom (MS), ilişkili obezite glukoz intoleransı, insülin direnci, tip 2 diabetes, dislipidemi ve diğer hormonal bozukluklarla karakterizedir. Ne yazık ki Maalesef bu olgular koruyucu önlemler alınmadığı takdirde erişkin yaşamda obez hale gelecektirler. Pediatrik yaşta MS prevalansı ülkemizde halen iyi bilinmemektedir. Bu amaçla çalışmamızda prepubertal ve pubertal çocuklarda MS ve diğer metabolik özelliklere ait prevalansın değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: 70 obez çocuk çalışmaya alındı. Antropometrik ölçümleri içeren detaylı muayenesi yapılan herbir çocuğa, kan biyokimyası; kan şekeri, renal ve hepatik fonksiyon testleri, lipidler, elektrolitler, hormonal değerlendirme için FT3, FT4, TSH tiroid otoantikörleri, açlık insülin seviyeleri ve OGTT uygulandı. Metabolik sendrom kriterleri modifiye WHO kriterlerine göre tanımlandı. "Homeostasis model assessment of insulin resistance" (HOMA-IR) parametresi insülin rezistans indeksi olarak kullanıldı.

Bulgular: Tüm olgularda MS prevalansı %18,8 olarak saptandı. MS prepubertal gruba göre pubertal grupta anlamlı derecede yüksekti ($P > 0,05$). Glukoz homeostazına ilişkin bulgular, prepubertal grupta açlık hiperinsülinemisi, bozulmuş glukoz toleransı olup sırasıyla %33,3 ve %5,5 idi. Aynı bulgular pubertal grupta sırasıyla %64,7 ve %23,5 idi. Hipertansiyon 4 (%11,7) pubertal vakada gözlemlendi. Prepubertal ve pubertal grupta dislipidemi sırasıyla %41,6 ve %41,1 olarak saptandı. Bu yönü ile anlamlı farklılık yoktu ($P < 0,05$).

Sonuçlar: Obez pediatrik yaş grubunda özellikle anormal glukoz homeostazını içeren MS prevalansı belirgin yüksek saptandı. Sonuç olarak bu olgularda erken tanı, düzenli izlem ve gerekirse tedaviyle, beta hücre yıkımının ve tip 2 diabetes gelişiminin önlenilebileceği düşünülebilir.

Anahtar kelimeler: Çocukluk çağı obezitesi, obezite prevalansı, metabolik sendrom, diabetes mellitus

Introduction

Obesity in early childhood increases the risk of premature illnesses and early death, raising public health concerns. Recent studies showed that prevalence of nutritional deficiencies and infectious diseases decreased while morbidity due to other causes such as diabetes and cardiac diseases in the pediatric age-group increased [1]. The prevalence of the diseases associated with obesity may be affected by environmental factors, lifestyle changes and economical status. Although the prevalence of childhood obesity was previously reported to be between 9.1-12.8% in Turkey [2], it seems that its prevalence still steadily increasing.

Since there is insufficient data for the prevalence of metabolic syndrome in obese prepubertal and pubertal children in our country, in this study we aimed to search the clinical, metabolic and biochemical characteristics and prevalence of metabolic syndrome of 70 obese children and adolescents.

Material and Methods

The study group consisted of 70 children and adolescents (the mean age 10.7 ± 2.9 years old) with obesity. All the cases were admitted to Kırıkkale University, Department of Pediatric Endocrinology and Diabetes. All the cases underwent a detailed physical examination, pubertal staging and anthropometric evaluation such as chronological age, height, weight, standing height. Height was expressed as SD score, body mass index as BMI: weight (kg)/ height (meters)

[2]. Children with BMI exceeding 95th percentile for age and sex is termed as obese [3]. The pubertal development stage was assessed by the same pediatric endocrinologist using the criteria of Tanner Stages [4]. In the physical examination, acanthosis nigricans reflexing insulin resistance was evaluated in each case (Figure 1).

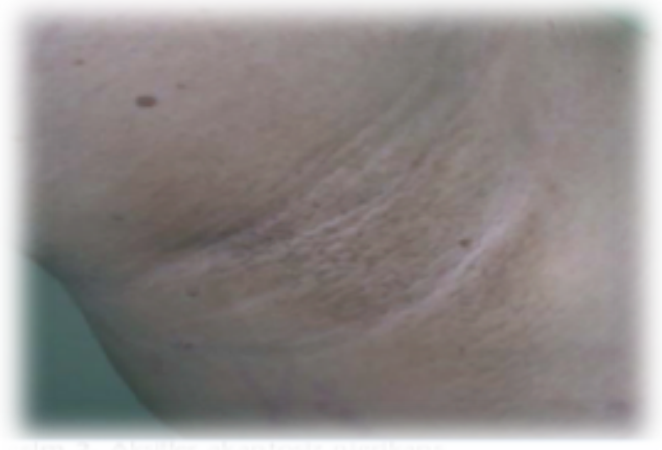


Figure 1. Appearance of axillary acanthosis nigricans

The height was measured to the nearest 0.5 cm on a standard height board, and the weight was determined to the nearest 0.1 kg on a standard physician's beam scale with the subject dressed only in light underwear and without shoes. Blood pressure was measured with a standard mercury sphygmomanometer after the cases had rested for at least 15 min.

Written informed consent was obtained from the parents. The inclusion and exclusion criteria of the study are shown in Table 1.

Table 1. The inclusion and exclusion criteria

The inclusion criteria	The exclusion criteria
1. Cases between 4-17 years of age without any chronic disease and infection of any kind such as cardiac, renal, hepatic, diabetes, cancer, psychiatric diseases.	1. Cases with a prior major illness; cardiac, renal, hepatic, cancer, psychiatric diseases and, type 1 or 2 diabetes.
2. BMI>95th percentile for age and gender based on the standards of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC)	2. Cases taking medications such as glucocorticoids.

Blood fasting glucose, renal and hepatic function tests, lipids

(total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein-cholesterol (LDL), triglycerides, high-density lipoprotein-cholesterol (HDL), electrolytes, hormonal testing such as FT3, FT4, TSH, thyroid autoantibodies, fasting insulin levels. and an oral glucose tolerance test were performed in all cases. An oral glucose tolerance test (OGTT) was performed using a dose of 1.75g glucose/kg body weight (maximum of 75 g). Venous blood samples were obtained at 0, 30, 60, 120, 180 minutes to measure plasma glucose and plasma insulin levels in the morning by venipuncture after a night fasting [5]. Plasma glucose level was determined by the glucose oxidase method, plasma insulin was measured by using IMMULITE immunoassay. The criteria for obesity and metabolic syndrome, defined by WHO was shown in Table 2 [3].

Table 2. Criteria of metabolic syndrome which was defined as having ≥ 3 of the following components

1. Obesity	BMI > 95th percentile for age and sex
2. Abnormal glucose homeostasis	
Impaired fasting glucose	≥ 100 mg/dl
Fasting hyperinsulinemia	prepubertal > 15 mU/L; pubertal > 30 mU/L
Impaired glucose tolerance	OGTT 120 min; 200 mg/dl > plasma glucose level ≥ 140 mg/dl
3. Hypertension	systolic blood pressure > 95th percentile for age and sex
4. Dyslipidemia	
Triglycerides	< 10years; > 102 mg/dl and > 10years; > 136 mg/dl < 35mg/dl
Low LDL-c	> 95th percentile
High Total -c	

Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) parameter (fasting insulin × fasting glucose / 18 / 22.5) ; was used as index of insulin resistance [6]. A cut-off HOMA-IR level of > 2.5 in children and; >4 in adolescents was used to identify an insulin-resistance status [6].

Statistical analysis: For the statistical analysis SPSS (Inc Version 11.0 software) statistical programs was used. The results are expressed as mean and median values in qualitative variables and as a percentage. Abnormal glucose homeostasis (insulin resistance) parameters and metabolic syndrome prevalence's in the prepubertal and pubertal groups were estimated by chi-square test. The differences were tested by Student's test. Statistical significance was taken as P < 0.05.

Results

The study group consisted of 70 cases (ages between 4.6 to 16.3years) with obesity. The general characteristics, anthropometric values, glucose and lipid metabolism features of all the cases are shown in Table 3.

Table 3. Clinical characteristics of the cases

Case (n)	70
Female	36
Male	34
Age (year)	10.7± 2.9
BMI (w/h ² ;kg/ m ²)	26.7 ± 4.5
Systolic BP (mmHg)	109.8 ± 14.1
Diastolic BP (mmHg)	69.9 ± 9.9
Fasting glucose (mg/dl)	88.3 ± 9.2
Fasting insulin (IU/L)	20.7 ± 15.4
Glucose / insulin	9.07 ± 6.3
IRHOMA	3.48 ± 3
OGTT 120'glucose (mg/dl)	114 ±25.8
OGTT 120'insulin (mg/dl)	88.9 ± 17.4
Total-cholesterol (mg/dl)	179.9 ± 32.4
Triglycerides (mg/dl)	126.7 ± 76.1
HDL-cholesterol (mg/dl)	48.4 ± 8.8
LDL-cholesterol (mg/dl)	106.9 ± 29.9

Of the 70 obese children, 56 (80%) had a positive family history for obesity. Achantosis nigricans was determined in 20% of the cases. Achantosis nigricans and hypertension were significantly more common in pubertal cases ($P < 0.05$). OGTT performed in 70 cases and the total abnormal glucose homeostasis was identified in 67.1%, hyperinsulinemia in 48.5%, impaired glucose tolerance in 14.3% and none of the cases were determined as having impaired fasting glucose. Hyperinsulinemia, impaired glucose tolerance,

high triglycerides were also more frequent in pubertal than prepubertal children. There was no significant differences in the prevalence of metabolic syndrome by gender.

Table 4 shows the prevalence of metabolic syndrome of prepubertal and pubertal cases. In this according with metabolic syndrome was found in 20 (58.8%) cases in pubertal cases, 12(33.3%) cases in prepubertal cases. Metabolic syndrome was significantly more frequent among pubertal cases than prepubertal cases.

Table 4. Anthropometric values and metabolic syndrome parameters in prepubertal and pubertal cases

Parameter	Prepubertal	Pubertal	P	Total
n (%)	36 (51.4%)	34 (48.5%)	NS*	70
Female/Male	19/17	18/16	NS*	
Age (year)	7.97 ± 1.9	13.2 ± 1.89	< 0.05	
BMI (kg/m ²)	26.7 ± 3.5	31.1 ± 4.8	< 0.05	
Abnormal glucose homeostasis	19 (52.7%)	28 (82.4%)	< 0.05	47 (67.1%)
Hyperinsulinemia	12 (33.3%)	22 (64.7%)	< 0.05	34 (48.5%)
Impaired glucose tolerance	2 (5.5%)	8 (23.5%)	< 0.05	10 (14.3%)
Impaired fasting glucose	-	-	-	-
Elevation of IR-HOMA	7 (19.4%)	14 (41.2%)	< 0.05	21 (30%)
Dyslipidemia	15 (41.6 %)	14 (41.1%)	NS*	29 (41.4%)
High total cholesterol	17 (42.7%)	19 (55.8%)	NS*	36 (51.4%)
High triglycerides	10 (27.7%)	25 (73.5%)	< 0.05	35 (50%)
Low HDL cholesterol	8 (22.2%)	10 (29.4%)	NS*	18 (25.7%)
Hypertension	-	4 (11.7%)	< 0.05	4 (5.7%)
Acanthosis nigricans	6 (22.2%)	12 (35.3%)	< 0.05	18 (25.7%)
Metabolic syndrome	12 (33.3%)	20 (58.8%)	< 0.05	32 (45.7%)

Abbrev: NS: nonsignificant

Ten cases were diagnosed as subclinical hypothyroidism. The mean serum TSH level was 6.1 ± 1.24 IU/L. Thyroid autoantibody positivity was not observed in any of the cases.

Discussion

Recent studies have shown an increase in the prevalence of metabolic syndrome in obese children and adolescents [1]. The metabolic syndrome is defined by a combination of obesity, hypertension, dyslipidemia, abnormal glucose metabolism such as hyperinsulinism, insulin resistance, impaired fasting glucose tolerance, impaired glucose tolerance and/or type 2 diabetes mellitus [1]. Besides obesity, low birth weight, increased gain in body mass in early childhood, decreased pubertal insulin sensitivity and clinical markers of insulin resistance (acanthosis nigricans, polycystic ovarian syndrome, premature adrenarche) increased risk of metabolic syndrome [7].

The prevalence of obesity and associated metabolic syndrome in children and adolescents still seems to steadily increasing in Turkey. So obesity in children and adolescents has become a major public health issue in our country. Obese children have a high risk to become obese adults with a high risk for the occurrence of type 2 diabetes, cardiovascular, orthopaedic, bone and other diseases. The most effective tool for prevention of metabolic syndrome is to avoid the development of childhood obesity. Unfortunately, besides several studies, there is not enough knowledge about the prevalence of glucose and/or lipid abnormalities and metabolic syndrome in obese children in Turkey.

In our study the prevalence of abnormal glucose metabolism in obese cases was found as 67.1%. None of the cases had impaired fasting glucose or type 2 diabetes, while 10 obese

cases had impaired glucose tolerance. In a study from Southern Italy, the prevalence of insulin resistance was found as 40.8% in obese children and as 41.2% in obese adolescents. None of the subjects had impaired fasting glucose or diabetes as in our study, while 4 obese patients had impaired glucose tolerance (4%). According to this study; impaired glucose tolerance is still rare whereas insulin-resistance is already detectable in more than 40% of obese children and adolescents in Southern Italy [8]. Their observations confirm that metabolic risk factors can be found at a very early age and strengthen the case for implementing programs for prevention and treatment of childhood obesity. In a study from Spain, the prevalence of insulin resistance in obese children was found 35.8%, impaired glucose tolerance was found in 7.4%, but there was no case with type 2 diabetes mellitus [8]. Our findings as high prevalence of insulin resistance in obese children, were in conformity with both studies.

In another study; Wiegand et al reported that the prevalence of abnormal glucose tolerance and type 2 diabetes were 7.5% and 1.2%, respectively in 491 obese European children and adolescents [9]. Accordingly, the incidence of childhood obesity and type 2 diabetes is an increasing problem in Europe. Impaired glucose tolerance and type 2 diabetes are far more common in obese European children of Caucasian origin than previously thought. Therefore, using fasting glucose levels as the main screening tool appears to be insufficient in detecting these children. Wiegand et al reported that the percentage of type 2 diabetes in the obese pediatric cases was very high [9]. In our study we did not determine type 2 diabetes in the obese cases. An increased prevalence of type 2 diabetes mellitus in obese children and adolescents, especially in specific ethnic subgroups was observed. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in a large group of 520 Caucasian children and adolescents with obesity living in Germany was assessed. They reported that 1.5% (n=8) of the obese cases were type 2 diabetes while impaired fasting glucose was detected in 3.7% (n=19) and impaired glucose tolerance in 2.1% (n=11) of the patients [9]. Screening for diabetes in severely obese children and adolescents (BMI-SDS > 2.5) was therefore recommended [9].

In an extensive work, "Bogalusa Study" made by Chen et al on children at pediatric age group the metabolic syndrome was found to be 4% in white and 3% in black children [10]. In another extensive research made on Finnish children and adolescents investigating cardiovascular risk factors, the incidence of metabolic syndrome was determined as 4% [11]. In USA, in the third National Health and Nutrition Research during 1988-1994 the metabolic syndrome frequency was

found to be 4.2% (6.1% in males and 2.1% in females) [12]. In the same investigation in obese adolescents (BMI > 95 percentiles) the frequency of metabolic syndrome was found to be 28.7% and in overweight cases (between BMI 85-95 percentiles) 6.8%. In a study made recently on obese adolescents of metabolic syndrome was found to be 30% and it was noted that with the decrease of insulin sensitivity, the metabolic syndrome components increased [13]. Babaoğlu et al. determined impaired fasting and glucose metabolism in 14.2% of 105 children aged 10-18 years in a multicentre study [14]. Atabek et al. found metabolic syndrome to be 27.2% in 169 obese children and adolescents [2].

In this study we determined MS in prepubertal cases considerably frequent. Some studies showed that, exposure to environmental factors in utero (maternal diabetes or obesity) increases the risk of developing childhood MS and also the risk of early stages of cardiovascular disease [15]. Longitudinal studies of Pima Indian children demonstrated that birth weight, i.e., either small for gestational age (SGA) or large for gestational age (LGA), exposure to diabetes in utero, and obesity are the major factors in the development of childhood MS [16].

As a conclusion, we think that Turkish clinicians should screen obese children and adolescents from the point of view of metabolic syndrome. Multicentre, population based diabetes screening programs in accordance with the model protocol suggested by WHO are essential for the estimation and determination of metabolic syndrome prevalence in Turkey.

Declaration of conflicting interests

The authors declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

Funding

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article.

References

1. Knerr I. Obesity and metabolic syndrome in children and adolescents. *MMW Fortschr Med* 2004; 146: 41-3.
2. Atabek EA, Pirgon O, Kurtoğlu S. Prevalence of metabolic syndrome in obese Turkish children and adolescents. *Diab Res Clin Pract* 2006; 72: 315-21.
3. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diab Med* 1998; 15: 539-53.



4. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969; 44: 291-303.
5. ISPAD Clinical practice consensus guidelines 2014 Compendium. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. In: Craig ME, Jefferies C, Dabelea D et al. *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl.20) 4-17.
6. Conwell LS, Trost SG, Brown WJ, Batch JA. Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents. *Diab Care* 27: 2004; 314-9.
7. Barkai L, Paragh G. Metabolic syndrome in childhood and adolescence. *Orv Hetil* 2006; 147: 243-50.
8. Valerio G, Licenziati MR, Iannuzzi A et al. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents from Southern Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Disease* 2006; 16: 279-84.
9. Wiegand S, Maikowski U, Blankenstein O et al. Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in European children and adolescents with obesity - a problem that is no longer restricted to minority groups. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 191-206.
10. Chen W, Bao W, Begum S, Elkasabany A, Srinivasan SR, Berenson GS. Age-related patterns of the clustering of cardiovascular risk variables of syndrome X from childhood to young adulthood in a population made up of black and white subjects: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes* 2000; 49: 1042-48.
11. Raitakari OT, Porkka KV, Ronnema T, et al. The role of insulin in clustering of serum lipids and blood pressure in children and adolescents. The cardiovascular risk in young Finns study. *Diabetologia* 1995; 38: 1042-50.
12. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 821-7.
13. Cruz ML, Weigensberg MJ, Huang TT, Ball G, Shaibi GQ, Goran MI. The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 108-13.
14. Babaoğlu K, Hatun S, Arslanoğlu I, et al. Evaluation of glucose intolerance in adolescents relative to adults with type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19: 1319-26.
15. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr B. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005; 115: 290-6.
16. Dabelea D, Hanson R, Lindsay R, et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risk for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes* 2000; 49: 2208-11.

■ Original Article

Yeni kurulan bir tıbbi onkoloji bölümüne başvuran meme kanserli hastaların demografik verileri

Demographic data of the patients with breast cancer referred to a newly settled medical oncology department

Selim YALÇIN^{1a}, Eren Engin KAVAK², Süha ÇETİN²

¹ Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Onkoloji Bilim Dalı, Kırıkkale,

² Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale, TÜRKİYE

ÖZET

Amaç: Meme kanseri dünyada kadınlarda en sık görülen kanser tipidir. Yeni kurulan bir onkoloji merkezinde takip edilen meme kanserli olguların klinik ve patolojik özellikleri dökümanente edilmek istendi.

Gereç ve Yöntemler: Mayıs 2012 - Aralık 2014 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi onkoloji polikliniğine başvuran ve takip edilen meme kanseri tanısı alan 56 hastanın klinik ve patolojik özelliklerini değerlendirildi. Hastalar yaş, cins, klinik evre patolojik özellikleri (histolojik tipi, hormon reseptör durumu, tümör greydi, çapı, pozitif lenf nodu tutulumu), hastaya verilen kemoterapiler ve diğer tedaviler, cerrahi tedavi şekli, metastaz bölgeleri değerlendirmeye alındı.

Bulgular ve Sonuç: Hastaların tamamı kadındı. Medyan yaş 54 yıl bulundu. Olguların 29 u %52'si operabl, 22si %40'ı metastatik, 4 ü %8'i ise lokal ileri meme kanseri idi. Histolojik olarak hastaların; 40ı %71,4 ü invazif duktal karsinom, 8i %14'ü lobuler karsinom, 8 i %14ü mikst karsinom idi. Estrogen reseptörü (ER) 33 %60 hastada, progesteron reseptörü (PR) ise 31 %56 hastada pozitif değerlendirildiği saptandı. Erken evrede 43 %77 modifiye radikal mastektomi, 12 %21 lumpektomi, bir hastada ise basit mastektomi uygulanmıştı. Metastatik hastalarda lokalizasyonuna göre sırasıyla kemik, lökoregionel (cilt-lokal-lenf nodu), karaciğer, akciğer ve plevra, beyin en sık tutulan bölgelerdi. Olguların 23 %41'ine palyatif radyoterapi, 6 %11'ine sadece hormonal tedavi, 50 %89'u kemoterapi kombinasyonu +/- hormonal tedavi verildi.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, prognostik faktörler, demografi

Sorumlu Yazar: Dr. Selim YALÇIN Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Onkoloji BD, 71450, Kırıkkale, TURKEY

Gsm: 533 622 67 67 e-mail: drselimyalcin@gmail.com

Received: 24.04.2015 Accepted: 03.08.2015

doi: 10.18663/tjcl.72043.

ABSTRACT

Aim: Breast cancer is the most common cancer among women in the world. The clinical and pathological characteristics in patients with breast cancer were evaluated at a newly established oncology center.

Material and Methods: Demographic characteristics of 56 breast cancer patients which have been followed between May 2012 and December 2014, were evaluated according to their clinical and pathological features. Patients were classified according to their age, gender, clinical stage, pathologic features (histological subtype, grade, size, hormone receptor status, lymph node status), type of treatment, surgical procedure, and site of metastasis.

Results and Conclusion: All patients were female and median age was 54 years. Among them 29 (52%) was operable and 22 (40%) were metastatic breast cancer, whereas 4 (8%) were locally advanced breast cancer. Histologically, invasive ductal carcinoma, lobular carcinoma, and mix carcinoma were found in 40 (71.4%), 8 (14%), and 8 (14%) cases, respectively. 33 (60%) patients were estrogen receptor (ER) positive and 31 (56%) patients were progesterone receptor (PR) positive. In early breast cancer, 43 (77%) patients had undergone modified radical mastectomy, 12 (21%) patients were treated by lumpectomy, and one patient had undergone simple mastectomy. In metastatic breast cancer; sites of metastasis were bone, locally and regionally; liver, lung and pleura, and brain. 23 (41%) patients with metastatic breast cancer had received palliative radiation therapy, 6 (11%) had only hormonal therapy and 50 (89%) had chemotherapy with or without hormonal therapy.

Key words: Breast cancer, prognostic factors, demographic properties

Giriş

Kanser türleri açısından bakıldığında, meme kanserinin birçok ülkede kadınların sağlığını etkileyen önemli bir kanser türü olduğu bilinmektedir. Erken tanı yöntemlerinin gelişmesi ve tedavideki ilerlemelere rağmen halen önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Literatürde yer alan bilgiler incelendiğinde; dünyada her üç dakikada bir kadına meme kanseri tanısı konulduğu ifade edilmektedir [1].

Erken evre meme kanserli hastalarda etkin ve yeterli bir tedavi kür sağlayıcı iken metastatik hastalarda tam bir şifa sağlamak ne yazık ki mümkün değildir. Tüm bu iki grupta yani hem erken hem de metastatik hastalarda tedavi planlarken yol gösterici olan çeşitli faktörler bulunmaktadır. Opere edilecek erken evre meme kanserinde tedavi seçimini etkileyen önemli hususlar, hastanın yaşı, tümörün çapı, aksillada metastatik lenf nodunun olup olmaması ve sayısı, menapoza girip girmediği, histolojik alt tipi ve diferansiyasyon derecesi, östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve büyüme faktörü reseptörü olan CerbB2 veya diğer adı ile HER-2 durumudur. Metastatik hastalarda ise bunlara ilaveten metastazın yeri ve yaygınlığı, hastanın performansı, CerbB2 durumu hastalığın prognozunu ve tedavi seçimini belirlemede önemlidirler [1-3].

Kırıkkale'de ilk onkoloji merkezi olmamız nedeniyle meme kanserli vakalarımızın demografik, patolojik ve klinik özelliklerini sunmayı uygun bulduk.

Gereç ve Yöntem

Kırıkkale ilinde ilk kez kemoterapi düzenli olarak Mayıs 2013'te başladı. Çalışmamıza Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi onkoloji polikliniğine başvuran, Mayıs 2013-Aralık 2014 tarihleri arasında takip edilen meme kanseri tanısı alan 56 hasta alındı. Meme kanseri hastaları retrospektif olarak klinik ve patolojik özellikleri açısından değerlendirildi. İstatistiksel analizler için "SPSS for Windows 17.0 versiyonu" kullanıldı.

Bulgular

Meme kanseri tanısı ile onkoloji polikliniğine başvuran 56 kadın hasta çalışmaya alındı. Hastaların ortanca yaşı 54 (30-86) idi. Hastaların çoğunluğunu 36'sı (%65) 50 yaş ve üzeri hastalardan oluşturmaktaydı. Menarş yaşı ortanca 13 (11-15) olarak saptandı. Olguların 35'si (%64) postmenapozaldi (Tablo 1). Genel olarak tüm hastalara bakıldığında ailede meme kanseri öyküsü hastaların %10'unda mevcuttu.

Tablo 1. Hastaların Demografik Özellikleri

Hasta sayısı	56
Yaş ortanca	54
Yaş	
<50	20 (%36)
>50	36 (%64)
Premenapozal	20 (%36)
Postmenapozal	36 (%64)

Hastaların 35'i (%64) çocuk sahibiydi. Çocuk sahibi olma oranı 2 ve daha fazlası % 68, bir yıl ve daha fazla emzirme oranı ise çocuk sahibi olanlarda % 80, her iki memeden emzirme oranı da %71 olarak bulundu. Kontraseptif kullanımı 3 vakada (%6) saptandı. Sadece bir hastanın hormon replasman tedavisi aldığı gözlemlendi. Hastaların 20'sinde (%36) sigara içiciliği saptandı.

Olguların 29'sında (%51,7) tümör sağ memede, 26'sında (%46,4) sol meme bir hastada % 1,7' sinde de her iki memede saptandı.

Tümörün histolojik tiplerine göre dağılımı ise en sık invaziv duktal karsinom 40'ında (%71,4), sonra sırasıyla invaziv lobuler karsinom 8'inde (%14) ve mikst tip 8'inde (%14) gözlemlendi (Tablo 2).

Tümörlerin histopatolojik verileri bakılırsa, en sık Evre II hastalık saptanırken başvuruda metastaz hastaların 20'sinde (%35) gözlemlenmiştir. Hastaların 20'sinde (%35) lenf nodu metastazı saptanmazken lenf nodu pozitif hastaların çoğunluğunda (18'inde) 1-3 lenf nodu metastazı saptanmıştır (N1 %33). Hastaların 33'ünde (%60) Östrojen reseptörü (ER) pozitifliği, CerbB2 pozitifliği ise 15 hastada (%26) bulundu (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların Tanı anında patolojik özellikleri

Histolojik tipler		
İnvaziv duktal karsinom (IDC)	40	71
İnvaziv lobuler karsinom (ILC)	8	14
Mikst	8	14
Aksillar Lenf Nodu tutulumu		
Pozitif	20	35
Negatif	36	65
CerbB2		
0		
1+		
2+	2	3
3+	13	23
Hormon Reseptör Statusu		
ER + PR +	34	60,7
ER- PR +	5	8,9
PR+ ER-	7	12,5
PR- ER-	10	17,8

Metastazla başvuran hastalarda en sık metastaz yeri kemik n=45 (%80) iken ikinci sıklıkta akciğer n=8 (%14) metastazi saptanmıştır.

Cerrahi tedavi yöntemlerine bakıldığında 43'üne (%77) modifiye radikal mastektomi, 12'sine (%22) meme koruyucu cerrahi yapıldığı, bunlardan hiçbirine sentinal lenf nodu biyopsisi uygulanmamıştır.

Hastaların 50' sine (% 89) kemoterapi verildi. Bu tedaviler 31'inde (%56) antrasiklin, %36'sında antrasiklin + taksan bazlı kemoterapi rejimleri olarak uygulandı.

Hormon reseptörü pozitif olan hastaların 43'ü (%78) başlangıçtan itibaren veya kemoterapi sonrası endokrin tedavi başlandı. Bunların çoğunluğunu aromataz inhibitörleri 15'inde (%36) oluştururken, %28 hastaya tek başına tamoksifen verildi. Radyoterapi ise hastaların 32'sine (%58) uygulandı.

Tartışma

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen ve ikinci sıklıkta ölüme neden olan malign hastalık olup, görülme riski yaş ile artmaktadır. İstatistiklere göre kadınlarda görülen kanserler içinde %24,1 ile ilk sırada yer almaktadır [4]. Batı toplumunda tüm meme kanserlerinin %5-7'si 40 yaş altında iken, Türkiye' de bu oran %20 civarındadır [5,6]. Türkiye'den bir grup araştırmacı 11.208 meme kanserli hasta üzerinde yaptıkları çalışmada meme kanserinin %31'inin 40-50 yaş arasında, %20,2'sinin 40 yaşın altındaki kadınlarda görüldüğünü tespit etmişlerdir [5]. Bizim çalışmamız da ülkemizdeki oranlara yakın olup 50 yaş ve altı hasta oranı %36 saptanmıştır. Çalışmada ortalama yaş 56 olup, 40-50 yaş arası hasta oranımız ise %20 tespit edildi.

Meme kanseri, farklı histolojik ve biyolojik özelliklere sahip olup, bu özellikler kişiden kişiye değişmektedir [7]. Meme kanserinde bilinen prognostik faktörler tümör boyutu, tutulan lenf düğümü sayısı, histolojik ve nükleer derece ve hormon reseptörü durumlarıdır [8]. Çalışmamızda elde

edilen veriler değerlendirildiğinde tanı sırasında Evre I ve II olarak değerlendirilen olgu oranı %65, Evre III-IV olarak değerlendirilen lokal ileri ve metastatik olgu oranı ise %35 tespit edildi. Ulusal Meme Kanseri Kayıt Programı verilerinde, tüm yaş grubundaki hastalarda Evre I ve II görülme oranının %79,6, sadece Evre II görülme oranının %52,8 ve sadece Evre III görülme oranının da %9 olduğu görülmektedir [9]. Bizim çalışmamızda Evre III hasta oranı %20 saptanmış olup literatüre göre ileri evre oranlarımız daha yüksek, erken evre oranlarımız ise daha düşüktür.

Ulusal Meme Kanseri Kayıt Programı verilerinde, tüm yaş gruplarındaki olgularda CerbB-2 pozitiflik oranının %17,5 olduğu görülmüştür [5]. Çalışmamızda %26 oranında CerbB-2 pozitifliği saptanmıştır. Çalışmamızda literatüre göre daha yüksek oranda Cerb-B2 pozitifliği saptanmış olup bu merkezimizin yeni olması ve az hasta sayısı ile açıklanabilir. Hasta sayısı arttıkça verilerin daha istatistiksel anlamı olacağına inanıyoruz. Çalışmamız küçük bir merkezde, az sayıda hastada yapılmıştır. Türkiye genelinde bu gibi yeni açılan küçük merkezlerin verilerinin daha fazla toplanması ve daha fazla hasta sayısı içeren çok merkezli çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Hasta sayımız ve takibi kısa olduğundan sağ kalım verileri bildirilmemiştir. Bu hastaların merkezimizdeki takipleri arttıkça bu verileri de içeren daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar çatışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çatışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. CA Cancer J Clin 2001; 51: 15-36.
2. Öztopal, Alakavuklar M. Metastatik meme kanserinde kemoterapi. Hematoloji-Onkoloji Güncel Derleme Dergisi 2001; 3: 128-36.
3. Pak I. Erken evre meme kanserinde prognostik faktörler, Hematoloji- Onkoloji Güncel Derleme Dergisi 2001; 3: 79-83.
4. Stewart SL, King JB, Thompson TD, Friedman C, Wingo PA. Cancer mortality surveillance United States, 1990-2000. MMWR Surveill Summ 2004; 53: 1-108.
5. Ozmen V. Breast cancer in the world and Turkey. The Journal of Breast Health 2008; 4: 7-12.
6. Bland KI, Menck HR, Scott-Conner CE, Morrow M, Winchester DJ, Winchester DP. The National Cancer Data Base 10-year survey of breast carcinoma treatment at hospitals in the United States. Cancer 1998; 83: 1262-73.
7. saacs C, Stearns V, Hayes DF. New Prognostic Factors for Breast Cancer Recurrence. Seminars in Oncology, 2001; 28: 53-67 .
8. Esteva FJ, Sahin AA, Cristofanilli M, Arun B, Hortobagyi GN. Molecular prognostic factors for breast cancer metastasis and survival. Semin Radiat Oncol 2002; 12: 319-28.
9. Özmen V, Fidaner C, Aksaz E, Bayol Ü ve ark. Türkiye'de Meme Kanseri Erken Tanı ve Tarama Programlarının Hazırlanması. The Journal of Breast Health 2009; 5: 125-134.

Review

Toplum kökenli pnömonilerde tanı ve tedavi

Diagnosis and treatment of community acquired pneumonia

Reyhan ÖZTÜRK^{1a}, Sami KINIKLI², Salih CESUR²

¹ Ankara Kamu Hastaneleri Kurumu, 1. Bölge Sekreterliği, Tıbbi Hizmetler Başkanlığı,

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

ÖZET

Pnömoni, enfeksiyöz bir mikroorganizmanın neden olduğu akciğer dokusunun konsolidasyonu ve inflamasyonudur. Toplum kökenli pnömoni (TKP) yakın zamanlarda hastanede yatmamış ya da düzenli sağlık bakımı almamış kişilerde, akciğerlerde gelişen akut bir enfeksiyondur. Sık rastlanan bir durumdur ve görülme sıklığı yaşlı hastalar arasında daha yüksektir. Toplum kökenli pnömoni ayakta geçirilen hafif bir enfeksiyondan, hastanede yatmayı hatta yoğun bakımı gerektirecek ağır bir hastalığa kadar değişik varyasyonlarda olabilir ve hala morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Erişkinlerde *Streptococcus pneumoniae* en sık izole edilen patojendir, çocuklarda ise Respiratuar Sinsityal virüs en sık neden olan viral ajandır. Tedavi stratejileri sıklıkla epidemiyolojik ve demografik veriler ışığında empiriktir. Bu yazıda toplum kökenli pnömoninin epidemiyolojisi, etiyolojisi, risk faktörleri, tanı ve tedavisi özetlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Hastane kökenli pnömoni, etiyoloji, tanısı, tedavisi

ABSTRACT

Pneumonia is defined as inflammation and consolidation of lung tissue due to infectious microorganisms. Community acquired pneumonia is a syndrome in which acute infection of the lungs develops in persons who have not been hospitalized recently and have had little contact to the health care system. It is a common condition and its attack rates are highest in elderly persons. Community acquired pneumonia can vary from a mild outpatient illness to a more severe disease, requiring admission to a hospital or even an intensive care unit and it remains an important cause of morbidity and mortality. *Streptococcus pneumoniae* is the most common pathogen and Respiratory Syncytial virus is the most common important viral pathogen in children. Therapeutic strategies are usually empiric, based upon demographic and epidemiologic factors. In this manuscript, epidemiology, etiology, risk factors, diagnosis and treatment of community acquired pneumoniae are summarised.

Key words: Community acquired pneumonia, epidemiology, etiology, diagnosis, treatment

Sorumlu Yazar^a: Dr. Reyhan ÖZTÜRK, Ankara Kamu Hastaneleri Kurumu, 1. Bölge Sekreterliği, Tıbbi Hizmetler Başkanlığı, Ankara, TÜRKİYE

GSM: 0090 5444263256 e-mail: drreyhan@hotmail.com

Received: 27.04.2015 Accepted: 31.07.2015

doi: 10.18663/tjcl.92054.

Giriş

Önemli bir ölüm nedeni olan pnömoni 1800'lü yılların sonundan bu yana modern mikrobiyolojideki gelişmelerle birlikte yoğun olarak incelenmektedir. Bu ilerleme ve antimikrobiyal ajanlardaki gelişmelere rağmen pnömoni hala komplikasyonların ve ölümün önemli bir nedenidir. Toplum kökenli pnömoni (TKP) yakın zamanlarda hastanede yatmamış ya da düzenli sağlık bakımı almamış kişilerde, akciğerlerde gelişen akut bir enfeksiyondur [1].

İleri yaş, baskılanmış immun fonksiyonlar toplum kökenli pnömoni riskini artırır. Bununla birlikte dental bakım ve yüksek sosyoekonomik düzey riski azaltır. TKP, hala sağlık harcamalarının en önemli nedenidir ve tüm dünyada yüksek maliyete neden olmaktadır [2].

Etiyoloji

Bakteriyel ve viral ajanlar en sık etiyolojik ajanlardır. Fungal ve parazitik etiyoloji daha nadirdir [2]. Antibiyotiklerden önceki dönemlerde *Streptococcus pneumoniae*, pnömoninin %95 nedeniydü. Hala pnömokoklar TKP de sık rastlanan bir etken olmakla birlikte, sıklığı azalmaktadır ve günümüzde Amerika Birleşik Devletleri'nde hastanede yatan hastaların %10-15'inde görülmektedir. Pnömomokkal polisakkarit aşuların erişkinlerde yaygın olarak kullanımı, çocuklar için ulusal pnömokok aşı uygulamaları ve sigara içme oranındaki düşüş bu azalmanın nedenleri arasındadır. Avrupa ve dünyanın diğer bölgelerinde pnömokok aşısının daha az uygulandığı ve sigara içme oranının yüksek olduğu yerlerde pnömokoklar TKP den daha sık sorumlu olmaktadır [1].

Japonya'da toplam 1772 toplum kökenli pnömoni atağının incelendiği çok merkezli bir çalışmada erişkin TKP insidansı %16,9, hastanede yatış oranı %5,3 ve hastanede ölüm oranı 0.7/1000 hasta yılı olarak saptanmıştır. İnsidansın yaşla birlikte ciddi şekilde arttığı, 85 yaşın üzerindeki kişilerde, 15-64 yaş arasındaki kişilerden on kat yüksek oranda TKP görüldüğü tespit edilmiştir. Yaşlı hastalarda TKP etiyolojisinde aspirasyon ilişkili pnömoni ilk sırayı alırken, bunu sırasıyla *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve solunum virüslerinin (influenza dahil) izlediği saptanmıştır. Pnömomokok ve influenza aşularının etkin bir şekilde yapılmasının yaşlı hastalardaki pnömoni riskini düşürebildiği sonucuna varılmıştır [3].

Türkiye'de TKP etkenlerinin araştırıldığı bir çalışmada 98 pnömonili olguda TKP etkenlerinin dağılımını sırasıyla; 44 olguda (%44,9) *Haemophilus influenzae* (H. İnfluenzae) , 25 olguda (%25,5) *Streptococcus pneumoniae* (S. pneumoniae) ve 12 olguda (%12,2) *Moraxella catarrhalis* (M. catarrhalis) olarak bildirmişlerdir. Çalışmada H. İnfluenzae suşlarının %6,1'i, M. catarrhalis suşlarının ise tamamının beta-laktamaz enzimi ürettiği saptanmıştır. S. pneumoniae suşlarının %31,2'sinin E-test yöntemiyle penisiline orta duyarlı olduğu saptanırken, penisiline dirençli suş saptanmamıştır (4). Türkiye'de 1993-1999 yılları arasında yapılan çok merkezli çalışmalarda pnömokok suşlarında orta düzey direnç oranları %24-40 arasında bildirilmiştir [4-6].

Kurutepe ve ark. [7] yaptıkları çalışmada TKP tanısı konulan 128 olguda etkenlerin dağılımını 32 olguda (%25) *S.pneumoniae* (n= 32, 25%), 9 olguda (%7) *H.influenzae* ve *M.pneumoniae*, 10 olguda (%7,8) gram-negatif basil, 6 olguda (%4,7) *M.catarrhalis* (n= 6, 4,7%), 4 olguda (%3,2) *C.pneumoniae*, iki olguda (%1,6) *L.pneumophila* ve bir olguda (%1,4) *Staphylococcus aureus* olarak belirlenmiştir. Atipik patojenlerle enfeksiyon 15 olguda (%11,7) ve karışık enfeksiyon ise 14 olguda (%10,9) bildirilmiştir.

Taşbakan ve ark. [8] 98 sağlık hizmetleri ile ilişkili (nozokomiyal) pnömoni, 89 TKP pnömoni olmak üzere 187 hastada yaptıkları çalışmada nozokomiyal pnömonili olguların 39'unda (%39,8), TKP'li olguların ise 8'inde (%9) etken saptanmıştır. Nozokomiyal pnömonili hastalarda en sık izole edilen bakteriler *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* olarak saptanırken, TKP'li hastalarda en sık izole edilen etkenler *S.pneumoniae* ve *H.influenzae* olarak rapor edilmiştir.

Köksal ve ark [9] yaptıkları çok merkezli bir çalışmada 218 pnömonili hastanın 137 (%62,8)'inde etiyolojik ajan saptanmıştır. En sık izole edilen etkenler sırasıyla; %14,7 oranında *Streptococcus pneumoniae*, %13,8 oranında *Mycoplasma pneumoniae* ve %10,1 oranında respiratuvar sınıfta virüs olarak belirlenmiştir. Olguların %51'inde tek patojen saptanırken, %12'sinde karışık patojen saptanmıştır. Tipik patojenler olguların %35,8'inde, atipik patojenler %20,2'sinde viral etkenler ise %20,6'sında saptanmıştır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı en sık komorbid hastalık olarak saptanmıştır. Erişkinde *S.pneumoniae* en sık patojen olarak saptanırken, 65 yaş altındaki hastalarda en sık karşılaşılan atipik pnömoni etkeni *M. pneumoniae* olarak bildirilmiştir. Yazarlar Türkiye'de TKP ampirik tedavisinin hem pnömokokları hem de *M.pneumoniae*'yi kapsayan antibiyotik rejimleri olarak düzenlenmesini önermişlerdir.

Haemophilus influenzae (H.influenzae), *Staphylococcus aureus* (S.aureus), *Moraxella catarrhalis* (M.catarrhalis) , *Pseudomonas aeruginosa* (P.aeruginosa) ve diğer gram-negatif basiller TKP nin diğer bakteriyel etkenleridir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalarda *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* in etken olduğu pnömoni riski yüksektir. P. Aeruginosa ve diğer gram-negatif bakteriler de KOAH ya da bronşiektazisi olan hastalarda özellikle de glukokortikoid kullanıyorlarsa TKP nedeni olabilirler. *Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia pneumoniae* (atipik bakteriyel pnömoni) nin etken olduğu TKP lerin insidansı ile ilgili geniş farklılıklar mevcuttur ve bunun bir kısmı kullanılan tanı tekniklerine bağlıdır. Yeni polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) teknikleri bu noktada yardımcı olabilir. *Legionella türlerinin* neden olduğu diğer bir bakteriyel pnömoni belli bazı coğrafik bölgelerde görülmekte ve bazı spesifik maruziyetleri takiben görülmektedir. Karışık mikroaerofilik ve anaerobik bakteriler (oral florada olduğu gibi) sıklıkla balgamın Gram boyamasında görülür ve bu organizmalar hiçbir sebep bulunamayan vakalarda etken kabul edilebilirler [1].

Toplum kökenli metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarının birinci sebebidir fakat aynı

zamanda bakteriyemi, osteomyelit ve nekrotizan pnömoni gibi ağır enfeksiyonlara da neden olabilir. Bazı *S. aureus* türlerinin dünya genelinde sıklıkla gençlerde ve önceden sağlıklı olan bireylerde nekrotizan pnömoneye neden olabildiği saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada bağışıklığı yeterli hastalarda ST30-Scc mec Ivc-spat 019-PVL pozitif klon nekrotizan pnömoni etkeni olarak saptanmıştır [10].

MRSA'nın neden olduğu toplum kökenli pnömoninin mortalite ve morbidite oranı yüksektir. Toplum kökenli MRSA enfeksiyonlarının yüksek sıklıkla görüldüğü bölgelerde özellikle genç ve sağlıklı bireylerde gelişen kavitasyonlu multilober pnömone MRSA'dan şüphelenilmelidir. Mortalite büyük oranda septik şok, solunum sıkıntısı ile erken dönemde gelişir. İspanya da yapılan bir çalışmada MRSA pnömoneisi ile multilober infiltrasyon, kavitasyon, cilt veya yumuşak doku enfeksiyonu arasında yakın bir ilişki saptanmış. Hastaların hepsinde kan kültürü pozitif saptanmış ve erken mortalite oranı (48. saatten önce) %19 ve toplam mortalite oranı (30 günden az) %25 olarak saptanmıştır [11].

MRSA enfeksiyonları dünya çapında artmakla birlikte solunum yolu hemorajisi, MSSA (metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus*) enfeksiyonunda daha sık görülmüştür. Scot ve ark. [12] yaptığı bir çalışmada metisilin direnci dikkate alınmaksızın ölüm oranı %39 olarak saptanmıştır.

İnfluenza salgınları süresince, influenza virüsünün dolaşımı TKP nin ana nedenidir ve sekonder bakteriyel enfeksiyonların da katkısıyla hastaneye yatışı gerektirecek kadar ciddi bir durumdur. Respiratuar sinsityal virüs, parainfluenza virüs, adenovirüs, human metapneumovirüs, coronavirüs ve rhinovirüs TKP li hastalarda yaygın olarak görülür fakat bu organiz-

maların ne derecede hastalığa neden olduğu ya da sekonder bakteriyel enfeksiyonlara zemin hazırlayıp hazırlamadığı net değildir. Arap yarımadasında yakın zamanlarda görülen Orta Doğu respiratuar sendrom coronavirüs (MERS-CoV) ve Çin'de saptanan avian (kuş) originli influenza A (H7N9) da TKP ye neden olabilen diğer virüslerdir, her iki virüs de yakın zamanlarda tanımlanmıştır ve başka ülkelere de yayılım göstermiştir [1].

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada çocuklarda yıllık pnömoni insidansı 10 000 çocukta 15,7 olarak bulunmuş ve iki yaşından küçük çocuklarda insidansın 10 000 de 62,2 ile çok daha yüksek olduğu saptanmıştır. Respiratuar sinsityal virüs beş yaş altı çocuklarda diğer yaş grubundaki çocuklara oranla daha sık görülmüştür (% 38'e karşılık, %8). Adenovirüs de benzer şekilde küçük çocuklarda daha sık görülmüş (%15'e karşılık %3). Küçük çocuklarda en sık pnömoni nedeni olarak respiratuar virüsler rapor edilmiştir [13].

Nontüberküloz pnömoni ve endemik alanlarda histoplazma ve koksidioides türleri öksürük, ateş ve yeni pulmoner infiltratla karakterli subakut enfeksiyona neden olabilirler. *Coxiella burnetii* öksürük, yüksek ateş, şiddetli baş ağrısı ve yüksek aminotransferaz seviyeleri ile karakterize akut pnömoneye neden olabilir. Hastaneye kabul edilen ciddi TKP' li olgularda enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan nedenler Tablo 1' de gösterilmiştir.

Toplum kökenli pnömoni etkenleri ile ilgili çalışmaların çoğu üçüncü basamak hastanelerde yapılmıştır ve geniş popülasyonları temsil etmeyebilir, bununla birlikte ayaktan hastalarda yapılan çalışmalarda da benzer mikroorganizmalar saptanmıştır. Titiz çalışmalara rağmen ABD'deki hastaların yaklaşık yarısında neden bulunamamıştır [1].

Tablo 1: Hastaneye kabul edilen ciddi TKP li vakalarda enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan nedenler(1)*

Sık görülen nedenler	Daha az görülen nedenler	Sık görülmeyen nedenler
Enfeksiyöz nedenler Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, İnfluenza virüs Diğer respiratuar virüsler.	Pseudomonas aeruginosa Diğer gram-negatif basiller, Pneumocystis jirovecii, Moraxella catarrhalis, Karışık aerobik ve anaerobik oral flora.	Mycobacterium tuberculosis, Nontüberküloz mycobacteria, nokardiya türleri, lejyonella türleri, Mycoplazma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae, Chlamydophila psittaci, Coxiella burnetii, Histoplazma capsulatum, koksidioides türleri, Blastomyces dermatitidis, kriptokok ve aspergillus türleri.
Enfeksiyöz olmayan nedenler Pulmoner ödem, Akciğer kanseri, ARDS	Pulmoner infarkt.	Kriptojenik pnömoni, Eozinofilik pnömoni, Akut interstiyel pnömoni, Sarkoidoz, Vaskülitler, Pulmoner alveolar proteinozis, İlaç intoksikasyonu, Radyasyon pnömoneisi.

Tanısal Yaklaşım

Kardiyopulmoner hastalığı olmayanlarda pnömoni tanısı koymak güç değildir. Yaygın semptomlardan, ateş, üşüme titreme, plöritik göğüs ağrısı ve mukopürülan balgamın eşlik ettiği öksürük pnömoniyi düşündürür, fakat bazen toplum kökenli pnömoninin tanısı görüldüğünden daha zor olabilir [2]. Klasik pnömoni tablosu postero-anterior (PA) akciğer grafisinde akciğerlerde yeni infiltratla birlikte, ateş, öksürük, balgam artışı, solunum sıkıntısı, konsolidasyonun fizik muayene bulguları ve lökositozla karakterizedir. Konfüzyon ve plöritik göğüs ağrısı sıklıkla görülür. Hastaların bir kısmında (özellikle yaşlılarda) öksürük, balgam artışı ya da lökositoz görülmeyebilir ve hastaların yaklaşık %30'unda (büyük bir çoğunluğunu yaşlı hastalar oluşturur) ateşsiz seyredebilir. Yeni akciğer infiltratının saptanması, kronik akciğer hastalığı olan hastalarda, obez olan hastalarda ya da sadece portable göğüs grafisi olan hastalarda zor olabilir ya da infiltrat saptansa bile bu nonenfeksiyöz nedenlere bağlı olabilir. Bir çalışmada TKP nedeni ile hastaneye yatırılmış hastaların %17'sinde enfeksiyöz bir neden bulunamamış, pulmoner ödem, akciğer kanseri ve diğer karışık nedenler etken olarak saptanmıştır. Klinisyenler ampirik antibiyotik tedavisini başlamadan önce pnömoni benzeri sendroma yol açan nedenleri dikkatlice incelemelidir. Diğer yandan hastaneye yatışı gerektirecek şiddetteki TKP li hastalarda erken antimikrobiyal tedavi olumlu sonuçlara yol açmaktadır [1].

Çoğu TKP de akciğer grafilerinde yamalı tarzda bir konsolidasyon görülür ve bronkopnömoni tanısı alır. Lober ya da multifokal infiltrasyon da diğer iki önemli görünümdür. Klinik uygulamada toplum kökenli pnömoni tanısında infiltrasyonların radyografik olarak incelenmesi altın standarttır. Bazı çalışmacılar lobar infiltrasyonun sıklıkla bakteriyel etkenlere bağlı olduğunu bildirmişlerdir ancak lobar ya da multifokal infiltrasyonu olan 126 toplum kökenli pnömoni vakasının incelendiği retrospektif bir çalışmada bunların 70 tanesinde Mycoplasma pneumoniae ve 18 tanesinde virüslerin etken olduğu saptanmıştır. Bu nedenle lobar ya da multifokal infiltrasyonun mikoplazma ya da virüslere bağlı olup olmadığı sadece radyolojik görüntüye bakarak ayırt edilemeyebilir [14].

Göğüs radyografisi sıklıkla toplum kökenli pnömoni tanısını koymada yeterlidir, bununla birlikte bilgisayarlı tomografi spesifik patojenleri akla getirebilir ve nonenfeksiyöz nedenlerin ayırımını yapabilir. Mycoplasma pneumoniae pnömonisi, Mycobacterium tuberculosis, Pneumocystis jirovecii pnömonisi ve bazı viral pnömoniler bazen spesifik görüntüleme bulguları gösterebilir. Peribronşial nodüller özellikle tomurçlanmış ağaç görünümünde olurlar ve tamamen enfeksiyona özeldir. Organizasyon bulguları, opasitelerin iç bükey olması, çekilme bronşiektazisi, tüm bronş boyunca hava bronkogramlarının görülmesi, orta dereceli parankimal tahribat organize pnömoniyi akla getirir. Bu nedenle toplum kökenli pnömoni tanısında görüntüleme yöntemlerinin efektif olarak kullanılması önerilmektedir [15].

Kan kültürlerini rehberler sıklıkla önermekle birlikte kan kültür-

lerinin TKP tanısındaki hassasiyeti düşüktür. İspanya da yapılan bir çalışmada kan kültürü alınmış 2892 TKP tanılı hastanın kabul edildiği bir çalışmada 297 hastada (%10) bakteriyemi saptanmış. Bakteriyemi saptanan 30 hastada (saptanan etkenlerin %10'u) çoklu ilaç dirençli Streptococcus pneumoniae, MRSA, Pseudomonas aeruginosa ve ESBL üreten enterobakteriler saptanmıştır. Çok ilaca dirençli bakterilerde uygunsuz tedavi diğer bakteriler ile karşılaştırıldığında daha sık saptanmış (%27 ye karşı %3). Antibiyotik tedavisi bakteriyemiye karşı korur fakat dirençli bakterileri de kapsayan uygunsuz tedavi dirençli bakterilerin neden olduğu bakteriyemi riskini artırır. Bu nedenle, kan kültürü çok ilaca dirençli bakteriyemi riski olan hastaların tanımlanmasını sağlar ve uygun ampirik antimikrobiyal tedavinin seçilmesinde yardımcı olur [16].

Hastanede yatan toplum kökenli pnömonisi olan hastalarda yapılan bir çalışmada hipotalbüminemi (<3,5 g/dL) ve düşük vücut kitle indeksi(<18,0) pnömoni hastalarında daha sık görülmüştür. Çalışmada hipotalbümineminin pnömoni riskini arttırdığı buna karşılık mevsimsel grip aşısının riski azalttığı görülmüştür [17].

Hastalık şiddeti skorları ve yeni tanı metodları prokalsitonin, proadrenomedullin ve bakteriyel testler artan düzeyde TKP tanısında kullanılmaktadır. Bakteriyel antibiyotik direnci oranlarının azalmasını sağlamak için antibiyotik seçimi ve tedavi süresi standartları oluşturulmuştur [2].

Tanısal Yöntemler

Hastaneye yatışı gerektiren hastalarda, klinisyenler etken olan mikroorganizmayı saptamak için titiz bir çaba göstermelidirler. Böyle bir yaklaşım spesifik patojene yönelik tedavi imkanı sağlar ve de ampirik tedaviye yanıt vermeyen ya da yan etki gelişen hastalarda akılcı bir antibiyotik değişikliğini mümkün kılar. Patojene yönelik antibiyotik tedavisi tedavi başarısını artırır, bakım maliyetini düşürür ve komplikasyonları azaltır. TKP'si olan hastanede yatan hastalarda balgamın Gram boyaması, kültürü, kan kültürleri, Lejyonella ve pnömokokal üriner antijenlerin test edilmesi ve spesifik risk faktörleri ya da maruziyetleri olan hastalarda Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae ve respiratuar virüsler için PZR testi diğer testlere ek olarak önerilir. Düşük serum prokalsitonin konsantrasyonu (0,1 mg/lt) antibiyotiğe ara vermek ya da kesmek konusunda karar vermeye destek olabilir [1].

Solunum sekresyonların mikroskopik incelemesi, olası etken mikroorganizma hakkında erken yol gösterebilir. Antibiyotik tedavisi başlamadan önce ya da başladıktan sonraki 6-12 saat içerisinde alınan kaliteli bir balgam örneğinin (her epitelyal hücreye karşılık 10 ve üzeri inflamatuvar hücre) Gram boyama ya da kültüründe pnömokokal pnömonili vakaların %80'inden fazlasında pozitif sonuç saptanır. Antibiyotik başladıktan sonraki süre arttıkça balgam kalitesi azalır ve örnekte etkeni yakalama şansı da düşer. Hipertonik salinle nebulizasyon (indüklenmiş balgam diye adlandırılır) doğru örnek alma olasılığını artırabilir [1].

Pnömonokokal pnömonili yatan hastalarda kan kültürleri %20-25 arasında pozitifdir fakat H. influenzae ya da P. aeruginosa'nın neden olduğu pnömonilerde düşük oranda Moraxella catarrhalis'in neden olduğu pnömonilerde nadiren pozitifdir. Hematojen seyirli Staphylococcus aureus pnömonilerinde kan kültürü nerdeyse daima pozitifken inhalasyon ya da aspirasyonla oluşan TKP vakalarının sadece %25'inde pozitifdir [1]. Kan kültürleri toplum kökenli pnömonilerin tanısında sıklıkla tavsiye edilmekle birlikte hastaların yönetimindeki faydası belirgin değildir. Bir çalışmada 390 kan kültürü elde edilen toplum kökenli pnömonili hastanede yatan çocukların altısında (%1,5) pozitif bir patojen saptanmıştır. Önceden antibiyotik tedavisi almak, i.v hidrasyon almak, önceden hastanede yatmak gibi durumlar kan kültüründe üreme sonucunu etkileyen faktörlerdir. Kan kültürü alınan hastalarda hastanede kalma süresi 0,8 gün daha fazla bulunmuştur [18].

TKP etkenlerini saptamada yeni tanı metotları önemli hale gelmiştir. İdrar örneklerinde pnömonokokal hücre duvarı polisakkaritleri ELISA ile bakteriyemik pnömonokokal pnömonili hastalarda %77-88 oranında saptanırken, bakteriyemik olmayanlarda %64 oranında saptanmıştır. Daha hassas multiplex capture assay pnömonokokal kapsüler polisakkarit klinik kullanım için henüz uygun değildir. Legionella pneumophila serotip 1'in neden olduğu pnömonilerde idrarda lejyonella için antijen ELISA ile %74 pozitifdir ve hastalığın şiddeti ile sensitivitesi artar. Selektif besiyerleri kullanılarak balgam kültürünün yapılması diğer lejyonella türlerinin saptanması için gereklidir.

Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) respiratuvar (solunum) patojenlerin özellikle de virüslerin saptanmasında oldukça önemli bir yöntemdir. PZR ölçümleri en önemli solunum virüslerine ek olarak M.pneumoniae ve C. pneumoniae gibi atipik pnömoni etkenlerini de saptayabilir. İnfluenza için PZR hızlı antijen testlerinden çok daha hassastır ve tanıda standart haline gelmiştir. Polimeraz zincir reaksiyonu ile hastanede yatan erişkin TKP hastalarının %20-40'ında bir respiratuvar virüs tanımlanmıştır. Ne var ki pozitif saptanan respiratuvar virüsün direkt pnömoniyeye mi neden olduğu ya da hastalarda bakteriyel pnömoniyeye predispozan mı olduğunu yorumlamak zordur. Dolayısıyla PZR pozitifliği bakteriyel pnömoniyeyi ekarte ettirmez. Bakteriyel TKP li hastaların yaklaşık %20'si bir virüsle koinfektedir.

Solunum örneklerinde bakterilerin PZR ile saptanması her zaman hastalık tanısını koydurmaz. Çoğu kez pnömoniyeye neden olan bakteri üst solunum yollarında kolonize olduktan sonra akciğerlere ulaşır bu yüzden pozitif PZR sonucu hem kolonizasyonu hem de enfeksiyonu yansıtabilir [1].

Yeni nükleik asit çoğaltma zeminindeki testler, eş zamanlı bilgisayarlı mikroskopi, yeni nesil dizileme yöntemi ve yüksek ünlü kütle spektrometri bu testlerdendir. Bu testler maliyet, güvenilirliği gibi nedenlerden dolayı henüz klinik kullanıma girememiştir. Bu nedenle mevcut sınırlı mikrobiyolojik olanaklarla kesinlik kazanmış bir etken bulunana kadar ampirik tedavi bilinen lokal epidemiyolojik verilere dayanmalıdır. Klinisyenler maliyet etkinliğini de dikkatli bir şekilde değerlendirmelidir [19].

Tedavi

Hastalığın Ciddiyetinin Skorlanması

Skorlama hastalığın şiddetinin belirlenmesine ve hastanın hastaneye yatışının gerekip gerekmediği ve yoğun bakım ünitesinde takibinin gerekip gerekmediğine karar verilmesine yardımcı olur. Kabul edilen kriterler, Pnömoni ağırlık indeksi (Pneumonia Severity Index-PSI), CURB 65 skoru (65 yaş ve üzerindeki hastalarda konfüzyon, BUN, solunum sayısı ve kan basıncı ölçümü) Amerikan enfeksiyon hastalıkları derneği ile Amerikan toraks derneğinin rehberleridir. Hastanın hastaneye yatırılıp yatırılmayacağı kararı doktorun değerlendirmesine bağlıdır fakat bu skorlama sistemi de dahil olmak üzere tüm faktörler gözden geçirilmelidir. Çünkü PSI yaşa bağımlıdır ve gençlerdeki yüksek bir skor dikkatle incelenmelidir [1].

Toplum kökenli pnömonisi olan 105 hastanın incelendiği bir çalışmada CURB-65 skoru 0-2 arasında olan ve yoğun bakım gereksinimi olmayan 25 hastanın 12'sinde daha sonda akut kardiyak olay gelişmiş ve bunları dört tanesinde yoğun bakım gereksinimi gelişmiştir. CURB-65 skoru üç ve üzerinde olan ve yoğun bakım gereksinimi olan 80 hastanın on tanesi akut kardiyak olay nedeni ile ölmüştür. Bir çalışmada hastaneye yatışı gerektiren TKP'li hastalarda akut kardiyak olayların önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olduğu saptanmıştır [20].

SMART-COP skoru (Sistolik kan basıncı, multilober infiltratlar, albümin, solunum sayısı, taşikardi, konfüzyon, oksijen ve pH) hangi hastanın yoğun bakım takibine gereksinim duyduğunu kararlaştırmak için kullanılır ve raporlarda PSI (%74) ve CURB-65 (%39) ile karşılaştırıldığında daha hassas (%92) olduğu bildirilmiştir. Yakın zamanlarda yapılan bir çalışmada hangi hastaların yoğun bakım ihtiyacı olduğunun belirlenmesinde PSI'nin SMART-COP'dan fazla ve CURB-65'ten çok daha fazla hassas olduğu rapor edilmiştir [1].

Ampirik Tedavi Rehberleri

Toplum kökenli pnömonide ampirik antimikrobiyal tedavi rehberleri tedavinin bir parçasıdır ve hastaneye yatırılan hastalarda kullanılması sonuçların daha iyi olmasına imkan sağlar. Toplum kökenli pnömoni tanısı konulduğu zaman antimikrobiyal tedavi mümkün olan en kısa zamanda ve tanının konulduğu yerde başlanmalıdır. Sağlık bakım kuruluşlarıyla ilk temastan antibiyotik tedavisi başlanana kadar geçen başlangıç hedef periyod 4 saatten 6 saate değiştirilmiştir, çünkü kısmen bu başlangıç hedef periyotta alınan bilgiler düşük kalitede olabilir ve TKP tanısında hatalara ve uygunsuz antibiyotiklerin kullanımına neden olabilirler [1].

Ayaktan takip edilen TKP hastalarının tedavisi genellikle ampiriktir. Enfeksiyon etkeni, tanı testlerinin maliyeti nedeni ile genellikle araştırılmaz. Ek hastalığı ya da yakın zamanlarda antibiyotik kullanım öyküsü olmayan ayaktan takip edilen hastalarda, Amerikan enfeksiyon hastalıkları derneği ve toraks derneği rehberleri başlangıç tedavisinde makrolid (toplumda yüksek derece makrolid direncinin %25'in altında olması koşuluyla) ve doksisisiklin kullanımını önerirler. Ek hastalığı ya da yakın zaman-

da antibiyotik kullanım öyküsü olan ayaktan takip edilen TKP li hastalarda rehberler tek başına levofloksasin ya da moksifloksasinin ya da bir beta-laktam (örn., amoksisilin-klavulanat) ve makrolidin birlikte kullanımını önerirler. Diğer yandan İngiltere ve İsveç rehberleri ayaktan tedavi edilen hastalarda ampirik tedavide amoksisilin ya da penisilini önermektedir.

Türk Toraks Derneği TKP rehberi 2009 uzlaşısı raporuna göre, hastalar; IA, IB, Grup II, Grup IIIA ve Grup IIIB olmak üzere 5 gruba ayrılmıştır. Bu gruplardan Grup IA 'da hastanede yatış ölçütlerini taşımayan, herhangi bir değiştirici faktörü (ileri yaş, komorbidite) bulunmayan hastalar, Grup IB'de bu grupta yer alıp

değiştirici faktörü bulunan hastalar, Grup II'de CURB-65 skoru ≥ 2 veya PSI değerlendirmesinde IV-V olan ve hastaneye yatırılarak tedavi edilmeyi gerektiren olgular yer alır. Grup III hastalar ise yoğun bakım ünitesine yatırılması ve parenteral antibiyotik tedavisi gerektiren pnömoni olgularını içerir. Grup III A'da Pseudomonas aeruginosa riski olmayan olgular, Grup IIIB'de ise Pseudomonas aeruginosa riski olan olgular yer almaktadır [21].

Pnömoni etkenleri ve tedavi seçenekleri gruplara göre farklılık göstermektedir. Tablo 2'de TKP'si olan Grup I, Grup II ve Grup III hastalarda ampirik tedavi seçenekleri gösterilmiştir.

Tablo 2. Türk Toraks Derneği erişkinde toplumda gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaşısı raporuna göre Gruplara göre tedavi seçenekleri (*)

Grup I	Grup II	Grup III
Hastaneye yatış ölçütlerini taşımayan hastalar CURB-65 < 2 (PSI I-III) Ayaktan tedavi edilir**	Yoğun bakıma yatış ölçütü yok CURB-65 ≥ 2 (PSI IV-V) Klinikte tedavi edilir	Yoğun bakıma yatış ölçütü var
Grup IA değiştirici faktörü yok Amoksisilin veya Makrolid	3. kuşak anti-Pseudomonal olmayan sefalosporin veya beta laktamaz inhibitörlü aminopenisilin + Makrolid ya da tek başına yeni florokinolon	Grup IIIA: Paeruginosa riski yok 3. kuşak anti-Pseudomonal olmayan sefalosporin veya beta laktamaz inhibitörlü aminopenisilin + Makrolid ya da tek başına yeni florokinolon
Grup IB değiştirici faktör var 2-3. kuşak oral sefalosporin veya amoksisilin+klavulanat \pm Makrolid veya doksisisiklin***		Grup IIIB: Paeruginosa riski var Anti-Pseudomonal beta-laktam + siprofloksasin veya aminoglikozid + makrolid****

(*) Kaynak 21'den alınmıştır.

(**) Üç günlük antibiyotik tedavisine rağmen ateş düşmezse, hastaneye sevk edilmelidir.

(***) 3 gr/gün dozunda

(****) Makrolid veya doksisisiklin ilavesi düşünülen olgularda tek başına yeni florokinolonlar (moksifloksasin, levofloksasin veya gemifloksasin) verilebilir.

Bazı faktörler ampirik tedavide beta-laktam kullanımının lehinedir. İlk olarak klinisyenlerin çoğu toplumlarındaki pnömonokok direnç seviyelerini bilmemektedirler ve S. pneumoniae penisilinlere makrolid ya da doksisisiklinden daha hassastır. İkincisi her ne kadar S. pneumoniae'nin neden olduğu TKP insidansı azalsa da S. pneumoniae makrolid ya da doksisisikline %15-30 dirençlidir ve bu durum tedavi başarısızlığı ile sonuçlanabilir.

Tüm dünyada belirli bölgelerde pnömokoklarda makrolid direnci oldukça yüksektir. Üçüncü olarak bir hastada beta-laktama erken yanıt alınmazsa M. pneumoniae gibi atipik etkenler için tedaviye makrolid ya da doksisisiklin ilave edilebilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde H. influenzae izolatlarının üçte biri ve M. catarrhalis izolatlarının çoğu beta-laktamaz üretmektedir ve amoksisilin-klavulanat, özellikle de zeminde bir akciğer hastalığı olanlarda amoksisilin ya da penisiline tercih edilebilir [1].

Yoğun bakım dışı servislerde yatan ve hastaların ortalama yaşının 70 olduğu TKP li hastalarla yapılan bir çalışmada, 656 tane beta-laktam monoterapisi alan hasta, 739 tane beta-laktam makrolid kombinasyonu kullanan hasta ve 888 florokinolon monoterapisi alan hasta retrospektif olarak karşılaştırılmıştır. Bunlarda tedaviyi sürdürme oranları sırasıyla %93, %88 ve

%92,7 olarak saptanmıştır. Kaba ölüm hızı beta-laktam monoterapisi alan hastalar, beta-laktam ve makrolid kombinasyonu alan hastalar ve florokinolon tedavisi alanlarda sırasıyla; %9,0 (59 hasta), %11,1 (82 hasta) ve %8,8 (78 hasta) olarak saptanmıştır. Ölüm riski beta-laktamla birlikte makrolid kullanımında beta-laktam monoterapisine kıyasla %1,9 oranında daha yüksek bulunurken, florokinolon monoterapi rejiminde ise beta laktam monoterapisinden %0,6 oranında daha düşük olduğu belirlenmiştir. Ortalama hastanede kalış süresi tüm gruplarda aynı saptanmıştır. Oral tedaviye geçme süresi kinolon monoterapi rejiminde üç gün iken diğer rejimlerde dört gün olarak bildirilmiştir. Sonuç olarak bu çalışma beta-laktam monoterapisinin beta-laktam makrolid kombinasyonu ya da kinolon monoterapisinden daha etkisiz olmadığını göstermiştir [22].

Hastaneye yatışı gerektiren ve etkeni henüz belli olmayan TKP'li hastalarda Amerikan enfeksiyon hastalıkları derneği ve Amerikan toraks derneği rehberleri ampirik tedavide ya bir beta-laktam ile bir makrolidin birlikte ya da kinolonun tek başına verilmesini önermektedir. Bu rejimler yaygın olarak kullanılır ve hafif ve orta şiddeteki TKP hastalarının yaklaşık %90'ında kür sağlar [1].

Almanya'da yapılan bir çalışmada Klebsiella türlerinin neden olduğu pnömonide imipenem ya da meropenem direnci hiçbir hastada saptanmamıştır. Ampisilin direnci tüm hastalarda, piperasilin direnci %75,3 oranında saptanırken karbapenem direnci hiçbir hastada bildirilmemiştir [23].

Yoğun bakımda yatması gereken hastalarda rehberler en azından bir beta-laktamın makrolid ya da kinolon ile kombinasyonunu önermektedirler. Bu durumda üç senaryo akla gelmelidir. Birincisi toplumda influenza aktif ise, semptomların başlamasının üzerinden geçen süre 48 saatten fazla olsa bile TKP li hasta oseltamivir ile tedavi edilmelidir. İnfluenza enfeksiyonu olasılığı yüksek ise tedaviye hızlı antijen testi negatif ise bile devam edilmelidir. influenza virüs için negatif PZR sonucu influenzaya yönelik tedavinin kesilmesine imkan sağlayabilir. Yüksek bakteriyel süperenfeksiyon oranından dolayı seftriakson ve vankomisin ya da linezolid (MRSA için) iyi kalitede bir solunum örneğinin Gram boyamasında bakteri olmadığının ve bakteriyel enfeksiyonun diğer kanıtlarının olmadığına gösterilinceye kadar verilmelidir. İnfluenza şüphesi olan durumlarda damlacık ve temas izolasyonları uygulanmalıdır. İkinci olarak Staphylococcus aureus (S. aureusa) pnömonisi için yüksek riski olan hastalarda (örneğin glukokortikoid kullanan hastalar ya da influenza enfeksiyonu olan hastalar) MRSA tedavisi için vankomisin ya da linezolid tedaviye eklenmelidir. MRSA da dahil S. aureusa ve bununla birlikte S. pneumoniae ve H. İnfluenzae'ya karşı etkili olan seftarolin, seftriakson+vankomisin ya da linezolid gibi MRSA'ya etkili rejimlerin yerini alabilir, bununla birlikte bu ilaç henüz MRSA pnömonisi için FDA onayı almamıştır. Üçüncüsü KOAH ya da bronşiektazi gibi yapısal akciğer hastalığı olan hastalarda (özellikle de glukokortikoid ya da diğer immunsupresif ilaçları kullanıyorlarsa) P. aeruginosa göz önünde bulundurulmalıdır ve bir antipseudomonal beta-laktam ya da karbapenem verilmelidir. Amerikan enfeksiyon hastalıkları derneği ve toraks derneği rehberleri pseudomonas türlerinin duyarlılık paternlerinin bilinmesi güç olduğundan dolayı iki antipseudomonal antibiyotik kullanımını önermektedirler. Başlangıç tedavisi ampirik olabilir fakat enfeksiyon nedeni saptandıktan sonra antibiyotikler etkene uygun hale getirilmelidir [1].

Yakın zamandaki retrospektif çalışmalar MRSA pnömonisi olan hastaların tedavisinde linezolidin vankomisinle karşılaştırıldığına daha etkili olduğunu göstermiş. MRSA'ya karşı etkili televansin, seftarolin ve seftobiprole gibi ilaçlarla ilgili çalışmalar mevcuttur fakat toplum kökenli MRSA pnömonili hastalarda en iyi terapötik ajanla ilgili kısıtlı bilgiler mevcuttur. Linezolid MRSA ya bağlı ventilatör ilişkili pnömonide daha iyi bir tedavi ajanı gibi görülmeyle birlikte MRSA pnömonisinin diğer formlarında gerekli olup olmadığının netleştirilmesi gerekir [24].

Tedizolid fosfat oksazolidinon grubunda yakın zamanda bulunan ve FDA tarafından akut bakteriyel cilt ve cilt ekleri enfeksiyonlarında onaylanan bir ön ilaçtır ve invivo fosfatazlarla aktif

hale gelir. Tedizolid etkisini 50 s rRNA nın 23 s alt ünitesini etkileyerek protein sentezini inhibe etmek yoluyla gösterir. Tedizolid tüm stafilokok türleri, enterokoklar ve streptokoklarakarı, MRSA, VRE gibi dirençli suşlara karşı linezolidten 4-8 kat daha potenttir. Ayrıca linezolid dirençli suşlara da etkilidir. Tedizolid şimdilik hastane kökenli pnömoni ve ventilatör ilişkili pnömoni tedavilerinde Faz- 3 klinik çalışma aşamasındadır [25].

Ampririk tedavi

Amerikan enfeksiyon hastalıkları derneği ve toraks derneği rehberleri TKP nin en önemli etkenlerine karşı standart bir uygun antimikrobiyal kılavuz geliştirmeye çalışmaktadır. Bununla birlikte mevcut bulgularla etken organizma saptanamayabilir, tıbbi literatür klinik bulguları tanı ve tedavinin seçimi konusunda destekleyebilir. Klinisyenin yaklaşımı uygun antimikrobiyal rejimi seçmek, bir yanda tedavi hataları ile diğer yanda tüm olası etkenleri kapsamaya çalışan aşırı tedavi arasındaki dengeyi sağlamaktır [1]. Tablo 3'te klinik özelliklerle ilişkili spesifik TKP nedenleri gösterilmiştir.

Tablo 3. Klinik özelliklerle ilişkili spesifik TKP nedenleri*

<i>Tipik bakteriyel ya da legionella pnömonisini destekleyenler</i>
Hiperakut klinik
Septik şokla birliktelik
Üst solunum yolu bulgularının yokluğu
İlk üst solunum yolu hastalığını takiben akut kötüleşme (bakteriyel süperenfeksiyon gelişen viral enfeksiyonu akla getirir)
Beyaz küre sayısının >15.000/mm ³ ya da ≤6000/mm ³ olması ve band formunun artması
Segmental ya da lobar konsolidasyon
Prokalsitonin seviyesinin ≥ 0,25/lit olması
<i>Atipik bakteriyel (mycoplasma ya da chlamydoiphila) pnömoniyi destekleyenler</i>
Tipik bakteriyel pnömoniyeye neden olan faktörlerin yokluğu
Ailesel yoğunlaşma
Akut kötüleşme olmaksızın öksürüğün 5 günden uzun sürmesi
Balgam artışı olmaması
Normal ya da hafif yükselmiş beyaz küre sayısı
Prokalsitonin seviyesinin ≤ 0,1/lit olması
<i>Nonbakteriyel (viral) pnömoniyi destekleyenler</i>
Tipik bakteriyel pnömoniyeye neden olan faktörlerin yokluğu
Hasta kişi ile temas
Başvuruda üst solunum yolu bulguları
Yama tarzı pulmoner infiltrasyon
Normal ya da hafif yükselmiş beyaz küre sayısı
Prokalsitonin seviyesinin ≤ 0,1/lit olması
<i>İnfluenza pnömonisini destekleyenler</i>
Tipik bakteriyel pnömoniyeye neden olan faktörlerin yokluğu
Toplumda influenza aktivasyonu
Ani grip benzeri sendrom başlangıcı
İnfluenza için pozitif tanı testi

(*) Kaynak 1'den alınmıştır.

Akut başlayan üşüme ve ateş, öksürük, balgam artışı, plöritik göğüs ağrısı, band formundaki artışla birlikte yüksek ya da düşük lökosit sayısı, segmental ya da lobar konsolidasyonu olan ya da serum prokalsitonin seviyesi 0,25 µg/Lt den fazla olan hastalar tipik bakteriyel pnömoniye uygundur, örneğin pnömokokal pnömoni. Bu tür hastalar hastaneye yatırılmalı (PSI indeksine göre endikasyon varsa) ve beta-laktam (örneğin, seftriakson ya da ampisilin-sulbaktam) ve makrolid kombinasyonu ile ya da kinolonla (levofloksasin ya da moksisfloksasin) tedavi edilmelidir. *P. aeruginosa* enfeksiyonu için risk yükselmişse bir antipseudomonal bata-laktam (örneğin, sefepim ya da piperasilin-tazobaktam) kullanılır. Amerikan enfeksiyon hastalıkları derneği ve toraks derneği rehberlerinin (iki antipseudomonal ajan kullanmayı önerirler) aksine bazı araştırmacılar ikinci antipseudomonal ajanı sadece ağır hastalığı olanlarda önermektedir. Hafif enfeksiyonu olan ve hastaneye yatışı gerektirmeyen hastalarda amoksisilin-klavulanat uygun bir parenteral beta-laktam olarak verilebilir. Kinolonlar akılcı kullanılmalı ve mevcut ek hastalığı olan ayaktan hastalarda ya da yakın zamanda farklı bir grup antibiyotik kullanmış olan hastalarda kullanılmalıdır. Diğer yandan Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği ve Toraks Derneği rehberlerinin aksine bazı araştırmacılar pnömokokal direnç yüzünden tipik bakteriyel pnömoniyi destekleyen bulguları olan ayaktan hastalarda tek başına doksisisiklin ya da azitromisin kullanmayı önermemektedir [1]. TKP'de ampirik tedavi Tablo 4'de gösterilmiştir. Polonya'da yapılan bir çalışmada 7 gün 2 x 500 mg i.v levofloksasin tedavisinin daha önce inefektif antibakteriyel tedavi almış toplum kökenli pnömonisi olan hastalarda efektif ve koruyucu olduğu saptanmıştır [26].

Eğer toplumda influenza aktif ve semptomlar da uygunsa (ani başlangıç, ateş, öksürük ve miyalji) influenza için PZR sonucu negatif çıkana kadar oseltamivir verilmelidir. Bu tür hastalarda PZR'da influenza dışındaki respiratuvar virüslerin saptanması antibiyotiksiz takip edilmeyi destekler. Akut kötüleşme olmaksızın hafif derecede ateşi ve 5 gün ve daha uzun süren nonproduktif öksürüğü olan genç erişkinlerde özellikle de aile içi vaka kümelenmeleri varsa *M.pneumoniae* büyük olasılıktır. *Mycoplasma pneumoniae* enfeksiyonunun bir makrolidle tedavi edilmesi özellikle de virüs testleri negatif ise uygun bir tedavi yaklaşımıdır [1].

Ciddi toplum kökenli pnömonisi olanlarda tedavi başarısızlığı aşırı inflamatuvar cevap ile ilişkilidir. Kortikosteroidler belki bu hastalarda sitokin salınımını düzenlerler fakat bu tedavi tartışmalıdır. İspanya'da üç tane eğitim hastanesinde ağır toplum kökenli pnömoni ve yüksek inflamatuvar yanıtı olan hastalar (CRP değeri 150 mg/L den yüksek olan) hastalar değerlendirilmiştir. Hastalara 0,5 mg/kg metilprednizolon 12 saate bir intravenöz ya da plasebo 5 gün boyunca hastaneye kabul edildikleri 36 saat içinde başlanmıştır.

Şiddetli TKP' si ve yüksek inflamatuvar cevabı olan hastalar arasında akut metilprednizolon kullanımı plasebo ile karşılaştırıldığında tedavi başarısızlığını azaltmıştır. Bu bulgular bu tür klinik popülasyonda antibiyotik ve steroidin birlikte kullanılmasını destekler niteliktedir Kortikosteroid tedavisi tedavi başarısızlığı riskini azaltmış, ancak hastanede ölümler iki grup arasında farklı değildir. Hiperglisemi steroid alan grupta %18, diğer grupta %12 oranında görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır [27].

Toplum kökenli pnömonisi olan bir hasta hastaneye yatırıldığında ve etken mikroorganizma saptanamadığında, klinisyenlerin çoğu bakteriyel pnömoni olduğunu varsayarak geniş spektrumlu antibakteriyel tedavi başlanmaktadır. Bazı çalışmalar biyomarkırların kullanımının bakteriyel ve bakteriyel olmayan pnömoni ayırımını yapabileceğini öne sürmektedir. On dört randomize kontrol içeren bir meta-analizde, antibiyotik kullanımında prokalsitonin rehberliği, mortalite ya da tedavi hatasına neden olmaksızın antibiyotik kullanımında azalmayla ilişkili bulunmuştur. Bazı hastalarda prokalsitonin seviyesini arttıran başka nedenler de vardır ve bu testler antibiyotik vermemeye karar vermede göz önünde bulundurulacak birkaç faktörden sadece biridir [1].

Yaşlı hastalarla genel popülasyon arasında antibiyotik etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada anlamlı bir fark saptanmamıştır [28]. *Streptococcus pneumoniae*, pnömoni ve invaziv pnömokokal hastalıkların önemli bir etkenidir. 23 bileşenli polisakkarit aşının 65 yaş ve üstü hastalarda invaziv pnömokokal hastalıktan korumaya etkili olduğu fakat aşılama ve hastanede tedavi edilen pnömoni arasında koruyucu bir etki olmadığı belirlenmiştir. Diğer bir değişle 23 bileşenli polisakkarit aşı pnömokokal hastalığın invaziv formlarının önlenmesine etkili olmakla birlikte hastanede tedavi edilen pnömoni olgularına karşı etkili olmadığı saptanmıştır [29].

Tedavi süresi

Yedi gün ve altında süren tedavi ile 8 gün ve üzerindeki tedavileri karşılaştıran bir meta-analiz çalışmada sonuçlar arasında bir fark olmadığı görülmüş ve prospektif çalışmalar 5 günlük tedavinin de 10 günlük tedavi kadar etkili olduğunu göstermiştir. Buna rağmen klinisyenler TKP tedavi süresini sıklıkla 10-14 gün süre ile uygulamaktadır. Antibiyotik yönetimi ile yetersiz antibiyotik tedavisi arasındaki dengeyi sağlayan sağduyulu bir yaklaşımla tedavi 5 ila 7 gün arasında uygulanabilir.

Hematojen *S. aureus* pnömonisi en az 4 hafta tedavi edilmelidir fakat bu organizmanın neden olduğu segmental ya da lobar pnömonide 2 hafta tedavi yeterlidir. Kaviteli pnömoni ve akciğer absesi genellikle birkaç hafta tedavi edilir; bazı uzmanlar tedaviyi kavite düzeline kadar uzatırlar. Toplum kökenli pnömonili hastalarda uygun tedaviye cevapsızlık yeniden ayrıntılı olarak incelenmeli ve alternatif antibiyotikler seçilmelidir [1].

Tablo 4. Toplum Kökenli Pnömoninin ampirik tedavisi***Ayaktan hastalar**

Tipik bakteriyel pnömoniyi düşündüren bulgular: Amoksisilin klavulonat eğer lejyonella türleri kanaati varsa azitromisin eklenecek; veya yerine levofloksasin ya da moksifloksasin kullanılabilir.

İnfluenza pnömonisini düşündüren bulgular varsa: Oseltamivir ve sekonder bakteriyel enfeksiyonların takibi.

İnfluenza dışı viral pnömoni düşündüren bulgular varsa: Semptomatik tedavi

Mycoplasma ya da chlamyophila pnömonisini düşündüren bulgular varsa: Azitromisin ya da doksisisiklin.

Yatan hastalar

Başlangıç ampirik tedavi: Beta-laktam (seftriakson, sefotaksim ya da seftarolin) + azitromisin; veya yerine levofloksasin ya da moksifloksasin kullanılabilir.

İnfluenza olasılığı varsa: Oseltamivir,

Sekonder bakteriyel enfeksiyonlarla komplike olan influenza olasılığı varsa: Seftriakson ya da sefotaksim ile birlikte vankomisin ya da linezolid oseltamivire eklenir

Staphylococcus aureus olasılığı varsa: Vankomisin ya da linezolid antibakteriyel tedaviye eklenir.

Pseudomonas pnömonisi olası ise: Antipseudomonal beta-laktam (piperasilin-tazobaktam, sefepim, meropenem ya da imipenem-silastatin) + azitromisin.

(*) Kaynak 1'den alınmıştır.

İmmünomodülatör ilaçlar

Makrolidler, önemli hücre içi sinyal yollarını inhibe ederler ve sırasıyla inflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltan ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu yapan faktör KB ve aktivatör protein 1 gibi transkripsiyon faktörlerinin üretimini baskırlar. Retrospektif çalışmaların hepsi değilse de çoğu pnömokokal pnömoni ya da tüm TKP etkenlerinde beta-laktam antibiyotige makrolid eklenmesinin inflamatuvar yanıtı baskılayarak mortalite ve morbiditeyi azalttığını göstermiştir. Statinler 3-hidroksi-3-metil glutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz sentezini bloke ederek, farnesil pirofosfat ve geranilgeranil pirofosfat (G proteinlerinin aktivasyonu için ihtiyaç duyulan) sentezini inhibe etmek suretiyle inflamatuvar yanıtı baskırlar. Gözleme dayalı çalışmalar başlangıç sırasında statin kullanan pnömonili hastalarda, koroner arter hastalıkları ile ilişkili ek hastalıkları olmasına rağmen daha iyi sonuçları olduğunu göstermiştir. TKP olabilecek hastalarda makrolid ve statinlerin bu etkilerini inceleyen randomize çalışma sonuçları yoktur. Makrolidlerin potansiyel faydaları, azitromisin kullanan hastalardaki hafif yükselmiş ani kardiyak ölüm riski ile dengelenmiştir. Bununla birlikte diğer çalışmalar çelişkili sonuçlar göstermiştir. Ventilator ilişkili pnömonisi olan hastalarda simvastatin tedavisi ile ilgili randomize bir çalışma, 28 gün mortalitesi üzerine faydası olmadığı için erken sonlandırılmıştır [1].

Enfeksiyöz olmayan komplikasyonlar

İnfluenza pnömonisi ve bakteriyel pnömoninin herbirinin akut kardiyak olayla güçlü bir ilişkisi olduğu bildirilmiştir. TKP tanısı ile takip edilen hastaların %7-10'unda miyokard infarktüsü ve yeni majör aritmiler (en sık atriyal fibrilasyon) görülmüş, yak-

laşık %20'inde kardiyak hasarda kötüleşme, %25 hastada bu komplikasyonların bir ya da birkaçı görülebilir. Miyokardiyal iskemi, pulmoner inflamasyonda salınan sitokinlerin hasarlı aterosklerotik plaktaki etkisi ile ilişkili olabilir. Atriyal fibrilasyonun mekanizması tam net değildir, bu aritmi birkaç hafta içinde kendiliğinden düzelir. Kardiyak hasar oksijenasyondaki azalmanın kalp üzerindeki stresi arttırıcı etkisinden de kaynaklanabilir. Bu kardiyak etkiler artmış mortalite ile ilişkilidirler [1].

Sonuç

Çalışmalar daha önceden pnömokok aşısı yapılmasının toplum kökenli pnömonilerde sonuçların daha iyi olmasını sağladığını göstermiştir. İnfluenza aşısının ise TKP sonuçlarını bağımlı ya da ek olarak etkileyebileceğini göstermiştir. Önceden pnömokok aşısı olmak hastanede yatış süresini kısaltmadığını ya da yatan hastalarda mortalite ya da respiratuvar komplikasyonları azaltmadığı görülmüştür. Düşük bakteriyemi riski pnömokok aşısı ile ilişkili bulunmuştur. Aşılardan grupta mortalitede anlamlı bir azalma olmamakla birlikte hem grip hem pnömokok aşısını olanlarda hastanede kalış süresinde hiç aşılanmayanlara kıyasla %10'luk bir azalma olduğu bildirilmiştir [30].

Hastaneye yatırılan TKP hastalarında 30 günlük mortalite oranı yaklaşık %10-12'dir. Hastaneden taburcu olduktan sonra hastaların %18'i 30 gün içinde tekrar hastaneye kabul edilmektedir. Bazı hastalar özellikle yaşlı olanların önceki sağlık durumlarına dönmeleri birkaç ayı alabilir [1].

Sonuç olarak, TKP ile ilgili hala çözülmemiş problemler mevcuttur. Titiz çalışmalara rağmen hastaların yarısında etken organizma saptanamamaktadır. Bunların ne kadarının tipik ya da atipik bakteriyel patojenler, oral flora, virüsler ya da diğer patojenlere bağlı olduğu net değildir. PZR kullanımının artması, diğer patojenlerin yanı sıra lejyonella, chlamidophila ve mikoplazma türlerinin tanınmasını sağlar. Polimeraz zincir reaksiyonu sensitif diagnostik testler, uygun tedavinin başlanmasını ve ampirik tedavi kullanımının azalmasını sağlar. Bakterilerde antibiyotik direncindeki artış, etkili bir tedavi seçimini daha da zorlaştırmaktadır. TKP tedavisinde makrolidlerin ve statinlerin antiinflamatuvar etkilerinin yararlı olup olmadığının anlaşılması için randomize çalışmalara ihtiyaç vardır [1].

Ayrıca, TKP'li hastalarda ampirik tedaviye karar vermekte olası etkenlerin bölgesel dağılımları, antibiyotik duyarlılıkları ve hastalara ilişkin risk faktörleri göz önüne alınarak tanı ve tedavi rehberlerinin oluşturulması ve güncel veriler ışığında gözden geçirilmesi de akılcı bir yaklaşım olacaktır.

Çıkar çatışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çatışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Longo DL. Community acquired pneumonia. N Eng J Med 2014; 371: 1619-28.
2. Choby BA, Hunter P. Respiratuvar Infections: Community-Acquired pneumonia. FP Essent 2015; 429: 11-21.

3. Morimoto K, Suzuki J, Ishifuji T, Yaegashi M, Asoh N, Hamashige N. The burden and etiology of community onset pneumonia in the aging Japanese population: a multicenter prospective study. *PloS One* 2015;10: e0122247. doi: 10.1371/journal.pone.0122247.
4. Ozyilmaz E, Akan OA, Gulhan M, Ahmed K, Nagatake T. Major bacteria of community-acquired respiratory tract infections in Turkey. *Jpn J Infect Dis* 2005; 58: 50-2.
5. Gür D, Güçüz B, Hasçelik G, et al. Streptococcus pneumoniae penicillin resistance in Turkey. *J Chemother* 2001; 13: 541-5.
6. Sener B, Günalp A. Trends in antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae in children in a Turkish hospital. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 381-4.
7. Kurutepe S, Ecemiş T, Ozgen A, et al. Investigation of bacterial etiology with conventional and multiplex PCR methods in adult patients with community-acquired pneumonia. *Mikrobiyol Bul* 2012; 46: 523-31.
8. Taşbakan MS, Bacakoğlu F, Başoğlu OK, et al. The comparison of patients with hospitalized health-care-associated pneumonia to community-acquired pneumonia. *Tuberk Toraks* 2011; 59: 348-54.
9. Köksal I, Özlü T, Bayraktar O, et al. TUCAP Study Group. Etiological agents of community-acquired pneumonia in adult patients in Turkey; a multicentric, cross-sectional study. *Tuberk Toraks* 2010; 58: 119-27.
10. Fernandez S, Murzicato S, Sandoval O, Fernandez C, Mollerach M. Community-acquired necrotizing pneumonia caused by methicilline-resistant Staphylococcus aureus ST 30 Scc mec IVC-Spat019-PVL positive in San Antonio de Acero, Argentina. *Rev Argent Microbiol* 2015; 47: 50-3.
11. Obed M, Garcia C, Pessacq P, Mykietiuik A, Visaus D. Clinical features and outcome of community-acquired methicilline-resistant Staphylococcus aureus pneumonia. *Enferm Infec Microbiol Clin* 2014; 32: 23-7.
12. Sicot N, Khanafer N, Meyssonier V, Dumitrescu O, Tristan A. Methicillin resistance is not a predictor of severity in community-acquired Staphylococcus aureus necrotizing pneumonia-results of a prospective observational study. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19: E142-8.
13. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampofo K, Bramley AM. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among US children. *N Eng J Med* 2015; 372: 385-45.
14. Guo WL, Wang J, Zhu LY, Hao CL. Differentiation between Mycoplasma and viral community-acquired pneumonia in children with lobe or multifoci infiltration: a retrospective case study. *BMJ Open* 2015; 5: e006766. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006766.
15. Nambu A, Ozawaka K, Kobayashi N, Tago M. Imaging of community-acquired pneumonia: Roles of imaging examinations, imaging diagnosis of spesifik pathogens and discrimination from noninfectious diseases. *World J Radiol* 2014; 6: 779-93.
16. Torres A, Cilloniz C, Ferrer M, Gabarrus A, Polverino E. Bacteremia and antibiotic-resistant pathogens in community acquired pneumonia risk and prognosis. *Eur Respir J* 2015; 45: 1353-63.
17. Washio M, Kondo K, Fujisawa N, Harada E, Tashito H. Hypoalbuminemia, influenza vaccination and other factors related to the development of pneumonia acquired outside hospitals in southern Japan: A case-control study. *Geriatr Geronto Inf* 2015; 11: 1088-93.
18. Mc Culloh RJ, Koster MP, Yin DE, Milner TL, Ralston SL. Evaluating the use of blood cultures in the management of children hospitalized for community-acquired pneumonia. *PLoS One* 2015; 10: e0117462. doi: 10.1371/journal.pone.0117462.
19. Basnayake TL, Waterer GW. Rapid diagnostic tests for defining the cause of community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2015; 28: 185-92.
20. Dutt TS, Tousheed SZ, Mohan BV. Community acquired pneumonia and cardiac diseases: a fatal association. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2014; 56: 153-6.
21. Özlü T, Bülbül Y, Alataş F ve ark. Türk Toraks Derneği erişkinlerde toplumda gelişen pnömoni tanı ve tedavi uzlaşi raporu. 2009; Edi. *Türk Toraks Dergisi*, 2009; 10 (Ek 9): 1-18.
22. Postma DF, Van Werkhoven CH, Van Elden LJ, Thijzen SF, Hoepelman AI. Antibiotic treatment strategies for community-acquired pneumonia in adults. *N Eng J Med* 2015; 372: 1312-23.
23. Yayan J, Ghebremedhine B, Rasche K. No carbapeneme resistance in pneumonia caused by Klebsiella species. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94: e527.
24. Peyrani P, Ramirez J. What is the best therapeutic approach to methicilline-resistant Staphylococcus aureus pneumonia? *Curr Opin Infect Dis* 2015; 28: 164-70.
25. Zhanel GG, Love R, Adam H, Golden A, Zelenitsky S. Tedizolid. A novel oxazolidinone with potent activity against multidrug-resistant gram-positive pathogens. *Drugs* 2015; 75: 253-70.
26. Karwat KJ, Grabczak M, Chazan R. Efficacy and safety of levofloxacin treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized patients. *Pneumonol Alergol Pol* 2006; 74: 77-9.
27. Torres A, Sibila O, Ferrer M, Polverino E, Menendez R. Effect of cortocosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe –community-acquired pneumonia and high inflammatory response: A randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 313: 677-86.
28. Avni T, Shiver-Ofer T, Leibovici L, Tacconelli E, DeAngelis G. Participation of elderly adults in randomized controlled trials addressing antibiotic treatment of pneumonia. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63: 233-43.
29. Leventer-Roberts M, Feldman BS, Brufman I, Cohen-Stavi CJ, Hoshen M. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive disease and hospital-treated pneumonia among people aged ≥65: a retrospective case-control study. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 1472-80.
30. Li C, Gubbins PO, Chen GJ. Prior pneumococcal and influenza vaccinations in hospital outcomes for community acquired pneumonia in elderly veterans. *J Hosp Med* 2015; 10: 287-93.

Review

Romatoid Artrit'in işitme ve vestibüler sistem üzerine etkileri

Effects of rheumatoid arthritis on hearing and vestibular system

Oğuzhan DİKİCİ¹, Nuray BAYAR MULUK^{2a}

¹Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, KBB Kliniği, Bursa,

²Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, KBB Anabilim Dalı, Kırıkkale, TÜRKİYE

ÖZET

Romatoid artrit (RA), CD4 (+) T hücreleri ve monositlerin, damardan inflamasyonlu sinoviyal dokuya ve sinoviyal sıvıya geçmesiyle karakterize, otoimmün bir hastalıktır. RA'nın işitmeye olan etkisi tartışılmaya devam etmektedir. İşitme kaybı sadece sensörinöral veya iletim tipinde olabilir. Ayrıca mikst tip işitme kaybı şeklinde de görülebilmektedir. İletim tipi işitme kaybı, timpano-ossiküler sistemin etkilenmesi ile ortaya çıkmaktadır. Sensörinöral kayıp ise nörit, vaskülit veya hastalığın tedavisi sırasında kullanılan ilaçların ototoksik etkilerine bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. RA, işitme bozukluğuna ek olarak vestibüler sistem bozukluğuna da sebep olabilmektedir. Vestibüler bozukluğun fizyolojisi tam açıklanamamıştır. Bu derlemede, RA'nın işitme ve vestibüler sistem üzerindeki etkileri, literatür bilgileri ışığında sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Romatoid artrit, işitme, iletim tipi işitme kaybı, sensörinöral tip işitme kaybı, vaskülit, vestibüler bozukluk

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease which is characterized by the passage of primarily CD4 (+) T cells and monocytes into the intravenous inflamed synovial tissue and synovial fluid. The effect of RA on hearing is an issue being discussed. Hearing loss can be conductive, sensorineural or mixed. Conductive hearing loss occurs with the involvement of tympano-ossicular system. Sensorineural hearing loss may have arisen due to the neuritis, vasculitis or ototoxic effects of the drugs used during the treatment. In addition to hearing disorders, RA may also cause vestibular system disorders. Pathophysiology of the vestibular disorders are still unclear. In this review, the effects of RA on hearing and vestibular system were presented with the literature survey.

Key words: Rheumatoid arthritis, hearing, conductive hearing loss, Sensorineural hearing loss, vasculitis, vestibular disorder

Giriş

Appelboom ve Halberg'in [1] bildirdiğine göre RA terimi tarihte ilk olarak İngiltere'de Sir Alfred Baring Garrod (1819-1907) tarafından 1859 yılında kullanılmıştır. RA, %1-3 oranında erişkinlerde en sık görülen otoimmün hastalıktır. Eklemli tutan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Etiyolojisi tam olarak açıklanamamıştır. Sıklıkla 35-45 yaş arasında, kadınlarda erkeklerden üç kat daha sık görülmektedir. Yorgunluk, halsizlik, kilo kaybı, terleme ve taşikardi en sık rastlanan semptomlarıdır. Ellerde metakarpofalangeal ve interfalangeal eklemlerde sabah sertliği şikayetleri tipiktir. Eklem şikayetleri halen hastalığın en sıkıntılı bölümü olup bunun yanısıra kaslarda güçsüzlük, bursit, nodüller, anemi ve lökopeni de görülebilmektedir [2].

Primer olarak CD4 (+) T hücrelerin ve monositlerin damardan inflamasyonlu sinoviyal doku ve sinoviyal sıvıya geçişi ile karakterizedir. Antijen tarafından aktive edilen CD4 (+) T hücreler, makrofaj ve fibroblastları stimüle ederek sinoviyal proliferasyon, pannus formasyonu, kemik ve kartilaj erozyonu, kronik inflamasyon ve yıkıcı eklem hastalığına sebep olan maddeleri salgırlar [3,4]. Diartrodial eklem sinoviyal membranlarının inflamasyonuna bağlı olarak kartilaj yıkımı, kemik erimesi, ligamanların, tendonların ve eklem kapsüllerinin zayıflaması ve yıkımı ortaya çıkar. Mononükleer hücrelerin perivasküler infiltrasyonu sonucu oluşan vaskülit ve sonrasında gelişen sinoviyal kapsüldeki hücrelerin çoğalması sinovitin patolojik alt yapısını oluşturur [4,5].

Romatoid Artrit ve Sistemik Tutulum

RA'da multisistemik tutulum söz konusudur. RA'da görülen ekstraartiküler tutulum yerleri kalp, akciğer, deri ve gözdür. Baş-boyun bölgesinde; temporomandibuler eklem, larinks, servikal omurga ve odyovestibüler sistem etkilenebilmektedir [3,6].

Romatoid Artrit ve İşitme

RA'lı hastalarda işitme kaybı tartışılan bir konudur. Fizyopatolojisi tam olarak açıklanamamıştır. Bazı yazarlar işitme kaybının sensörinöral olduğunu ifade ederken, diğerleri iletim tipinde olduğunu düşünmektedirler. RA'nın ilk olarak orta kulağı etkilediği düşünülmektedir. RA'nın, inkudomalleolar ve inkudostapedial eklemleri etkileyerek, ossiküler mekanizmanın cevabını değiştirip iletim tipi işitme kaybına yol açtığı düşünülmektedir [7-11]. RA sürecinde bu eklemlerde fibröz psödoartroz gelişmektedir. Eklemlerdeki ankiloz kemikçik hareketlerinde azalmaya yol açarken, daha önemli olan piston etkisi değişmemektedir [2]. RA, mononöritis multipleks türü vaskülit ile işitsel nöropatiye neden olabilir. Otoimmünite, koklear saçlı hücrelerin tahribine veya iç kulakta immün depozit birikimine sebep olabilmektedir. RA tedavisinde kullanılan ilaçlar iç kulağı etkileyebilmektedirler [5,12].

İletim Tipi İşitme Kaybı

İletim tipi işitme kaybı prevalansının, %0,0-17,4 arasında olduğu bildirilmiştir [4,13,14]. RA'da iletim tipi işitme kaybı, orta kulaktaki eklemlerin hareket bozukluğu veya kemikçiklerin

bütünlüğünün bozulmasına bağlı olabilir. Inkudomalleolar ve inkudostapedial eklemler, gerçek diartrodial eklem yapısındadır ve bundan dolayı RA tarafından etkilenebilmektedirler. Hastalığın diğer bir karakteristiği olan vaskülit, kemikçiklerin özellikle inkus uzun kolunun yetersiz perfüzyonuna yol açabilir ve bu yapının nekrozu sonucunda kemikçik zincir bütünlüğü bozulabilmektedir [4]. Colletti ve ark. [4], iletim tipi işitme kaybının kemikçik sistemdeki hareket bozukluğundan kaynaklandığını bildirmişlerdir. Reiter ve ark. [15], RA'lı hastalarda 0,25 ve 0,5 kHz'de 30-35 dB iletim tipi işitme kaybı olduğunu belirtmişlerdir.

Goodwill ve ark. [16], orta kulak kemikçiklerinde ve eklemlerinde romatoid nodül veya eklemlerde aşınma tarzında değişiklikler ve etkilenme olduğunu gösteren herhangi bir bulgu görememişlerdir. Bununla birlikte, bir vakada eklemde, inkus uzun kolunda ve lentiküler prosteşte yoğun kemik harabiyetinin olduğunu bildirmişlerdir [16]. RA'nın kemikçiklerdeki eklemleri etkileyebileceği görüşü mantıklı bulunmuş ve Gussen [9] tarafından patolojik kanıtlar ortaya konmuştur. Inkudostapedial ve inkudomalleolar eklemlerin sellüler kollajenöz doku ile yer değiştirdiği ileri sürülmüştür. Bununla beraber RA'da tipik olan lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonuna ait bir kanıt gösterilememiştir.

Copeman [17], iletim tipi işitme kaybının hastalığın aktivitesi ile ilişkili olduğunu belirtmiş ve osteoartrit terimini kullanmıştır. Moffat ve ark. [10], iletim tipi işitme kaybı olmayan RA'lı hastalarda oto-admitansı timpanogramla incelediği çalışmalarında, RA'lı kulakların %38'inde, 660 Hz'de belirgin çentik mevcutken, kontrol grubundaki kulakların %8'inde bu bulgunun mevcut olduğunu saptamışlardır. Timpanogramda saptanan çentikli kavsi, kemikçik sistem hareketindeki artmaya bağlamışlardır. Buna karşılık diğer yazarlar, kemikçik sistemde harekette azalma bulmuşlardır [13,15]. Rosenberg ve ark. [18], RA'lı hastaların kulaklarında % 42 oranında ve kontrol grubunda ise %7 oranında aynı anormalliği bulduklarını bildirmişlerdir. Ortaya çıkan sonuç, orta kulak iletim sistemindeki yetersizliğe bağlanmıştır [19]. Elwany ve ark.'nın [13] timpanometri uyguladığı 68 RA'lı hastada, 220 Hz saf ses kullanıldığında, kulakların %56'sında kemikçik sisteminde hareket bozukluğu olduğunu görmüşlerdir. Bu çalışmada 1 (% 1,5) hastada iletim tipi işitme kaybı saptanmıştır.

Coletti ve ark. [4], multipl frekans timpanometri ile yaptıkları çalışmalarında, RA'lı hastalarının %40'unda kemikçik sistemde sertlikte artma tespit etmişlerdir. Bu sonuç kemikçik zincirde ankiloz veya eklemlerden biri veya her ikisinin mobilitesinin azalmasına bağlı olabilir. Kakani ve ark. [19], çalışmalarında %10 oranında anormal timpanogram tespit etmişlerdir. Bu timpanogramların tümünün As tipinde olduğu bildirilmiştir. Bu durum komplansta azalma ve timpanoossiküler sistemin sertliğinde artma şeklinde yorumlanmıştır. Etholm ve Belal [20], kemikçik zincirdeki ankilozun pozitif odyometrik bulgularla birlikte olmayabileceğini belirtmişlerdir. Bununla birlikte kemikçiklerdeki fiziksel değişiklikler, işitme kaybından önce

ortaya çıkan kemikçiklerdeki sürtünme rezistansının yükselmesine bağlanmıştır [13]. Tunçel ve ark. [21] stapes refleksi alınamayan RA'lı hastaların komplians değerlerinin, alınan hastalara göre daha düşük olduğunu görmüşlerdir.

Sensörinöral Tip İşitme Kaybı

RA'da, hem iletim tipi hem de sensörinöral tip işitme kaybı olduğu bildirilmekle birlikte, sensörinöral işitme kaybının daha fazla olduğu vurgulanmaktadır [13,19,22]. RA'da sensörinöral işitme kaybı prevalansının %0-60 arasında olduğu bildirilmektedir. Sensörinöral işitme kaybının koklear değişikliklere bağlı olduğu belirtilmiştir [4,14,15]. RA'nın retrokoklear etkisine dair bulgu yazarların çoğunluğu tarafından saptanamamışken Magaro saptamıştır [13,22,23]. Özcan ve ark. [24], işitme kaybı ile yaş, hastalık süresi, romatoid faktör varlığı, kullanılan tedavi tipi ve eritrosit sedimentasyon hızı arasında korelasyon olmadığını bildirmişlerdir.

Kakani ve ark. [19] RA'lı hastaların % 4'ünde mikst tip işitme kaybı bulmuşlardır. Salvinelli ve ark. [25], RA'lı hastalarda iletim tipi ve sensörinöral işitme kaybının birlikte görüleceğini belirtmiştir.

Heyworth ve ark. [7], yaptıkları çalışmada RA'lı hastalarda %36,4 oranında sensörinöral işitme kaybı tespit etmekle birlikte; RA'nın kemikçik zinciri etkilediğine dair bir bulgu elde edememişlerdir. RA'nın hipotetik olarak arterit veya nöropati yolu ile sensörinöral veya labirentin fonksiyon bozukluğuna sebep olduğu düşünülmüştür. Callejo ve ark. [26], RA'lı hastalarda %42,7 oranında işitme kaybı tespit etmişlerdir. Bu hastaların %38,6'sında sensörinöral işitme kaybı da tespit edilmiştir.

Öztürk ve ark. [27], RA'lı hastalarda özellikle yüksek frekansları tutan sensörinöral işitme kaybı tespit etmişlerdir. Şahin ve ark. [28], RA'lı hastalarda düşük oranda da olsa sensörinöral, iletim ve mikst tip işitme kaybı tespit etmekle birlikte kontrol grubu ile anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir. Baradaranfar ve ark. [29], 8000 Hz'deki işitme kaybının sensörinöral olduğunu ve akustik refleks kaybının orta kulağın etkilenmesine bağlı olduğunu belirtmişlerdir.

Muridin ve ark. [11], RA'lı hastaların büyük çoğunluğunda Transiently Evoked Otoacoustic Emission (TEOAE)'ların olmadığını görmüşlerdir. Bu durumun erken asemptomatik işitme kaybının göstergesi olabileceğini düşünmüşlerdir. Ashok ve ark. [30] romatoid faktör ve işitme kaybını inceledikleri araştırmalarında, romatoid faktör pozitif olan hastaların %27'sinde Distortion Product Otoacoustic Emission (DPOAE) alamamışlardır. Dikici ve ark. [31] TEOAE 1,0 / 1,5 / 2,0 ve 3,0 kHz amplitüd değerlerinde anlamlı derecede düşüş, ipsilateral stapes refleksi 1,0 kHz eşik değerlerinde anlamlı olarak yükseliş bulmuşlardır.

Romatoid Artrit Aktivitesi ve İşitme

RA aktivitesi ve işitmeye olan etkisi tartışılan bir konudur. Godwill ve ark. [16], eritrosit sedimentasyon hızı ile belirlenen RA aktivitesi ve işitme kaybı arasında ilişki bulamamışlardır. Aynı şekilde Elwany [13] ve Muridin ve ark. [12], işitme eşikleri

ile hastalık aktivitesi ve diğer romatolojik parametreler arasında ilişki saptayamamışlardır. Bununla birlikte romatoid nodüller ile işitme kaybı arasında bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Buna karşılık olarak hastalığın alevlenme dönemlerinde iletim veya sensörinöral tipi işitme kaybının olabileceğini belirten yayınlar da mevcuttur [17,22].

Romatoid Artrit ve Denge Sistemi

RA'nın işitmeye etkisi kadar denge sistemine olan etkisi de araştırma konusu olmuştur. King ve ark. [32] RA'lı hastaların görsel vestibuler fonksiyonlarını inceledikleri araştırmalarında, hastalarda anlamlı bir hasar bulgusu olmadığını görmüşlerdir. RA'lı hastalarda denge bozukluğu olduğuna yönelik araştırmalar da mevcuttur. İlk olarak Ferrara ve ark. [33] RA'lı hastalarda RA evresi ve yaştan bağımsız olarak ortaya çıkan supratentoriyal santral vestibuler değişiklikleri tespit etmişlerdir. Buna ek olarak Yılmaz [34] ve Özkırış ve ark. [35], RA'ya bağlı vestibuler sistem bozukluğunun diğer çalışmalarda tespit edilenden daha yaygın olduğunu görmüşlerdir.

Sonuç

RA, sensörinöral veya iletim tipi işitme kaybına ve denge bozukluğuna sebep olabilmektedir. İşitme kaybı sadece sensörinöral veya iletim tipinde olabileceği gibi mikst tipte de olabilmektedir. İletim tipi işitme kaybı timpano-ossiküler eklemlerde hareket azalmasına bağlı ortaya çıkarken sensörinöral işitme kaybı nörit, vaskülit veya hastalığın tedavisi sırasında kullanılan ilaçların ototoksik etkilerine bağlı olabilmektedir. Hastalığın aktivite dönemlerinde işitmenin daha çok etkilenebileceği unutulmamalıdır. RA işitme bozukluklarının yanında vestibüler sistem bozukluğuna da sebep olabilmektedir. RA'ya bağlı denge bozukluğunda fizyopatoloji açık değildir. Bu konuda yapılacak araştırmalar ile hastalığın tedavisinde başarı yükseltilebilecektir.

Çıkar Çatışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çatışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Appelboom T, Halberg P. History. In: Hochberg M, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). Rheumatology. 3rd Edition. Spain. The Mosby Company. 2003. p: 753-6.
2. Doğan M, Fişenk F. Romatoid Artrit Otorinolaringolojik Bulguları. K.B.B. ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi 1999; 7: 71-78.
3. Takatsu M, Higaki M, Kinoshita H, Mizushima Y, Koizuka I. Ear Involvement in Patients with Rheumatoid Arthritis. Otolaryngology & Neurotology 2005; 26: 755-761.
4. Colletti V, Fiorino FG, Bruni L, Biasi D. Middle ear mechanics in subjects with rheumatoid arthritis. Audiology 1997; 36: 136-146.
5. Dikici O. Romatoid Artritli Hastalarda Odyolojik Testler ve Geçici Uyarılmış Otoakustik Emisyonlar. Uzmanlık tezi, Kırıkkale, 2008.
6. Rigual NR. Otolaryngologic manifestations of rheumatoid arthritis. Ear Nose Throat J 1987; 66: 18-22.

7. Heyworth T, Liyanage SP. A pilot survey of hearing loss in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1972; 1: 81-3.
8. Goodwill CJ, Lord IJ, Knill-Jones RP. Hearing in rheumatoid arthritis-result of audiometry in 76 patients. *Ann Rheum Dis* 1971; 30: 329-31.
9. Gussen R. Atypical ossicle joint lesions in rheumatoid arthritis with sicca syndrome (Sjögren's syndrome). *Arch Otolaryngol* 1977; 103: 281-3.
10. Moffat DA, Ramsden RT, Rosenberg JN. Otoadmittance measurements in patients with rheumatoid arthritis. *J Laryngol Otol* 1977; 91: 917-27.
11. Biasi D, Fiorino F, Carletto A, Caramaschi P, Zeminian S. Milde ear function in rheumatoid arthritis: a multiple frequency tympanometric study. *Clinical and Experimental Rheumatology* 1996; 14: 243-7.
12. Murdin L, Patel S, Walmsley J, Yeoh LH. Hearing difficulties are common in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 637-40.
13. Elwany S, El Garf A, Kamel T. Hearing and middle ear function in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1986; 13: 878-81.
14. Raut VV, Cullen J. Hearing Loss in Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Otolaryngology* 2001; 30: 289-94.
15. Reiter D, Konkle DF, Mayers AR. Middle ear immittance in rheumatoid arthritis. *Arch Otolaryngol* 1980; 106: 114-7.
16. Goodwill CJ, Lord IJ, Knill-Jones RP. Hearing in rheumatoid arthritis; a clinical and audometric survey. *Ann Rheum Dis* 1972; 31: 170-3.
17. Copeman WSC. Rheumatoid otoarthritis? *Br Med J* 1963; 2: 1526-7.
18. Rosenberg JN, Moffat DA, Ramsden RT. Milde ear functions in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1978; 37: 522-4.
19. Kakani RS, Mehra YN, Deodhar SD, Mehta S. Audiovestibular functions in Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Otolaryngology* 1990; 19: 100-2.
20. Etholm B, Belal A. Senile changes in the middle ear joints. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1974; 84: 49-54.
21. Tunçel İ, Özkarakaş H, Aydın Ö, Dursun N, Dursun E, Akdeniz Ö. Romatoid Artritin Ortakulak Kemikçik Eklemleri Üzerindeki Etkilerine Odyometrik ve İmpedansmetrik Yaklaşım. *PTT Hastanesi Tıp Dergisi*. 1999; 21: 145-8.
22. Magaro M, Zoli A, Altomonte L, et. al. Sensorineural hearing loss in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1990; 8: 487-90.
23. Kastanioudakis I, Skevas A, Danielidis V, Tsiakou E, Drosos A, Mostopoulou H. Inner ear involvement in rheumatoid arthritis: a prospective clinical study. *J Laryngol Otol* 1995; 109: 713-8.
24. Özcan M, Karakus MF, Gündüz OH, Tuncel Ü, Şahin H. Hearing loss and middle ear involvement in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2002; 22: 16-9.
25. Salvinelli F, D'Ascanio L, Casale M, Vadacca M, Rigon A, Afeltra A. Auditory pathway in rheumatoid arthritis. A comparative study and surgical perspectives. *Acta Otolaryngol*. 2006; 126: 32-6.
26. Callejo FJG, Tobias NC, NM Fernández, CP Vernetta, IA Castañeira, JM Algarra. Hearing Impairment in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2007; 58: 232-8.
27. Oztürk A, Yalçın S, Kaygusuz I, ve ark. High-frequency hearing loss and middle ear involvement in rheumatoid arthritis. *Am J Otolaryngol*. 2004; 25: 411-7.
28. Şahin L, Özdemir İ, Çallı Ç, Kopar A, Sezgin K, Pınar E. Romatoid Artritte Orta Kulak Eklemlerinin Tutulumunun Odyometrik Açısından Değerlendirilmesi. *Turkish Archives of Otolaryngology*. 2004; 42: 204-9.
29. Baradaranfar MH, Doosti A. A survey of relationship between rheumatoid arthritis and hearing disorders. *Acta Med Iran* 2010; 48: 371-3.
30. Ashok Murthy V, Mohan Kumar J. Rheumatoid factor and hearing loss. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 64: 364-5.
31. Dikici O, Muluk NB, Tosun AK, Unlusoy I. Subjective audiological tests and transient evoked otoacoustic emissions in patients with rheumatoid arthritis: analysis of the factors affecting hearing levels. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009; 266: 1719-26.
32. King J, Young C, Highton J, Smith PF, Darlington CL. Vestibulo-ocular, optokinetic and postural function in humans with rheumatoid arthritis. *Neurosci Lett*. 2002; 328: 77-80.
33. Ferrara P, Modica A, Adelfio M, Salli L, Pappalardo A. Audio-vestibular changes in patients with rheumatoid arthritis. *Minerva Med*. 1988; 79: 1043-7.
34. Yılmaz S, Erbek S, Erbek SS, Özgirgin N, Yücel E. Abnormal electronystagmography in rheumatoid arthritis. *Auris Nasus Larynx*. 2007; 34: 307-11.
35. Özkırış M, Kapusuz Z, Günaydın İ, Kubilay U, Pırtı İ, Saydam L. Does rheumatoid arthritis have an effect on audiovestibular tests? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014; 271: 1383-7.

■ Case Report

Eklem ve yüz anomalisi olan Larsen sendromlu bir vaka

A case of Larsen syndrome with joint and fascial anomaly

Didem ALİEFENDİOĞLU^{1a}, Davut GÜL², Ayşegül ALPCAN¹, Emine D. MISIRLIOĞLU¹, Murad USLU³

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale,

²Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara,

³Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Onkoloji Bilim Dalı, Kırıkkale, TÜRKİYE.

ÖZET

Larsen sendromu doğan bebeklerin 100.000'de birinde görülen nadir bir genetik hastalıktır. Prenatal tanıdan ultrasonografinin önemi vardır. Yenidoğan döneminde tipik yassı yüz şekli, eklemlerde doğuştan dislokasyonlar, spinal deformite ile karakterizedir. Otozomal dominant formu ve daha ciddi klinik formu olan otozomal resesif tipi tanımlanmıştır. Bu çalışmada Larsen sendromlu bir vaka literatürdeki vakalar araştırılarak tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Konjenital eklem dislokasyonları, Larsen sendromu, Prenatal tanı

ABSTRACT

Larsen syndrome is a rare genetic disorder, with an incidence of 1/ 100000. Ultrasonography is important in prenatal diagnosis. Joint hypermobility, spinal deformity, congenital joint dislocations, distinctive facial features are characteristic findings in newborn. An autosomal dominant form and a more severe autosomal resesive form have been described. Larsen syndrome is discussed with a review of literature.

Key words: congenital joint dislocations Larsen syndrome, prenatal diagnosis

Giriş

İlk 1950 yılında Larsen ve çalışma grubu tarafından 6 vaka ile tanımlanan Larsen sendromu oldukça nadir görülen bir hastalıktır [1]. İnsidansı yaklaşık 100.000 doğumda bir olarak tanımlanmıştır. Hastalığın otozomal dominant ve resesif görülen formu olmakla beraber sporodik vakalar da tanımlanmıştır [2]. Eklemlerde multiple bozukluklar, kardiyak anomaliler, baş boyun anomalileri eşlik edebilir [3]. Bu yazıda ortopedi bölümüne başvuran ve eşlik eden anomaliler nedeniyle kliniğimize refere edilen Larsen sendromlu bir olgu sunulmuştur.

Olgu Sunumu

24 yaşındaki annenin, ikinci gebeliğinden, ikinci yaşayan olarak, normal spontan vajinal yol ile term, 2800 gram, dış merkezde doğan bebek, postnatal 2. gününde el ve ayaklarındaki şekil bozukluğu nedeniyle başvurduğu ortopedi bölümü tarafından kliniğimize yönlendirildi. Antenatal izlem sırasında gebeliğin son aylarına kadar herhangi bir anormallikten bahsedilmeyen olgunun anne ve babası arasında ikinci derece akrabalık vardı ve diğer kardeşi tamamen sağlıklı idi. Hastanın anne ve babasına gebeliğin son aylarında bebeğin ayaklarında bozukluk olabileceği söylendiği öğrenildi.

Fizik incelemesinde, atipik yüz görünümü, burun kökü

Sorumlu Yazar^a: Dr. Didem ALİEFENDİOĞLU, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale, TURKEY

GSM: 009 0 532 568 16 95 e-mail: didem.aliefendioglu@gmail.com

Received: 06.12.2014 Accepted: 20.03.2015

doi: 10.18663/tjcl.82683.

basıklığı, hipertelorizm, inkomplet yarık damak, uzun el parmakları, bilateral kalça ve dizde dislokasyon ve dizlerde hiperekstansiyon mevcut idi (Resimler 1-4). (Hastanın ailesinden resimleri çekmek ve kullanmak için izin alınmıştır).



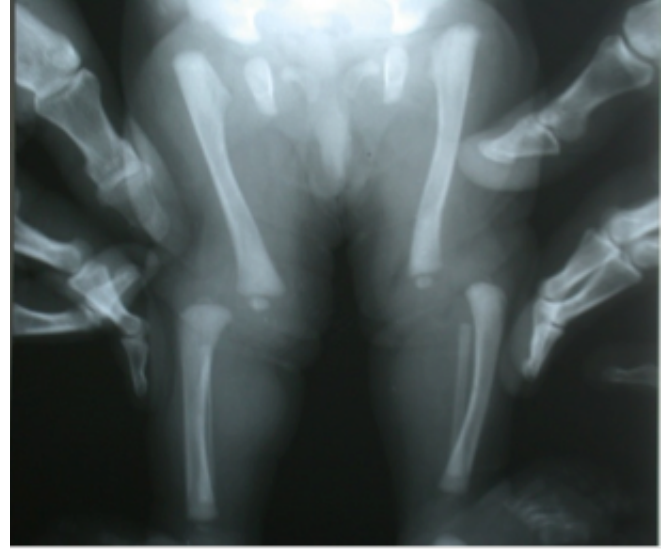
Resim 1. Bebeğin yüz görünümü



Resim 2. Bebeğin diz ekleminin görünümü



Resim 3. Bebeğin kalça ekleminin görünümü



Resim 4. Alt ekstremite grafisi

Hastanın kan tetkiklerinde hemogram, AST, ALT, LDH, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, klor, fosfor ve tiroid fonksiyon testleri normal idi. Abdominal ve transfontanel ultrasonografi, ekokardiyografik inceleme, oküler değerlendirilme ve işitmesi normal olarak bulundu. Atipik yüz görünümü ve eklem bulguları nedeniyle Larsen sendromu düşünülen hastada genetik mutasyon tespit edilmedi. Hastamız alt ekstremitelerdeki dislokasyonlarına yönelik olarak ortopedi, çocuk nöroloji, plastik cerrahi ve fizik tedavi kliniği tarafından izlenmektedir.

Tartışma

Larsen sendromu kollajen doku yapımındaki bozukluk nedeniyle olan, oldukça nadir görülen bir hastalıktır. Sporadik vakalar olmakla beraber otozomal dominant ve resesif geçiş de bildirilmiştir [4,5]. Hastamızda akraba olan anne babanın ikinci çocuğuydu. Aile öyküsü sorgulandığında benzer eklem bozukluğu olan, atipik yüz görünümü olan birey olmadığı öğrenildi.

Larsen, 1950 yılında 6 hastada büyük eklemlerde multiple konjenital anomali ve yüz anomali tanımlamıştır. En çarpıcı bulgu olarak, basık yüz görünümü, eklem dislokasyonu ve ayaklarda ekinavrus deformitesi olarak tanımlamıştır [1]. Bazen hidrosefali, hipertelorizm, burun kökü basıklığı, geniş alın, yarık damak, el parmak anomalileri, vertebra anomali, pelvik böbrek, tek umbilikal arter, üst ekstremitelerde kısalık, karpal kemiklerde fazlalık, klinodaktili, parmak kemiklerinde uzunluk ve silindirik oluşum eşlik edebilir. Hastalara genellikle eklem problemlerinden dolayı agresif ortopedik yaklaşım gerekmektedir [4-6].

Hastamızda atipik yüz görünümü, burun kökü basıklığı, hipertelorizm, inkomplet yarık damak, uzun el parmakları, bilateral kalça ve dizde dislokasyon ve dizlerde hiperekstansiyon mevcut idi.

Larsen sendromuna eşlik eden işitme kayıplarından bahsedilmiştir [7]. Hastalarda eşlik eden trakeomalazi ve bronkomalazi ciddi solunum sıkıntısına neden olur [3].

Hastaların genetik incelemesi sonucunda kollagen yapımındaki genlerde mutasyonlar tespit edilmiştir. Literatürde parsiyel trizomi 1q ve monozomi 6p tespit edilmiş vakalar bildirilmiştir [8]. Bizim hastamızın genetik analizinde genetik anomali tespit edilemedi.

Konjenital diz dislokasyonu farklı formlarda ortaya çıkabilir. Basit hiperekstansiyon şeklinde, tibianın femurdan sublokasyonu şeklinde veya tibia ve femurda tam dislokasyon şeklinde olabilir. Genelde %60 tek taraflı görülmektedir. Tendonlarda fibrozis ve kısalma sonucu diğer ortopedik problemlerde oluşabilir [8]. Hastamızda bilateral dislokasyon mevcut idi.

Hastaların ortopedik problemlerin tedavisi oldukça zordur. Agresif yaklaşım gereklidir. Bu hastalar yaşitlarına göre geç yürürler. İleri dönemlerde büyük eklemlerde osteoartrit görülebilir [5,9].

İleri yaşa kadar gelmiş Larsen sendromlu kızlara gebelik öncesi genetik danışmalık verilmelidir. Hastalığın klinik bulgularının transvajinal ultrasonografi ile 15. gebelik haftasında tespit edilmesi mümkündür. Vakamızda gebeliğin son aylarında eklem anomalisi tespit edilmişti. Yüz anomalisinden bahsedilmemişti. Gebelikteki taramalarda prenatal ultrasonografi çok önemlidir. Fetusun yüzü mutlaka ayrıntılı değerlendirilmelidir. Eklem dislokasyonları yönünden dikkatli olunmalıdır. Eğer anomali tespit edilirse eşlik edebilecek kardiyak defektler açısından mutlaka fetal ekokardiyografi yapılmalıdır [10, 11].

Larsen sendromunun nadir de olsa ölümcül formları bildirilmiştir. Bu formların daha çok otozomal resesif geçiş ile olduğu düşünülmektedir. Bu hasta grubunda eklem anomalileri çok ciddi seyredip genelde ölüm akciğer hipoplazisi nedeniyle olmaktadır [12,13].

Sunulan bu vakada eşlik eden büyük eklem ve yüz anomalisi nedeniyle Larsen sendromu düşünülmüştür. Hastamızda, literatürlerde belirtilen eşlik edebilecek kardiyak anomaliler [14,15] açısından yapılan kardiyolojik inceleme de biküspit aorta, mitral kapak prolapsusu, mitral yetmezlik, atrial septak defekt gibi kardiyak anomaliler saptanmadı. Hastada atipik yüz görünümü ve inkomplet yarı damak vardı. Hasta bu sebeple plastik cerrahi tarafından takibe alındı. Bacaklarındaki major eklem deformiteleri için ise fizik tedavi ortopedi ve çocuk nöroloji tarafında tedavi ve rehabilitasyon takibine alındı.

Çıkar çatışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çatışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Larsen LJ, Schottstaedt ER, Bost FC. Multiple congenital dislocations associated with characteristic facial abnormality. *J Pediatr* 1950; 37: 574-81.
2. Bicknell LS, Farrington-Rock C, Shafeghati Y, et al. A molecular and clinical study of Larsen syndrome caused by mutations in FLNB. *J Med Genet* 2007; 44: 89-98.
3. Stevenson GW, Hall SC, Palmieri J. Anesthetic considerations for patients with Larsen's syndrome. *Anesthesiology* 1991; 75: 142-4.
4. Kiel EA, Frias JL, Victorica BE. Cardiovascular manifestations in the Larsen syndrome. *Pediatrics* 1983; 71: 942-6.
5. Al-Kaissi A, Ammar C, Ben Ghachem MB, Hammou A, Chehida FB. Facial features and skeletal abnormalities in Larsen syndrome--a study of three generations of a Tunisian family. *Swiss Med Wkly* 2003; 133: 625-8.
6. Al Kaissi A, Altenhuber J, Grill F, Klaushofer K. Significant traumatic atrophy of the spinal cord in connection with severe cervical vertebral body hypoplasia in a boy with Larsen syndrome: a case report and review of the literature cases *J* 2009; 17: 6729.
7. Stanley CS, Thelin JW, Miles JH. Mixed hearing loss in Larsen syndrome. *Clin Genet* 1988; 33: 395-8.
8. Pierquin G, Van Regemorter N, Hayez-Delatte et al. Two unrelated children with partial trisomy 1q and monosomy 6p, presenting with the phenotype of the Larsen syndrome. *Hum Genet* 1991; 87: 587-91.
9. Babat LB, Ehrlich MG. A paradigm for the age-related treatment of knee dislocations in Larsen's syndrome. *J Pediatr Orthop* 2000; 20: 396-401.
10. Benacerraf BR. *Ultrasound of fetal syndromes*. New York, Churchill Livingstone, 1998; 150-151.
11. Tongsong T, Wanapirak C, Pongsatha S, Sudasana J. Prenatal sonographic diagnosis of Larsen syndrome. *J Ultrasound Med* 2000; 19: 419-21.
12. Mostello D, Hoehstetter L, Bendo RW, et al. Prenatal diagnosis of recurrent Larsen syndrome further definition a lethal variant. *Prenat Diagn* 1991; 11: 215-25.
13. Le Marec B, Chapuis M, Treguiet C, Odent S, Bracq H. A case of Larsen syndrome with severe cervical malformations. *Genet Couns* 1994; 5: 179-81.
14. Liang CD, Hang CL. Elongation of the aorta and multiple cardiovascular abnormalities associated with Larsen syndrome. *Pediatr Cardiol*. 2001; 22: 245-6.
15. Stevenson GW, Hall SC, Palmieri J. Anesthetic considerations for patients with Larsen's syndrome. *Anesthesiology* 1991; 75: 142-4.

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:.....



Tıp 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. Olguların 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 belirtilmeli 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 Deklarasyonuna** (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 sınırlandırılmasına 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 "Dizginin ilk düzeltme nüshası" sorumlu yazara e-mail yoluyla gönderilecektir. Bu metinde sadece yazım hataları düzeltililecek, ekleme çıkartma yapılmayacaktır. Sorumlu yazar düzeltmeleri 2 gün içinde bir dosya halinde e-mail ile yaygın 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

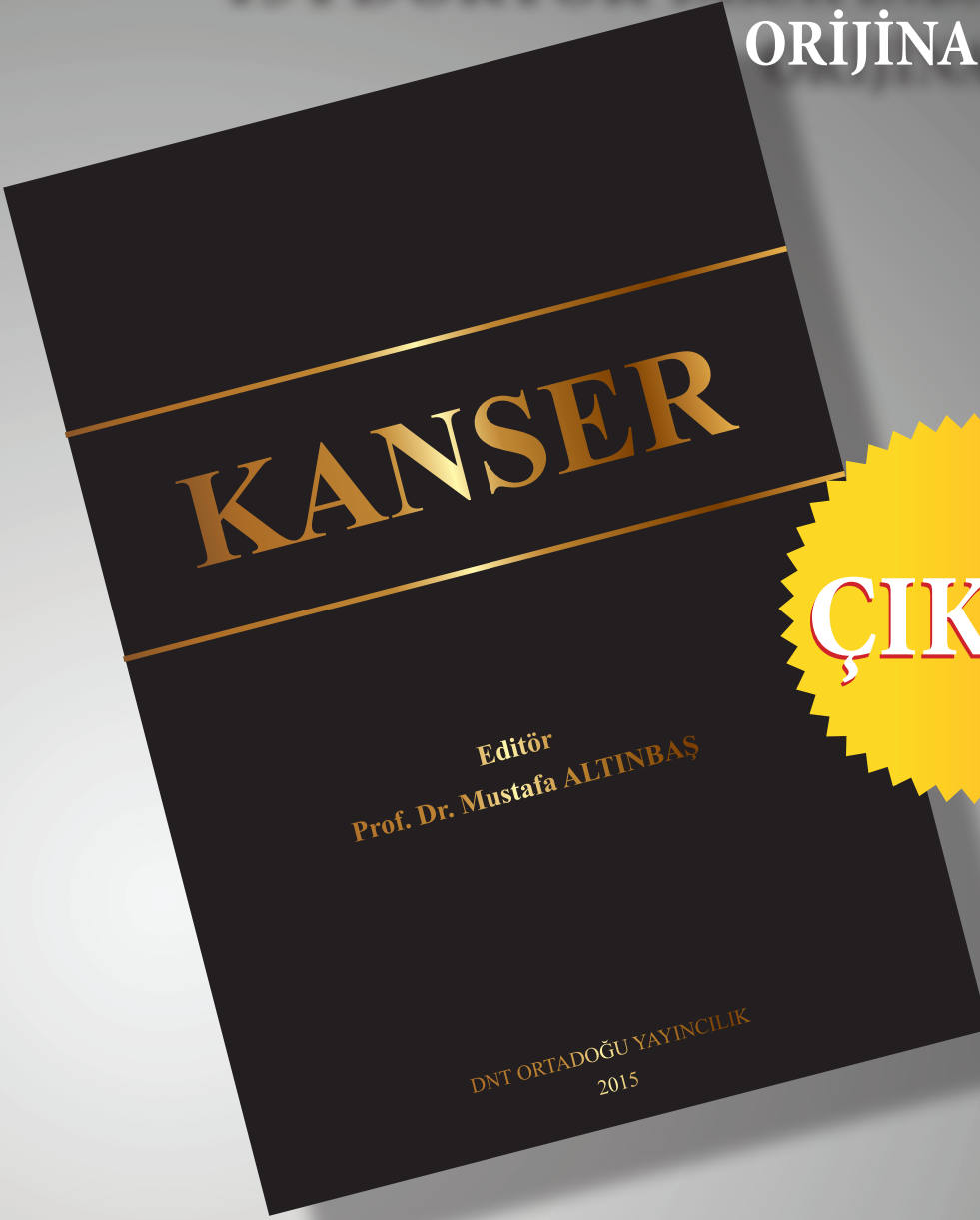
Örnek	Jennett B, Teasdale G, Fry J, et al. Treatment for severe head injury. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1980; 43:289-295.
Yazar, bir kurum ise	Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. Hypertension. 2002; 40:679-686.
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.
Editor(ler) yazar ise	Gilstrap LC, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. Operative obstetrics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002
Yazar(lar) ve editor(ler)	Breedlove GK, Schorfheide AM. Adolescent pregnancy. 2nd ed. Wiczorek 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

DOĞRU BİLGİ
DOĞRU YÖNTEM
DOĞRU UYGULAMA

% 100 YERLİ

ALINTI YOK, ÇEVİRİ YOK

154 DOKTOR TARAFINDAN HAZIRLANMIŞ
ORİJİNAL KAYNAK KİTAP



ÇIKTI!

Sipariş Hattı: 0554 571 56 52



ÖZEL
ORTADOĞU
HASTANESİ

ACL

ORTADOĞU HASTANESİ

Sağlıklı insan, sağlıklı toplum