

# ORTADOĞU

# TIP

# DERGİSİ

ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL



3 Ayda Bir Yayınlanan  
**Bilimsel Tıp Dergisi**

Aralık 2010, Cilt:2 Sayı:4

ISSN NO : 1309-3630



İçindekiler: 6 Orijinal Makale - 2 Derleme - 2 Vaka Sunumu

İndeks: 6 Original Article - 2 Review - 2 Case Report



Merck Serono Onkoloji



## DEREN LABORATUVARLARI

<b>Merkez :</b>	<b>Şube :</b>
Büklüm Sokak No: 53 (Giriş katı)	Cinnah Caddesi No: 35/10
Kavaklıdere / ANKARA	Çankaya / ANKARA
Tel: 0.312 466 33 55 (pbx)	Tel: 0.312 438 43 55 (pbx)
Fax: 0.312 466 33 59	Fax: 0.312 438 43 58

[www.derenlab.com](http://www.derenlab.com)

KOÇAK FARMA, Avrupa Birliği GMP onaylı tesislerinde 39 yıllık deneyimi ve ileri teknolojisiyle onkoloji ilaçlarını üreterek Türk ve Dünya tıbbının hizmetine sunmaktadır.

	<b>Doxitax</b>	20 mg/0.5 ml - 80 mg/2 ml dosetaksel İnfüzyon Çözeltisi İçeren Flakon
	<b>GEMKO</b>	200 mg / 1000 mg gemitabin hidroklorür İnfüzyon İçin Liyofilize Toz İçeren Flakon
	<b>Ploxal</b>	50 mg / 100 mg okzalipatin IV İnfüzyon İçin Liyofilize Toz İçeren Flakon
	<b>Ploxal-S</b>	200 mg okzalipatin IV İnfüzyon İçin Konsantr Çözelti İçeren Flakon
	<b>TAKSEN</b>	30 mg / 100 mg / 150 mg paklitaksel IV Enjektabl Çözelti İçeren Flakon
	<b>ZOMBON</b>	4 mg / 5 ml zoledronik asit IV İnfüzyon İçin Konsantr Çözelti İçeren Kullanıma Hazır Şırınga
	<b>Vinko</b>	1 mg / 1 ml vinblastin sülfat IV İnfüzyon İçin Konsantr Çözelti İçeren Flakon
	<b>ETOSİD</b>	50 mg / 100 mg etoposid IV İnfüzyon İçin Konsantr Çözelti İçeren Flakon
	<b>CARBOPLATIN KOÇAK</b>	50 mg/5 ml flakon 150 mg/15 ml flakon 450 mg/ 45 ml flakon
	<b>CISPLATIN KOÇAK</b>	10 mg/20 ml flakon 25 mg/50 ml flakon 50 mg/ 100 ml flakon
	<b>FLUOROURACİL KOÇAK</b>	250 mg/5 ml 10 flakon 500 mg/10 ml flakon 1000 mg/ 20 ml flakon
	<b>VINCRIStINE KOÇAK</b>	1 mg/1 ml flakon 2 mg/2 ml flakon
	<b>METHOTREXATE KOÇAK</b>	50 mg/5 ml flakon
	<b>MITOXANTRONE KOÇAK</b>	20 mg/10 ml flakon

Doğru Adres  
Doğru Ekipman...



**Dornier  
Medilas D  
UroBeam**  
The BPH Laser

**250 Watt**  
Powerful diode laser for  
rapid vaporization of  
prostate tissue  
**SideFocus**  
Special-side firing fiber



**Dornier  
Medilas H20**  
The Stone Laser

**Excellent tool for**  
■ Urology  
■ Gastroenterology  
■ ENT  
The only laser with



**Dornier  
Compact Sigma**  
Modular Lithotripter

Best-in-class Technologies  
Modular System  
Extracorporeal and  
Endourological Stone  
Treatment

**ares  
medikal**

Atakent Mah. Türkler Cad. No:26 Ümraniye / İstanbul / TÜRKİYE  
Tel: + 90 212 520 23 23 Fax: +90 212 520 53 52  
www.aresmedikal.com.tr



**KOÇAK FARMA**  
İLAÇ ve KİMYA SAN. A. Ş.  
Genel Cad. 64-66 Bağbarbaşı, Üsküdar / İSTANBUL  
Tel: 0 216 492 57 08 (Pbx) Faks: 0 216 492 57 24  
Ayrıntılı bilgi için Medikal Servisimize arayınız.  
e-mail: info@koçakfarma.com



**ZOMETA**  
zoledronik asit  
Yaşam değerlidir

YAŞAM DEĞERLİDİR  
ZOMETA ile KORUYUN

Tüm solid tümörlerde ve  
multipl miyelomda  
kemik komplikasyonlarının  
azaltılmasında ve geciktirilmesinde  
etkinliği kanıtlanmış bifosfonat<sup>1,2</sup>



Referanslar: 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100

**ZOMETA 4 mg/5 ml** ilaç, kemik erimesini önlemek için kullanılır. Kemik erimesi, kemiklerin zayıflaması ve kırılmalarına neden olur. ZOMETA, kemik erimesini önlemeye yardımcı olur ve kemiklerin güçlü kalmasını sağlar. ZOMETA, kemik erimesini önlemek için kullanılan diğer ilaçlarla birlikte kullanılabilir. ZOMETA, kemik erimesini önlemek için kullanılan diğer ilaçlarla birlikte kullanılabilir. ZOMETA, kemik erimesini önlemek için kullanılan diğer ilaçlarla birlikte kullanılabilir.

# BIG 1-98 çalışmasında 76 aylık takip süresinde FEMARA ile sağkalım avantajı önerilmektedir<sup>1</sup>



**Femara**  
(letrozol)

**Referans:** 1, Mounstien H, Letrozole Monotherapy vs. Tamoxifen Monotherapy or vs. Letrozole in Sequence with Tamoxifen for Postmenopausal Women with Endocrine - Responsive Early Breast Cancer: SABC5 2008, Oral Presentation, **Femara**<sup>®</sup> Takdim Şekli: 2,5 mg letrozol içeren 10' lük tablet. **Endikasyonları:** Hormon reseptörü pozitif erken evre meme kanseri olan postmenopozal kadınlarda adjuvan tedavi, erken dönem meme kanseri olan ve daha önce standart adjuvan tamoksifen tedavisi kullanılan postmenopozal kadınlarda uzatılmış adjuvan tedavisi için. **Kontraindikasyonları:** Hormon reseptörü negatif meme kanseri, hormon reseptörü (ER) negatif veya hormon reseptörü durumu bilinmeyen postmenopozal kadınlarda, gebelik ve emzirme döneminde kadınlarda. **Uyarıları/Önlemleri:** Kreatinin klirensi < 10 ml/dk olan hastalarda riskler durumu dikkate alınmalıdır. Şiddetli hepato-böbrek bozukluğu (Child-Pugh skor) olan hastalar yatan gözlem altında kullanılmalıdır. **Yan Etkiler:** Multiplden arıştırmaya başla ile ilgili olan en yaygın yan etkiler baş ağrısı, bulantı, periferik ödem, yorgunluk, sıcak hislenmelerdir. Ayrıca diğer ilaçlarla etkileşimleri de vardır. **Ruhsat Tarihi ve No:** 26.03.1999 - 105/77 **Ticari Şekli ve Fiyatı (KDV Dahil):** Femara 2,5 mg 30 film kaplı tablet, 190,27 TL (09.12.2009) Reçete ile satılır. **Novartis Ürünleri Baş Satıcıları:** SÜRYAPBAKEL İŞ MERKEZİ Rıza/Şişliçe Mah. Şişli-Sinan Eroğlu Cad.No:6, 34805 Kavaklı/ Beşiktaş, İSTANBUL, Tel: +90 216 681 20 00



www.novartisonkoloji.com.tr

www.ste-no.com

# ORTADOĞU TIP DERGİSİ

## ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL

### ONURSAL EDİTÖR/ONORARY EDITOR

Dr. Sadi KAYA

### EDİTÖR/EDITOR IN-CHIEF

Dr. Mustafa ALTINBAŞ

### EDİTÖR YARDIMCILARI/ CO-EDITORS

- Dr. Mehmet KAYA
- Dr. Mehmet İLERİ
- Dr. Süleyman GÖKDUMAN
- Dr. Eyüp ÖZEREN
- Dr. Metin ÖZSOY
- Dr. Mustafa ÖZTÜRK
- Dr. İsmail CEYHAN

### YAYIN YÜRÜTME KURULU

- Dr. Levent ARAL
- Dr. Akın KAYA
- Dr. Metin ORHAN
- Dr. Mustafa PAÇ
- Dr. Remzi SAĞLAM
- Dr. Derviş YILMAZ
- Dr. Hatice BODUR
- Dr. Mitat KOZ
- Dr. Metin GÖRGÜ

### İmtiyaz Sahibi

DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.  
adına Dr. Eyüp ÖZEREN

### Genel Koordinatör

Uğur C. SEVİM

### Genel Müdür

Aslı ÇALIŞKAN

### Reklam Koordinatörü

Meltem GÜREL (0312) 418 40 77

### Yayına Hazırlayan

DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.  
Bayındır 2 Sok. No: 63/12 Kızılay / ANKARA  
Tel: (0312) 418 40 77 • Faks: (0312) 418 40 67  
www.dntortadoguyayincilik.com.tr  
e-posta: bilgi@ dntortadoguyayincilik.com.tr

**Baskı:** Ateş Basım Hizmetleri Tel: 341 42 88

### ORTADOĞU TIP DERGİSİ - ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL

ARALIK 2010 Cilt:2 SAYI:4 ÜÇ AYDA BİR YAYINLANIR

DERGİ ABONELİK ÜCRETİ: 50 TL (4 SAYI)

### EDİTÖRDEN

Bir yeni sayımızda daha sizlerle birlikte olmaktan mutluyuz. Bu sayımızla Ortadoğu Tıp Dergisinin 2. yılını tamamlamış olduk. Bu bize haklı bir gurur veriyor. Sizlerin yoğun desteği ile kat ettiğimiz bu merhale bize güç veriyor. Bu nedenle emeği geçen herkese teşekkürlerimizi sunuyoruz.

Bu yılın son sayısında 2010 yılında yayınlanmış yazıların toplu bir dizinini bulacaksınız. Ayrıca 2010 yılında yazısı yayınlanmış yazar arkadaşların isim dizini de Derginin arka sayfasında yer alacaktır. Sizlere sunmak istediğimiz için hizmet, 2010 yılında yayınlanmış olan yazıların anahtar sözcüklerinden oluşan bir başvuru dizini yapmış olmamızdır. Bu hizmeti gelenekleştirip her yılın son sayısında siz okuyucuların dikkatine sunmak istiyoruz.

Ortadoğu Tıp Dergisinin bu 4. sayısında araştırma makalesi olarak Dr Çolak ve ark. sunduğu *Intrakranial metastaz deneyimimiz ve literatürün gözden geçirilmesi* yazısı, Dr. ALTINBAŞ ve ark. araştırdığı *Türkiye'nin doğu bölgesindeki hemodialzi hastalarında beklenmedik oranda düşük HBV enfeksiyon sıklığı* başlıklı yazısı, Dr. ÖZAKPINAR ve ark. tarafından kaleme alınan *Alopesi tedavisi ve folliküler ünite ekstraksiyon yöntemi* adlı yazısı, Dr. BİLİR ve ark.'nın araştırdığı *Tiroid fonksiyon bozukluğu ile mevsimler arasındaki ilişki* yazısı, Dr. KAYA-BAŞI ve ark. tarafından bizlerle paylaşılan *Konka bulloza olgularına cerrahi yaklaşımımız* yazısı ve Dr. KIYKAÇ ALTINBAŞ ve ark. tarafından araştırılan *Ovarian rezerv değerlendirmesinde hormonal ve ultrasonografik belirteçlerin prognostik önemi* yazısı yer almış ve beğenimize sunulmuştur.

Bu sayımızda ayrıca Dr. MİLANLIOĞLU bizlere *Kateminal epilepsi*, Dr KOÇ *Osteoporozdan korunmada egzersizin önemi* üzerine birer derleme sundular. Dr. TOPRAK ve ark. *Neurotoxicity after treatment with cefepime in a chronic lymphocytic leukemia case*, Dr. Şahin BALÇIK ve ark. *A rare involvement region in primary cutaneous B cell lymphoma: Scalp* başlıklarıyla vaka sunumu yaptılar. Benim önceki sayılarda da sizlerle paylaştığım *2009 yılında onkolojide ilerlemeler* başlığı altında teknik yazımın 4. kısmı sizlerin bilgisine sunuldu.

2011 yılında Türk Dizinine girmiş olarak sizlerin karşısına çıkmayı umut ediyoruz. Yeni yılda da siz okuyucularımızın araştırma yazılarını, ilginç vakalarını bizimle paylaşmanızı bekliyoruz.

Sağlıklı bir yıl diliyorum

Prof. Dr. Mustafa ALTINBAŞ

Dr. Hakan AKBULUT	Dr. Ömer ANLAR
Dr. Mehmet Ali AKKUŞ	Dr. Fahri BAYRAM
Dr. Metin AYDIN	Dr. Harika ÇELEBİ
Dr. Süleyman BÜYÜKBERBER	Dr. Ali Pekcan DEMİRÖZ
Dr. Mustafa ÇETİN	Dr. Ertuğrul ERTAŞ
Dr. Şamil ECİRLİ	Dr. Hamit HANCI
Dr. Faysal GÖK	Dr. Yaşar KARAASLAN
Dr. Sefa KAPICIOĞLU	Dr. Muzaffer KIRIŞ
Dr. Fahrettin KELEŞTEMUR	Dr. İlker ÖKTEN
Dr. Abdurrahman OĞUZHAN	Dr. Figen ÖZTÜRK
Dr. Adnan ÖZTÜRK	Dr. İbrahim Serdar SERİN
Dr. Ayşenur PAÇ	Dr. Ferah YILDIZ
Dr. Ayşe Filiz YAVUZ	Dr. Ramazan AKDEMİR
Dr. Neziha YILMAZ	Dr. Murat ALPER
Dr. İstemihan AKIN	Dr. Sadık ARDIÇ
Dr. Ali ATAN	Dr. Ömer BAŞAR
Dr. Mehmet Deniz AYLI	Dr. Aydın BİLGİN
Dr. Murat BAVBEK	Dr. S. Selçuk ÇOMOĞLU
Dr. Mustafa CENGİZ	Dr. Birol DEMİREL
Dr. Tuncay DELİBAŞI	Dr. Murat DURANAY
Dr. Nesrin DİLBAZ	Dr. Hamit ERSOY
Dr. Salim ERKAYA	Dr. Ülker GÜL
Dr. Erol GÖKA	Dr. Abdurrahim İMAMOĞLU
Dr. Levent İNAN	Dr. Erkan KAPTANOĞLU
Dr. Defne KALAYCI	Dr. Mustafa KARAOĞLU
Dr. Alp KARADEMİR	Dr. Faruk KÖSE
Dr. Hakan KORKMAZ	Dr. Hakan KULAÇOĞLU
Dr. Tankut KÖSEOĞLU	Dr. Kürşat Murat ÖZCAN
Dr. Öner ODABAŞ	Dr. Sinan SARICAOĞLU
Dr. Ali ÖZDEK	Dr. İrfan TAŞTEPE
Dr. Hikmet SARIKATIPOĞLU	Dr. Hakan TÜRKCAPAR
Dr. Ali Teoman TELLİOĞLU	Dr. Mehmet Emin ULUDAĞ
Dr. Ahmet UÇANER	Dr. Vasfi ULUSOY
Doç. Dr. Kemal ÜRETEN	Dr. Bülent YALÇIN
Dr. Metin YILDIRIMKAYA	Dr. Sinan YOL
Dr. Tahir YOLDAŞ	Dr. Osman YÜKSEL
Dr. Nurullah ZENGİN	Dr. Yavuz PEKSARI
Dr. Hikmet HASIRİPİ	Dr. Dilek ŞENEN
Dr. Sualp TURAN	

**EDİTÖRDEN****Orijinal Makale (Original Article)**

**İntrakranial Metastaz Deneyimimiz ve Literatürün Gözden Geçirilmesi**..... 1  
Dilşen ÇOLAK, Arzu AKŞAHİN, Mustafa ALTINBAŞ, Uğur ERSOY, Berkant SÖNMEZ, Doğan YAZILITAŞ

**Türkiye'nin Doğu Bölgesindeki Hemodiyaliz Hastalarında**..... 7

**Beklenmedik Oranda Düşük HBV İnfeksiyon Sıklığı**

Akif ALTINBAŞ, Birol AYGUN, Ali YAVUZCAN

**Alopesi Tedavisi ve Folliküler Ünite Ekstraksiyon Yöntemi (FUE)**..... 10

H.Rifat ÖZAKPINAR, H.Fatih ÖKTEM, Mustafa DURGUN, Ali Teoman TELLİOĞLU

**Tiroit Fonksiyon Bozuklukları ile Mevsimler Arasındaki İlişki**..... 15

Cemil BİLİR, Feyzi GÖKOSMANOĞLU, Hakan CİNEMRE

**Konka Bulloza Olgularına Cerrahi Yaklaşımımız**..... 21

Seçil KAYABAŞI, Engin DURSUN, Ayşe İRİZ, Bengi ARSLAN, Süleyman BOYNUEĞRİ, Adil ERYILMAZ

**Ovarian Rezerv Değerlendirmesinde Hormonal ve Ultrasonografik**..... 26

**Belirteçlerin Prognostik Önemi**

Şadıman KIYKAÇ ALTINBAŞ, Gülay BEYDİLLİ, Özlem KERİMOĞLU, Orhan GELİŞEN

**Derleme (Review)**

**Katamenial Epilepsi**..... 33

Aysel MİLANLIOĞLU

**Ostoporozdan Korunmada Egzersizin Önemi** ..... 37

Nihal KOÇ

**Vaka Sunumu (Case Report)**

**Neurotoxicity After Treatment With Cefepime In a Chronic Lymphocytic Leukemia Case** ..... 40

Gül İLHAN, Selami Koçak TOPRAK, Sevinç CAN, Neslihan ANDIÇ, Sema KARAKUŞ

**A Rare Involvement Region In Primary Cutaneous B Cell Lymphoma: Scalp**..... 42

Özlem ŞAHİN BALCIK, Murat ALBAYRAK, Süleyman Lütfü DİNÇ, Meltem YÜKSEL, Işın PAK, Canan ÇİÇEK, Ahmet OYMAK, Zafer ÇELİK

**Teknik Yazı/ Technical Writing**

**2009 Yılında Onkolojide İlerlemeler - IV** ..... 46

Mustafa ALTINBAŞ

**Yazı Dizini -Artikel Index****Konu Dizini - Subject Index****Yazar Dizini - Authors Index****Dergi Yazım Kuralları (Instruction)**

## İntrakranial Metastaz Deneyimimiz ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

### Our Experience And Review Of The Literature About Intracranial Metastases

Dilşen ÇOLAK, Arzu AKŞAHİN, Mustafa ALTINBAŞ, Uğur ERSOY, Berkant SÖNMEZ, Doğan YAZILITAŞ

Ankara Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Medikal Onkoloji Kliniği, Ankara-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 03.12.2010

Kabul Tarihi:14.12.2010

### Özet

**Giriş:** Lokal ve sistemik tedavilerdeki gelişmeler sonucu kanserlerde sağkalımın uzaması nedeniyle intrakranial metastazlar (beyin ve leptomeningeal) daha sık gözlenir olmuştur ve genelde kötü prognozla seyretmektedir. Çalışmamızda kliniğimizde malignite tanısı ile takip ve tedavisi uygulanan, beyin ve leptomeningeal metastaz tespit edilen vakaların retrospektif olarak incelenmesi hedeflenmiştir.

**Materyal ve Metod:** Şubat 2008-Ekim 2010 tarihleri arasında kliniğimize başvuran hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi ve intrakranial metastaz tespit edilen hastaların verileri kaydedildi.

**Sonuçlar:** Retrospektif değerlendirmesi yapılan toplam 1095 hastanın 48'inde (%4,3) intrakranial metastaz tespit edildi. Hastaların 2'sinde beyin metastazı ile birlikte leptomeningeal metastaz da tespit edildi. Soliter beyin metastazı tespit edilmiş olan ve cerrahi kabul eden hastaların tümüne eksizyonu takiben tüm beyin ışınlanması uygulandı. Toplamda 45 hastaya kranial RT ve 1 hastaya gama-knife uygulaması yapıldı. Leptomeningeal metastaza sahip iki hastanın, intrakranial metastaz tanısı sonrası sağkalımları akciğer karsinomlu vakada 20 gün, over karsinomlu vakada ise 64 gün olarak tespit edildi.

**Tartışma:** Solid tümörlerde intrakranial metastazlar önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Takip ve tedavi planı, hastalığın histolojik alt tipine, klinik evresine, hastanın performans durumuna, daha önce almış ve alması muhtemel diğer tedavi seçeneklerine dikkat edilerek multidisipliner olarak yapılmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Beyin metastazı; leptomeningeal metastaz; solid tümör.

### Abstract

**Introduction:** Incidence of intracranial metastases (brain and leptomeningeal) seems to increase, because of the advancements in local and systemic treatments leading to longer survivals, but they still have poor prognosis. In this study the aim is to retrospectively analyze our cases with intracranial metastases.

**Material-Method:** The files of the cases that admitted to our clinic between February 2008 and October 2010 were retrospectively analyzed and the data of the cases with intracranial metastases were recorded.

**Results:** Totally 1095 cases were reviewed and in 48 (%4,3) of them intracranial metastases were present. In 2 cases there were leptomeningeal metastases together with the brain metastases. Solitary brain metastases were treated by surgery and whole brain radiotherapy. In 45 cases whole brain RT and in 1 case gamma-knife radiosurgery was added to the treatment plan. Survivals for the two patients with leptomeningeal metastases were; 20 days in lung carcinoma and 64 days in ovarian carcinoma, after the occurrence of leptomeningeal metastases.

**Discussion:** Intracranial metastasis is an important cause of mortality and morbidity in solid tumors. Follow-up and treatment plan should be done in a multidisciplinary manner, according to the pathologic subtype and the stage of the primary, performance status of the patient, the treatment options that were used and will probably be used.

**Keywords:** Brain metastase; leptomeningeal metastases; solid tumor.

### Giriş

Lokal ve sistemik tedavilerdeki gelişmeler sonucu kanserlerde sağkalımın uzaması nedeniyle intrakranial metastazlar daha sık gözlenir olmuştur(1). İntrakranial metastazlar, beyin parankim metastazları veya leptomeningeal tutulum şeklinde görülebilir. Beyin ve leptomeningeal metastazlar önemli morbidite ve mortalite nedenidir ve genelde kötü prognozla seyretmektedir.

Beyin metastazı erişkinde en sık rastlanan intrakranial tümörlerdir ve primer beyin tümörlerine göre sıklığı on kat daha fazladır (2). Nöroonkolojik açıdan da beyin metastazı, sistemik kanserlerin en sık rastlanan nörolojik komplikasyonudur (3). Kanser tanısı olan vakalarda %20-40 oranında beyin metastazı gözlenmektedir. En sık olarak akciğer, meme, melanoma, böbrek, kolon ve primeri bilinmeyen malignitelerde beyin metastazı tespit edilmektedir.

Leptomeningeal metastazlar ise, meninks dışı bir primer tümörden kaynaklanan malign hücrelerin leptomeninksleri infiltre etmesi sonucu oluşmaktadır. Kaynak solid bir tümör ise karsinomatöz menenjit; sistemik bir lenfoma ise lenfomatöz menenjit olarak adlandırılırlar (4,5). İnsidans; solid tümörlerde %4-15 arasında değişmektedir (6). En sık akciğer, meme ve malign melanom vakalarında leptomeningeal metastaz görülür (7-9).

Çalışmamızda kliniğimizde malignite tanısı ile takip ve tedavisi uygulanan, beyin ve leptomeningeal metastaz tespit edilen vakaların retrospektif olarak incelenmesi ve bu konudaki literatürün gözden geçirilmesi hedeflenmiştir.

### Materyal ve Metod

Şubat 2008-Ekim 2010 tarihleri arasında kliniğimize başvuran hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. İntrakranial metastazı olan hastaların primer tanısı, metastaz anındaki semptomları, metastazların yerleşimi ve sayısı, tanı ve tedavi yöntemleri ve metastaz sonrası sağkalımları kaydedildi.

### Sonuçlar

Kliniğimize belirtilen tarihler arasında başvurmuş ve malignite tanısı ile takip ve tedavisi uygulanmış 1095 hastanın retrospektif değerlendirmesinde, 48 hastada (%4,3) intrakranial metastaz tespit edildi. Hastaların 2'sinde beyin metastazı ile birlikte leptomeningeal metastaz da tespit edildi.

Kırk sekiz hastanın 31'i erkek, 17'si kadın, ortanca yaş 58 (29-76) idi. Hastaların 29'u akciğer, 8'i meme, 2'si kolon, 2'si endometrium karsinomu tanılarıyla izlenmekteydi. Geri kalan 7 hastanın tanıları ise melanom, mezotelyoma, Non-Hodgkin lenfoma, over, prostat, RCC ve testis karsinomu idi. Hastaların dağılımı ve intrakranial metastazların özellikleri Tablo-1 de gösterilmiştir.

En sık başvuru semptomu duyu ve/veya motor kayıp(10 hasta) ve baş ağrısı (9 hastada) idi. Amnezi, anlamsız konuşma, bilinç bulanıklığı, çift görme, nöbet ve kişilik değişikliği diğer başvuru semptomlarıydı.

On üç hastada soliter, 35 hastada multipl beyin metastazı tespit edildi. Beyin metastazları 48 hastanın 37'sinde supratentorial (%77), 2'sinde infratentorial (%4), 9'unda ise supra ve infratentorial (%18) yerleşimliydi. Soliter beyin metastazı olan vakaların hepsinde metastazlar supratentorial yerleşimliydi.

Soliter beyin metastazı tespit edilmiş olan 12 hastaya eksizyon önerilmiş, ancak 3 hasta cerrahi kabul etmemişti, Cerrahi kabul eden hastaların tümüne eksizyonu takiben tüm beyin ışınlanması uygulandı.

Meme karsinomu tanılı bir hasta kliniğimize beyin metastazı için gama-knife uygulanmış olarak başvurmuş, başvurusu anında gama-knife tedavisi üzerinden zaman geçmiş olması ve kranial görüntülemelerde lezyon saptanmaması nedeniyle gama-knife sonrası tüm beyin ışınlanması uygulanamadı. Hastanın metastazlarında progresyon saptanması üzerine kranial RT'si bu dönemde uygulandı. Bu vakada beyin metastaz tanısından sonra 31 aylık sağkalım elde edildi.

Toplamda 45 hastaya kranial RT uygulaması yapıldı, geri kalan 3 hastanın bir tanesi metastaz tanısı sonrası kısa sürede exitus oldu, 2 hasta ise RT uygulamasını kabul etmedi.

Leptomeningeal metastaza sahip iki hastanın primer maligniteleri over ve akciğer karsinomu idi. Leptomeningeal metastazların beraberinde akciğer karsinomlu vakada multipl, over karsinom vakasında ise soliter beyin metastazı tespit edildi. Her iki vakaya da tüm beyin ışınlanması uygulandı ve over karsinomlu hastada metotreksat ile intratekal tedavi uygulaması da yapıldı. İntrakranial metastaz tanısı sonrası sağkalımları akciğer karsinomlu vakada 20 gün, over karsinomlu vakada ise 64 gün olarak tespit edildi.

**Tablo-1:** İntrakranial metastazlı hastaların özellikleri

Tanı (n)	Cins		Soliter	Multipl	Leptomeningeal	Supra	Infra	Cerrahi	RT
	Erkek	Kadın							
Akciğer (29)	26	3	4	25	1	27	9	3	24
Meme (8)	0	8	1	7	0	8	2	1	7
Kolon (2)	1	1	2	0	0	2	0	2	2
Endometrium (2)	0	2	2	0	0	2	0	2	2
Diğer* (7)	4	3	4	3	1	7	0	2	7

\*Diğer: Melanom, mezotelyoma, Non-Hodgkin lenfoma, over, prostat, RCC ve testis karsinomu tanıları olan hastalar

## Tartışma ve literatürün gözden geçirilmesi

### Beyin metastazı

Beyin metastazları erişkinde en sık rastlanan intrakranial tümörlerdir. En sık olarak akciğer, meme, melanoma, böbrek, kolon ve primeri bilinmeyen malignitelerde tespit edilmektedir. Bizim çalışmamızda da verilerle uyumlu olarak, en sık akciğer ve meme karsinomlu hastalarda intrakranial metastaz tespit edilmiştir. Beyin metastazı tanısı olan hastaların %80'inde sistemik kanser öyküsü mevcuttur ve %70'inde multipl metastazlar tespit edilmiştir (10). Beyin metastazlarının %80'i supratentorial (serebral hemisferler), %20'si infratentorial (%15'i serebellum ve %5'i beyin sapı) yerleşim göstermektedir (11). Bizim vakalarımızda da literatürle uyumlu olarak metastazlar %77 oranında supratentorial yerleşimli idi.

Beyin metastazı olan vakalarda en sık rastlanan belirtiler baş ağrısı, nöbet, ensefalopati, ataksi, duyu ve motor kayıplardır. Hastaların bir kısmı ise tanı anında asemptomatiktir. Bizim hastalarımızda nöbet daha az sıklıkla görülmüş olup ön plandaki başvuru semptomu duyu-motor kayıplardır. Hastalar kişilik değişikliği gibi fark edilmesi daha güç semptomlarla da başvurabilir. Ayrıntılı değerlendirme gerekmektedir. En etkili tanı yöntemi kontrastlı MRI'dir. Tedavide amaç semptom palyasyonu, vücut fonksiyonlarının korunması, sağkalımı artırmak ve hayat kalitesini iyileştirmektir. Bu amaçla mevcut beyin metastazlarının kontrolü (lokal kontrol), beynin başka alanlarında yeni metastazlar gelişiminin engellenmesi (beyinde uzak kontrol), ve sistemik hastalığın kontrolü (sistemik kontrol) sağlanmalıdır. Tedavide cerrahi, ışın tedavisi ve sistemik tedaviler tek ya da kombine şekilde kullanılmaktadır. Sistemik hastalığı kontrol altında olmayan ve kötü prognozlu vakalarda sadece semptom palyasyonu ve tüm beyin ışınlaması tercih edilirken; iyi prognoza sahip ve ekstrakranial hastalığı kontrol altında olan vakalarda kombine tedaviler tercih edilmektedir. Literatürdeki ortalama sağkalımlar sade-

ce steroid alan grupta 1-2 ay, tüm beyin ışınlaması uygulananlarda 3-4 ay, kombine tedavi uygulananlarda ise >6 ay olarak belirtilmiştir (12).

Son dönemde beyin metastazı olan vakalarda sağkalımı etkileyen faktörlerin analizleri ile prognostik nomogramlar oluşturulmaya çalışılmıştır. RTOG (Radiation Therapy Oncology Group)'un tüm beyin ışınlaması uygulanmış olan vakalar için geliştirdiği RPA(The Recursive Partitioning Analysis) ve GPA (Graded Prognostic Assessment) geliştirilmiş olan iki nomogramdır (13,14). Fakat halen sağkalımla ilişkili olduğu bilinen bütün faktörleri dâhil eden ya da modern tedaviler ile valide edilmiş nomogramlar mevcut değildir. Sistemik kanserin kontrolü halen sağkalım üzerinde en etkin faktördür ve bu nedenle de hastalarda multidisipliner yaklaşım gereklidir.

Semptom palyasyonu tedavinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Serebral ödem ve kitle etkisi için genellikle deksametazon kullanılmaktadır (15). Çalışmalarda deksametazonun dozu ve süresi konusunda bir netlik yoktur. Önerilen, mümkün olan en düşük dozda ve en kısa süreli kullanımdır. Semptomatik olan vakalarda kullanım konusunda tek istisna primer SSS lenfoma şüphesi olmasıdır. Bu durumda doku tanısı önceliklidir. Zira lenfomada steroid uygulaması sonrası doku tanısı güçleşmektedir. Nöbet öyküsü olan hastalarda antiepileptikler kullanılır, fakat bu ajanların, özellikle de klasik tip (fenitoin, fenobarbital vb) antiepileptiklerin nöbet olmaksızın profilaktik amaçlı kullanımı halen tartışmalıdır. Yeni geliştirilen antiepileptikler (pregabalin, levetiracetam vs) içinse yeterli klinik veri bulunmadığından profilaktik kullanımı önerilmemektedir (16). Bizim vakalarımızda da semptom kontrolünde deksametazon kullanılmıştır. Çalışmamızın retrospektif karakteri dolayısı ile, dosya bilgilerinden antiepileptik kullanımı tam olarak netleştirilememiştir. Klinikimizin genel yaklaşımı literatürde de işaret edildiği gibi nöbet öyküsü olanlarda antiepileptik kullanımı yönündedir.

Sistemik hastalığı kontrol altında olan ve rezeke edilebilir beyin metastazı olan vakalarda (sistemik non-primer SSS lenfomaları hariç), tedavi seçenekleri cerrahi+ tüm beyin ışınlaması (kategori 1), stereotaktik radyocerrahi+ tüm beyin ışınlaması (kategori 1) veya tek başına stereotaktik radyocerrahidir (kategori 2A) (16).

İki randomize prospektif çalışmada, cerrahiye uygun soliter metastazı olan hastalarda cerrahi+RT, tek başına RT ile karşılaştırılmış ve sağkalımda kombine tedavinin anlamlı olarak daha iyi olduğu ortaya konmuştur (17,18). Cerrahi+RT kombinasyonunun, tek başına cerrahi uygulanan grupla karşılaştırmasında ise, cerrahi sonrasında RT eklenmesi rekürenslerde ve nörolojik sebeplere bağlı ölümlerde anlamlı azalmaya ve rekürens kadar geçen sürede anlamlı artışa neden olmuş, fakat genel sağkalımda anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (19). Bizim çalışmamızda da soliter beyin metastazı olan vakalara cerrahi sonrası RT uygulanmış, uygun olan hastalara sistemik kemoterapi de eklenmiştir.

Sistemik hastalığı kontrol altında olan fakat unrezektabl beyin metastazı olan vakalarda, tüm beyin ışınlaması ve sınırlı sayıda metastatik lezyon olması durumunda, stereotaktik radyocerrahi +tüm beyin ışınlaması tedavi seçenekleridir.

Beyin metastazlarında kemoterapinin rolü ile ilgili sınırlı sayıda kontrollü, karşılaştırmalı çalışmalar mevcuttur. Çalışmalar genellikle küçük hücreli dışı akciğer karsinomlu vakalarda yapılmış olup sonuçların diğer solid tümörlere yansıtılabilirliği tartışmalıdır. Ayrıca germinom gibi kemosenitif tümörlerde tedavi stratejisi ön planda kemoterapinin dâhil olduğu kombine tedavilerin uygulanması esastır. Genelde akciğer karsinomlu vakaların dahil edilmiş olduğu ve beyin metastazlarında tüm beyin ışınlaması ile RT+kemoterapinin karşılaştırıldığı 4 randomize kontrollü çalışma mevcuttur. Hiçbir çalışmada sağkalım avantajı sağlanamamıştır. İkincil sonlanım noktası olan yanıt oranlarında ise kemoterapi eklenen kolda anlamlı farklar gösterilmiştir (20-23). Küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde, soliter beyin metastazı tespit edilmesi durumunda, kranial metastaza yönelik cerrahi + tüm beyin ışınlaması ve/veya stereotaktik radyocerrahiye takiben, (hastanın torakal evresinin ayrıca değerlendirilerek) tedavi planının buna göre yapılması önerilir (24).

Cerrahiye uygun olmayan beyin metastazlı vakalarda kemoterapiye karşı kemoterapi+tüm beyin ışınlamasının karşılaştırmasının yapıldığı çalışmalarda da kombine kol lehine intrakranial progresyona kadar geçen sürede anlamlı fark tespit edilmiş, fakat yine sağkalım avantajı gösterilememiştir. Asemptomatik olan hastalarda kemoterapi ve RT'nin eş zamanlı mı, yoksa sıralı mı uygulanması gerektiği, sıralı uygulanacak vakalarda hangi tedavi yaklaşımının

önce uygulanacağı konusunda yeterli veri bulunmamaktadır. Bu konudaki sınırlı veri dâhilinde herhangi bir uygulama şekli için anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (3).

### Leptomeningeal metastaz

Leptomeningeal metastaz insidansı solid tümörlerde %4-15 arasında değişmektedir. En sık akciğer, meme ve malign melanom vakalarında leptomeningeal metastazlar görülmektedir (7-9). Leptomeningeal metastazı olan vakalarda beraberinde %33-75 oranında beyin ve %16-37 oranında duruda metastazlar tespit edilmiştir. Vakaların sadece %20'sinde meninksler ilk metastaz bölgesi olarak raporlanmıştır (25).

Tipik leptomeningeal irritasyon bulguları vakaların ancak %15'inde gözlelenebilir, genelde subaraknoid alanı geçen kafa çiftlerinde hasara bağlı ve beyin ve spinal kordun direkt invazyonu ve intrakranial basınç artışına bağlı oldukça geniş belirti ve bulgu yelpazesi ile başvurabilirler ve tanı anında sıklıkla hastaların sistemik hastalıkları ileri evre ve tedaviye refrakter durumdadır. BOS incelemesi, beyin ve spinal kordun kontrastlı MRI tetkikleri tanı için standart tetkiklerdir. Vakaların ancak %5'inden azında BOS açılış basıncı, hücre sayımı, biyokimya ve sitoloji parametrelerinin tamamen normal olduğu belirtilmiştir (26).

Tedavisiz sağkalım 4-6 hafta arasındadır ve en sık ölüm nedeni ilerleyici nörolojik problemlerdir. Bizim vakalarımızda da tüm tedavi çabalarına rağmen literatürle uyumlu olarak sağkalımlar kısaydı. Tedavide amaç hastanın nörolojik durumunu iyileştirmek ve sağkalımı uzatmaktır. İlk değerlendirmede hastaların risk durumu belirlenmelidir; performansı kötü, majör nörolojik defisiti olan, yaygın SSS tutulumu olan, sistemik hastalığı oldukça ileri evre olanlar kötü risk grubundaki vakalardır. Bu grupta tedavi semptom palyasyonuna yönelik olmalıdır ve semptomatik alanlara eksternal beam RT tedavi seçeneğidir (16). İyi risk grubundaki vakalarda ise semptomatik alanlara RT uygulamasına ilaveten ventrikül içi ya da cilt altına yerleştirilen kateterler yoluyla intratekal kemoterapi uygulaması da yapılabilmektedir. Kemoterapi tüm nöronal sistemi aynı anda tedavi etmeye yönelik olan tek seçenektir (27). Metotreskat(10-12 mg) intratekal olarak en sık kullanılan ajandır (28). Diğer intratekal kullanılabilen ajanlar Ara-C(50 mg) ve thiotepa(10 mg)'dır (29,30). Sistemik kemoterapi kullanımı konusunda çelişkili veriler mevcuttur. Siegal ve ark. sistemik kemoterapi ile intratekal kemoterapi uygulamasını birkaç çalışma ile karşılaştırmıştır. Genel meme kanserli hastalar olmak üzere solid tümörlü hastalarda, sistemik kemoterapi +RT kombinasyonuna intraventriküler kemoterapi eklemenin, tedavi yanıtı, ortalama sağkalım ve uzun dönem sağkalım oranlarında an-



lamli fark sağlamadığı ve hatta akut, subakut ve geç nörotoksitede belirgin artışa yol açtığını ortaya koymuşlardır (31-33). Bir prospektif çalışmada, leptomeningeal metastazı olan küçük hücreli dışı akciğer karsinom vakalarında, sistemik kemoterapinin RT+intraventriküler kemoterapiye eklenmesinin genel sağkalımda artışa yol açmadığı belirtilmiştir (34). Sistemik kemoterapi tercihinde primer tümörün kemosensitivitesi ve edinilmiş direncin yanı sıra BOS'ta ajanın etkin dozlara ulaşabilme özelliği ve yan etki profilinin kabul edilebilirliği de göz önüne alınmalıdır. Metotreksat ve Ara-C sistemik olarak yüksek dozda kullanılabilen kemoterapi ajanlarıdır; fakat etkin oldukları indikasyonlar kısıtlıdır (35,36). Meme tümörüne ait leptomeningeal metastazlarda tamoksifen, letrozol, anastrozol, trastuzumab ve lapatinib kullanılabilen diğer ajanlardır.

Solid tümörlerde intrakranial metastazlar gözden kaçırılmamalıdır. Takip ve tedavi planı, hastalığın histolojik alt tipine, klinik evresine, hastanın performans durumuna, daha önce almış ve alması muhtemel diğer tedavi seçeneklerine dikkat edilerek multidisipliner olarak yapılmalıdır.

## Kaynaklar

1. Lin NU, Bellon JR, Winer EP. CNS metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3608-3617.
2. Thomas SS, Dunbar EM. Modern Multidisciplinary Management of Brain Metastases. *Curr Oncol Rep* 2010;12:34-40.
3. Mehta MP, Paleologos NA, Mikkelsen T, Robinson PD, Ammirati M, Andrews DW, Asher AL et al. The role of chemotherapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96:71-83.
4. Grossman SA, Krabak MJ. Leptomeningeal carcinomatosis. *Cancer Treat Rev* 1999;25:103-119.
5. Jayson GC, Howell A. Carcinomatous meningitis in solid tumors. *Ann Oncol* 1996;7:773-786.
6. Kaplan JG, DeSouza TG, Farkash A, Shafran B, Pack D, Rehman F, Fuks J, Portenoy R. Leptomeningeal metastases: comparison of clinical features and laboratory data of solid tumors, lymphomas and leukemias. *J Neurooncol* 1990;9:225-229.
7. Aisner J, Aisner SC, Ostrow S, Govindan S, Mummert K, Wiernik P. Meningeal carcinomatosis from small cell carcinoma of the lung. Consequence of improved survival. *Acta Cytol* 1979;23:292-299.
8. Yap HY, Yap BS, Tashima CK, DiStefano A, Blumenschein GR. Meningeal carcinomatosis in breast cancer. *Cancer* 1978;42:283-286.
9. De la Monte SM, Moore GW, Hutchins GM. Patterned distribution of metastases from malignant melanoma in humans. *Cancer Res* 1983;43:3427-3433.
10. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology (ed 8). Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins;2008.
11. Norden AD, Wen PY, Kesari S. Brain metastases. *Curr Opin Neurol*

2005;18:654-661.

12. Wen PY, Loeffler JS. Management of brain metastases. *Oncology (Williston Park)* 1999;13:941-954, 957-961; discussion 961-962,969.
13. Gaspar L, Scott C, Rotman M. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:745-751.
14. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:510-514.
15. Koehler PJ. Use of corticosteroids in neuro-oncology. *Anticancer Drugs* 1995; 6:19-33.
16. NCCN Guidelines version 1. 2011 Central Nervous System Cancers.
17. Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, Gaspar L, Hugenholtz H, Fisher B. A randomised trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer* 1996;78(7): 1470-1476.
18. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH. Treatment of single brain metastases: radiotherapy alone or combined with neuro-surgery? *Ann Neurol* 1993;33(6): 583-590.
19. Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, Burri SH, Asher AL, Cobbs CS, Ammirati M, Robinson PD. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96:33-43.
20. Guerrieri M, Wong K, Ryan G, Millward M, Quong G, Ball DL. A randomised phase III study of palliative radiation with concomitant carboplatin for brain metastases from non-small cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer* 2004; 46(1): 107-111.
21. Ushio Y, Arita N, Hayakawa T, Mogami H, Hasegawa H, Bitoh S. Chemotherapy of brain metastases from lung carcinoma: a controlled randomized study. *Neurosurgery* 1991;28(2): 201-205.
22. Antonadou D, Paraskevaidis M, Sarris G, Coliarakis N, Economou I, Karageorgis P. Phase II randomised trial of temozolomide and concurrent radiotherapy in patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 202;20(17):3644-3650.
23. Verger E, Gil M, Yaya R, Vinolas N, Villa S, Pujol T. Temozolomide and concomitant whole brain radiotherapy in patients with brain metastases: a phase II randomised trial. *Int J Radiat Oncol Phys* 2005;61(1):185-191.
24. NCCN Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer v.2.2010.
25. Posner JB. Leptomeningeal Metastases in Neurologic Complications of Cancer. FA Davis, Philadelphia, 1995, pp143-171.
26. Reuler JB, Meier D. Leptomeningeal carcinomatosis with normal CSF features. *Arch Intern Med* 1979;139:237-238.
27. Taillibert S, Donadey FL, Chodkiewicz C, Sanson M, Xuan KH,

Delattre JY. Leptomeningeal metastases from solid malignancy: a review. *J Neuro Oncol* 2005;75:85-99.

28. Glantz MJ, Cole BF, Recht L. High dose intravenous methotrexate for patients with nonleukemic leptomeningeal cancer: is intrathecal chemotherapy necessary? *J Clin Oncol* 1998;16:1561-1567.
29. Jaeckle KA, Phuphanich S, Bent MJ. Intrathecal treatment of neoplastic meningitis due to breast cancer with a slow release formulation of cytarabine. *Br J Cancer* 2001;84:157-163.
30. Glantz MJ, LaFollette S, Jaeckle KA. Randomised trial of a slow release versus a standard formulation of cytarabine for the intrathecal treatment of lymphomatous meningitis. *J Clin Oncol* 1999;17:3110-3116.
31. Siegal T. Leptomeningeal metastases: rationale for systemic chemotherapy or what is the role of intra-CSF chemotherapy? *J Neurooncol* 1998;38:151-157.
32. Bokstein F, Lossos A, Siegal T. Leptomeningeal metastases from solid tumors: a comparison of two prospective series treated with and without intra-cerebrospinal fluid chemotherapy. *Cancer* 1998;82:1756-1763.
33. Bokstein F, Lossos A, Siegal T. Leptomeningeal metastases in solid tumors: exclusion of intra-CSF chemotherapy does not affect treatment outcome. Comparison of two prospective series. *Neurology* 1997;48(Suppl 2):A35.
34. Chamberlain MC, Kormanik P. Carcinoma meningitis secondary to non-small cell lung cancer: combined modality therapy. *Arch Neurol* 1998;55:506-512.
35. Donehower R, Karp J, Burke P. Pharmacology and toxicity of high dose cytarabine by 72 hour continuous infusion. *Cancer Treat Rep* 1986;70:1059-1065.
36. Morra E, Lazzarino M, Brusamolino E, Pagnucco G, Castagnola C, Bernasconi P, Orlandi E, Corso A. The role of systemic high dose cytarabine in the treatment of central nervous system leukemia. Clinical results in 46 patients. *Cancer* 1993;72:439-445.

Sorumlu Yazar: Dr. Dilşen ÇOLAK

Ankara Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Medikal Onkoloji Kliniği, Ankara-TÜRKİYE  
Telefon:0 (312)596 20 00



## Türkiye'nin Doğu Bölgesindeki Hemodiyaliz Hastalarında Beklenmedik Oranda Düşük HBV İnfeksiyon Sıklığı

### Unexpected Low rates of HBV infection in Patients Undergoing Hemodialysis in the Eastern Region of Turkey

Akif ALTINBAŞ<sup>1</sup>, Birol AYGUN<sup>2</sup>, Ali YAVUZCAN<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Akif ALTINBAŞ, Hakkari Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Hakkari-TÜRKİYE

<sup>2</sup>Birol AYGUN, Hakkari Devlet Hastanesi, Hemodiyaliz Ünitesi sorumlusu, Hakkari-TÜRKİYE

<sup>3</sup>Ali YAVUZCAN, Hakkari Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Hakkari-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 05.07.2010

Kabul Tarihi: 14.12.2010

#### Özet

**Amaç:** HBV seroprevelansı son dekatta ciddi bir düşüş göstermesine rağmen HBV enfeksiyonu halen tüm dünyada genel bir sağlık sorunudur. HBsAg pozitifliği batı bölgelerinde %2.1 iken doğu ve güneydoğu bölgelerinde %7-10'lara kadar yükselmektedir. Hemodiyaliz hastalarında ise HBsAg pozitifliği, aşılama çalışmaları ile düşme göstermesine rağmen doğu illerimizde halen % 20'ler civarındadır. Bu çalışmamızdaki amacımız, daha öncesine ait HBV seropozitifliğine yönelik sağlıklı veriler olmayan Hakkari ilindeki sağlıklı popülasyondaki ve hemodiyaliz hastalarındaki HBV enfeksiyon sıklığını araştırmaktır.

**Materyal ve Metod:** Hakkari Devlet Hastanesi İç hastalıkları polikliniğine farklı sebeplerden dolayı başvuran hastalarda ve Hemodiyaliz ünitesinde düzenli olarak hemodiyaliz programına devam etmekte olan hastalarda ELISA yöntemiyle HBs Ag, anti-HBc ve anti-HBs testi uygulandı.

**Bulgular:** HBsAg pozitifliği, bir hemodiyaliz hastasında (1/ 18, %5.5) ve 11 sağlıklı popülasyonda (11/411, %2.7) tespit edilmiştir (p değeri: 0.406). Hemodiyaliz hastalarında ve sağlıklı popülasyonda sırasıyla, anti-HBs pozitifliği 4 (%22.2) ve 128 (%31) hastada, anti-HBc pozitifliği ise 13 (%72.2) ve 118 (%28.7) hastada bulunmuştur (p değerleri: 0.303 ve <0.001).

**Sonuç:** Çalışmamız göstermiştir ki mevcut bilgilerin aksine Türkiye'nin doğu bölgesinde hemodiyaliz hastalarında ve sağlıklı popülasyonda HBsAg pozitifliği düşük oranda pozitif saptanmıştır. Bu durum, anti-HBs pozitifliklerinin yüksek olmamasından dolayı HBV'ye karşı rutin aşılama programından kaynaklanmadığı düşünülmektedir. Anti-HBc pozitifliğinin özellikle hemodiyaliz grubunda yüksek olması, bu grubun rutin aşılama çalışmalarına rağmen halen HBV enfeksiyonuna maruz kaldıklarını düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** HBV seroprevelansı; Hemodiyaliz; Hakkari

#### Abstract

**Aim:** The HBV seroprevalance declined in the last decades in all over the world. Despite this reduction, HBV infection is already a health problem all over the world. HBsAg seropositivity remains 2.1% in western, 7-10% in eastern region of Turkey. This ratio increases to 20% in patients under hemodialysis even the routine vaccination program against HBV infection. Aim of this study is to determine HBV seropositivity in healthy populatin and patients undergoing hemodialysis in Hakkari.

**Material- Method:** Patients admitted to outpatient clinic of internal medicine, and patients undergoing hemodialysis program in Hakkari State Hospital were included to the study.

The expected HBV seroprevalance is high in east region of Turkey. In contrast to recent datas, we notted a lower HBsAg, but higher anti-HBc positivity in patients under hemodialysis, moreover from east border of Turkey. ELISA was performed to define the status of HBs Ag, anti-HBc and anti-HBs in serum of the all patients.

**Results:** HBsAg positivity was determined in one of 18 patients under hemodialysis (5.5%), and eleven of 411 patients in control group (2.7%) (p value: 0.406). Respectively, anti-HBs and anti-HBc positivities in hemodialysis group and control group were 22.2%, %31, and 72.2%, 28.7% (p values 0.303 and <0.001, respectively).

**Discussion:** Our study showed that the ratios of HBV seropositivity in eastern region of Turkey were not so higher in both of healthy population and patients undergoing hemodialysis. Lower anti-HBs positivity, and higher anti-HBc positivity can be the signs of past HBV infection rather than the affect of vaccination program against HBV infection.

**Keywords:** HBV seroprevalance; Hemodialysis; Hakkari

#### Giriş

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu dünya genelinde bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Türkiye'deki HBV seroprevelansı, son dekatta ülke genelinde düşüş kaydetmekle birlikte batıdan doğuya bir farklılık göstermektedir (%2.1-4.9) (1, 2). Türkiye'nin güney-doğu bölgesinden yapılan saha çalışmalarında HBV prevelansının %10'lara kadar çıktığı bildirilmektedir (3). Altta yatan hastalıklarından dolayı hemodiyaliz hastaları gibi bazı hasta gruplarında HBV sıklığı, sağlıklı popülasyona göre daha sık görülmektedir. Son yıllardaki HBV prevelansındaki düşüş HBV açısından yüksek riskli bu hasta grubunda da dikkati çekmiştir (1999'da %7.5 iken 2003 yılında %4'e düşmüştür) (4).

Bu çalışmadaki amacımız, HBV prevelansı hakkında saha çalışması veya özel riskli hasta grubunda sıklık çalışması olmayan, Türkiye'nin doğu Anadolu bölgesinde bir il olan Hakkari'de sağlıklı toplumda ve hemodiyaliz hastalarındaki HBV sıklığını tespit etmeye çalıştık.

#### Materyal ve Metod

Hakkari Devlet Hastanesi İç hastalıkları polikliniğine farklı sebeplerden dolayı başvuran 100 hasta kontrol grubuna, hastanenin Hemodiyaliz Ünitesinde düzenli olarak hemodiyaliz programına devam etmekte olan 18 hasta ise hasta grubuna dahil edildi. Tüm hastalara ELISA yöntemiyle (Etimax, DiaSorin Italy) HBs Ag, anti-HBc ve anti-HBs testi uygulandı.

#### Sonuçlar

Çalışmamıza dahil edilen 18 hemodiyaliz hastasının sadece bir tanesinde (%5.5) HBsAg pozitifliği tespit edildi. Anti-HBs ve anti-HBc ise sırasıyla 4 (%22.2) ve 13 (%72.2) hastada pozitif olarak bulundu (Bkz. Tablo ).

	Normal popülasyon	Hemodiyaliz	P değeri
HBsAg	11/411	1/18	0.406
Anti-HBs	128/411	4/18	0.303
Anti-HBc	118/411	13/18	<0.001

Kontrol grubuna dahil edilen 411 hastanın ise HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc pozitiflikleri sırasıyla %2.7, %31 ve %28.7 idi.

Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark, sadece anti-HBc pozitifliğinde görülmüştür. Hemodiyaliz programına dahil hastaların %72.2'sinde anti-HBc pozitif iken normal popülasyonda bu oran %28.7'dir.

#### Tartışma

Doğu Anadolu bölgesinde HBsAg seroprevelanslarının %10 civarında olduğuna dair yayınlar mevcuttur (3). Ancak çalışmamızda Hakkari ili sağlıklı popülasyonunda ülkemizin batı bölgesindeki gibi oldukça düşük bir sonuç (%2.7) elde edilmiştir. Bölgenin sağlık alt yapısının kötü olması nedeniyle HBV enfeksiyonuna sahip hastaların daha gelişmiş bölgelere göç etmiş oldukları, bu durumu açıklamak için ortaya atılabilir. Ancak, Hakkari iline en yakın il olan Van merkezinde yapılan bir çalışmada sağlıklı popülasyondaki HBsAg pozitifliği %4.8 olarak bulunmuştur ki bu sonuç da beklenenin oldukça altındadır (7). Son yıllarda yapılan rutin HBV aşılama programı sayesinde HBV seroprevelansının düşmüş olabileceği de akla gelmekle birlikte ülkemizde aşılama programının, özellikle az gelişmiş doğu bölgelerinde daha geç olmakla birlikte son dekatta yapılıyor olması, aşırıya bağlı HBV seroprevelansında ciddi bir düşme olmuştur savını da geçersiz kılmaktadır. Ayrıca, sağlıklı popülasyondaki anti-HBc total ve anti-HBs oranlarının %31 ve %22.2 olması da bu düşük sonuçların sağlıklı aşılama programına bağlı olmadığını düşündürmektedir. Çünkü aşılama programının düzenli uygulanmasıyla birlikte anti-HBs pozitiflik oranı ülkemizde özellikle de hemodiyaliz hastalarında %32.5'den %62.5'e kadar artış göstermiştir (5, 6). Hakkari Devlet Hastanesi Hemodiyaliz ünitesinde takip edilen 18 hastanın anti-HBs ve anti-HBc total sonuçlarına (sırasıyla %28.7 ve %72.2) bakılacak olursa, HBV aşılama programına en fazla dikkat edilen hasta grubunda da esas olarak HBV enfeksiyonu ile karşılaşmışlığın göstergesi olan anti-



HBc'nin pozitif olduğu dikkati çekecektir. HBV seroprevelansı Hakkari'ye yakın ve komşu olan Van ilinde yapılan çalışmada görülmektedir ki başarılı aşılama programı sonucunda hemodiyaliz hastalarındaki anti-HBs pozitiflik oranları %45.8'e kadar çıkarılabilmektedir. Çalışmamızda görülen hemodiyaliz hastalarındaki düşük HBsAg sonuçları, Van'da yapılan çalışmada yerini hemodiyaliz hastaları için %20.8'e, periton diyalizi hastaları için ise %38'e bırakmaktadır (7).

Ülkemizdeki HBV bulaşının HBV açısından endemik bölgelerde olduğu gibi vertikal değil de orta endemik bölgelerdeki gibi horizontal olduğunu iddia eden yazılar bulunmaktadır (8). Hakkari'deki mevcut düşük HBsAg sonuçlarına karşı yüksek düzeylerdeki anti-HBc pozitifliği, bu bölgede HBV enfeksiyonu ile yüksek sıklıkta karşılaşmakta olduğunu, ancak bir nedenden ötürü bunun kronik HBV enfeksiyonu oluşumuna yansımadağı dikkat çekmektedir.

Sonuç olarak, Hakkari ilinde tespit edilen düşük HBsAg pozitiflik oranının saha çalışması ile doğruluğunun gösterilmesi, ardından ise nedenlerine yönelik çalışmaların yapılması gerekmektedir. Çünkü, bu düşük sonuçlar başarılı aşılama programı veya HBV seropozitif olanların sağlık alt yapısı daha iyi başka bölgelere göç etmesi savlarına dayanılarak açıklanamamaktadır.

## Kaynaklar

- 1.Yıldırım B, Barut S, Bulut Y et al. Seroprevalence of hepatitis B and C viruses in the province of Tokat in the Black Sea region of Turkey: A population-based study. Turk J Gastroenterol. 2009 Mar;20(1):27-30.
- 2.Gurol E, Saban C, Oral O, Cigdem A, Armagan A. Trends in hepatitis B and hepatitis C virus among blood donors over 16 years in Turkey. Eur J Epidemiol. 2006;21(4):299-305.
- 3.Mehmet D, Meliksah E, Serif Y, Gunay S, Tuncer O, Zeynep S. Prevalence of hepatitis B infection in the southeastern region of Turkey: comparison of risk factors for HBV infection in rural and urban areas. Jpn J Infect Dis. 2005 Feb;58(1):15-19.
- 4.Ekrem E, Serdengeçti K, Süleymanlar G. Registry of the Nephrology, Dialysis, and Transplantation in Turkey. 2004; PP 26-27.
- 5.Leblebicioğlu H, Günaydin M, Cengiz K, İşlek I. [Hepatitis markers in hemodialysis patients] Mikrobiyol Bul. 1993 Oct;27(4):321-326. [Article in Turkish]
- 6.Sencan I, Sahin I, Catakoglu N, Uskudar O, Bahtiyar Z, Yıldırım M. Kronik hemodiyaliz hastalarında hepatit B ve C belirleyicilerinin değerlendirilmesi. Viral Hepatit Dergisi 2002; 8: 463- 466. [Article in Turkish]
- 7.Topal C, Kaya E, Birge PC et al. Effect of dialysis onset modality on hepatitis prevalence in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. Tıp Araştırmaları Dergisi 2003; 1 (3): 27- 23. [Article in Turkish]

8.Değertekin H, Tuzcu A, Yalçın K. Horizontal transmission of HBV infection among students in Turkey. Public Health. 2000 Sep;114(5):411-412.

Sorumlu Yazar: Dr. Akif ALTINBAŞ  
Hakkari Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği,  
Hakkari-TÜRKİYE  
Telefon:0 (312)326 5795  
E-mail: drakifa@yahoo.com

## Alopesi Tedavisi ve Folliküler Ünite Ekstraksiyon Yöntemi (FUE)

### Alopecia Treatment And Follicular Unit Extraction Method (FUE)

H.Rıfat ÖZAKPINAR, H.Fatih ÖKTEM, Mustafa DURGUN, Ali Teoman TELLİOĞLU

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Kliniği, Ankara - TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 17.05.2010

Kabul Tarihi: 24.08.2010

## Özet

Alopesi özellikle erkek popülasyonunu ilgilendiren önemli bir estetik ve sosyal problemdir. Bu amaçla öncelikle konvansiyonel cerrahi yöntemler kullanılmış daha sonra mini ve mikro greftler kullanılarak girişimlerin mikrocerrahi prensiplerine uygun olarak yapılmasına başlanılmıştır. Bu sebeple rekonstrüktif cerrahi alopesi tedavisinde yüzyılımızın son çeyreğinde büyük bir atılım yapmıştır. Folliküler Ünite Ekstraksiyonu (FUE) son yıllarda klinik uygulama alanına giren mikro greft yöntemi olması nedeniyle popüler tıp alanında güncelliğini korumaktadır. Bu makalede yeni bir tedavi yaklaşımı olan “Folliküler Ünite Ekstraksiyon” tekniğinin daha önceden uygulaması yapılan mini ve mikro greft teknikleri ile kıyaslamalı olarak cerrahi uygulaması ve sonuçlarına ait kısa bir özet yapılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Alopesi; Mikrogreft; FUE; FUT.

## Summary

Alopecia is a major social and aesthetical problem especially for the male population. For this reason firstly classical surgical treatments were applied but recently hair transplantation in the form of follicular units constitutes the base of hair replacement surgery. Harvesting follicular units from the donor area using punches, excluding the need for excision of a hair bearing strip as described former techniques. In spite of the fact that reconstructive surgery has made a great improvement in the treatment modalities of alopecia in the last quarter of century. So the popularity of this surgical modality made the plastic surgeons to compare the former methods and long term results. In this issue we made a brief summary of a new clinical method called “Follicular Unit Extraction”(FUE) for alopecia treatment and make a comparison of former techniques.

**Key words:** Alopecia; Micrograft; FUE, FUT.

İnsanoğlu saçlarının durumu, gelişimi, sağlığı ve sonuçta da kaybı gibi her türlü değişikliğinden yakından ilgilenebilir. Bunun en önemli sebebi saçların estetik bir komponent olarak önemli bir işleve sahip olmasıdır. Rekonstrüktif cerrahi saçlı deriye yönelik doku kayıplarına çok çeşitli onarımlar tarif etmiş de modern anlamda gelişmeler son çeyrek yüzyılda toplanmaktadır. Passot 1931 yılında yaptığı yayında saçlı derinin yan tarafından hazırlanan dar tabanlı uzun bir flep ile saçsız bölgenin kapatılmasını tariflemiştir (1). Aslında bu yöntem hayal gücünü zorlayan

ve yeni yöntemlere kapı aralayan bir teknik olarak tarihi önem taşımaktadır. Klasik olarak Orentreich 1959 yılında yaptığı çalışma ile erkek tipi alopesi vakalarında otogreft uygulamalarını güncelleştirmiştir (2). Değişik dermatolojik nedenlere bağlı ortaya çıkan alopesi olgularında Orentreich saçlı deriden alınan ‘punch greft’ tekniğini kullanarak tedaviyi amaçlamıştır. Aynı çalışmanın üzerine Vallis 1964 yılında bant şeklinde alınan greft ve ‘punch greft’ yöntemini tariflemiştir (3).

Bu çalışmaların üzerinden çok zaman geçmeden saçlı deri bölgesinde farklı flepler alopesi tedavisi için kullanılmaya başlanmıştır. Fleming 1965 yılında iki taraflı fronto-temporal bölge alopesi vakasını üçgen şeklinde çıkarılan alanların rotasyon flepleri ile kapatılmasını tariflemiştir (4). Harii, Ohmori 1974 yılında mikrocerrahi yöntemle saçlı deri fleplerinin serbest aktarımını uygulamışlardır(5). Juri 1975 yılında yüzlerce vakayı kapsayan çalışmada temporo-pariyeto-okspital fleplerini kullanarak erkek tipi kellikleri tedavi etmiştir (6). Blanchard 1976 yılında saçlı deriden yaptığı eksizyonları ile saçlı deride alopesik alanın daraltılması amaçlanmıştır (7). Nordström 80'li yıllarda saçlı deri grefti ve mikro greft tekniklerini frontal bölgede saç alın çizgisini oluşturmak amacıyla kullanmıştır (8). Radovan doku genişleticileri tıp dünyasına kazandırdıktan sonra 1984 yılında Manders erkek tipi kellik vakalarında uygulamıştır (9). Günümüzde ise saç follikülü transplanasyonu özellikle FUE Tekniği Headington ve Limmer tarafından ilk olarak literatüre sokulmuş ve 90'lı yıllarda popüleritesi artmıştır.(10,11,12). Folliküler üniteleri tek tek 1mm.lik punçlar yardımı ile alarak aktarmak ilk Dr.Wood tarafından "Wood tekniği" olarak isimlendirilmiş, Rasmann ve Bernstein tarafından 2002 yılında literatürde yayınlanmıştır.(13)

### Saç Kaybının Fizyolojisi

Saçın gelişim hızı yaş, sağlık durumu ve hava koşullarına göre değişim gösterir. Saç günde 0.35 mm veya yılda 12.5 cm uzama gösterir. Gün bazında 100 adet saç teli her gün kaybedilmekte ve bu saç follikülleri dinlenme veya telojen faza geçmektedir. Bu evre 3 ay kadar sürmektedir. Orantısız olarak ele alırsak telojen faza giren ve çıkan follikül sayısı birbirini tamamlayacak şekildedir. Anajen evre 3 yıl kadar sürmekte ve saç folliküllerinin %90 kadarı bu evrededir (14). Saç kaybı bazı fizyopatolojik süreçler, tedaviler veya iatrojenik nedenlere bağlı olabilir. Kellik nedeniyle tıbbi tedavi için başvuran hastaların büyük çoğunluğu androjenik tip alopesi vakalarıdır. Sebebi tam olarak bilinmesede hormonal etkileşimlerin önemli olduğu düşünülmektedir. Androjenik alopesi vakaları tek, baskın karakterliotozomal bir genetik yapı gösterir. Bir androjen metaboliti olan di-hidrotestosteronun genetik olarak hassas olan saç folliküllerinde etkinlik gösterdiği düşünülmektedir. Saçlı derinin frontal bölgesi ve tepe noktası bu etkilere en hassas olan bölgelerdir. Burada da saçlı derinin kanlanma özelliğinin önem taşıdığı düşünülmektedir. Ayrıca horman duyarlı folliküllerin oksipital ve pariyetal bölgeye dağılımı olması da androjenik alopesinin tipik bir dağılımı vardır. Burada önemli olan bir nokta greft olarak aktarımı yapılan saç folliküllerinin aktarıldıkları yerde normal gelişme ve yaşama sürecini göstermeleridir.

### Hasta Seçimi ve İlk Muayene

Hastanın saçını istediği şekilde şekillendiremeyeceği düzeyde saç kaybı onun tıbbi tedavi adayı olması sonucunu doğurur. Bazı cerrahi ekoller tedavi için bir yaş sınırı tek kriter olarak ele alırken, genel yaklaşım erkek veya kadın olsun 25 yaşa kadar genç bireylerde de cerrahi uygulaması yönündedir. Bütün estetik hasta gruplarında olduğu gibi gerçekçi hasta beklentileri önem kazanmaktadır. Mikro veya mini greft tekniği ile başlangıçta seyrek fakat sonraki seanslarla dolgun bir saç kazanımı şeklinde seyir izlemektedir. Ancak hastanın adolesan dönem öncesindeki saç dansitesine ulaşamayacağı önceden belirtilmelidir.

### Cerrahi Planlama

Saçlı deri saçın operasyon öncesi gün 2-3 mm uzunlukta kesilmesi operasyon sabahı yıkanması ile operasyona hazırlanır. Beyaz renkli saçları olan hastaların saçlarını siyaha boyatmaları istenir. Verteksin inferior sınırı oksipital bölge ve boyunda posterior boyun çizgisi temporal bölgenin posterior kısmı superior temporal arter kanlanma bölgesi saç follikülleri için donör sahayı oluşturmaktadır. Anestezi olarak %1' lik prilokain ve 1: 200000' lik epinefrin kullanılır. Tümesan teknik amaçlı olarak 1: 200000' lik epinefrin serum fizyolojik ile karıştırılarak uygulanır.

Cerrahi planlama yapılırken önemle üzerinde durulması gereken bazı noktalar vardır:

-Yeni saç follikülü yaratmak mümkün değildir, çok farklı teknikler bulunmasına rağmen donör saç miktarında sayısal artış mümkün değildir. Ancak saçlı deri dışında göğüs ön duvarı gibi farklı donör sahalardan alınan folliküller ile saçlı deride follikül sayısında azalma oluşmaz (15).

-Saç kaybı ilerleyici özellik gösterir, 25 yaşında belli bir oranda saç kaybı bulunan hastanın ilerleyen yıllarda bu şikayeti devam eder.

-Uygulanacak teknik her ne olursa olsun zamanın etkilerine dayanabilmelidir (16).

Saç folliküllerinin transplanasyonu tekniklerindeki en önemli gelişme mikro greftlerin bu amaçla kullanım bulmasıdır. Bir grefti tarif etmek amacıyla içerdiği saç follikülü sayısı kullanılır. Tipik olarak mikro greftler 1 ila 3 adet arasında saç follikülü içerirler. FUE Tekniği iki aşamalı olarak uygulanır folliküllerin alınması ve toplanarak ekime hazırlanması ve ekimin yapılması şeklindedir. Saç folliküllerinin alınacağı donör alanlar bir veya 2 cm<sup>2</sup> şekilde bölünerek distalden proksimale olacak şekilde çalışılacak bölgelerde 1 ml tümesan solüsyon ile subdermal olarak alan beyazlanana kadar solüsyon injekte edilir. Daha sonra saçlar 1 mm uzunlukta kalacak kadar kısaltılarak saçların çıkış yönü iyice tespit edilerek serbest el ile oluşturulacak hafif bir basınç ile epidermis ve dermis geçilip

kıl folliküllerinin anatomik yönü ile uyumlu olarak ekstraksiyon yapılır. Alım yapılan follikülün komşuluğunda ki saç follikülleri atlanıp bir sonraki follikül greft olarak alınır ve bu şekilde sıra ile bütün donör alandan greftler alınır. (Şekil 1)



Şekil 1: Mikro greftlerin tek tek alınması

Cerrahin deneyim durumuna göre follikül alım süresi değişkenlik göstermektedir. İkinci aşamanın başlangıcında operasyon hemşireleri ekstrakte edilen mikro greftleri toplayarak serum fizyolojik ile ıslatılmış gazlı bezler üzerinde toplarlar.(Şekil 2) İkinci aşamada alınan mikro greftler alıcı bölgeye lokal anestezik uygulanarak yeterli süre beklenip alıcı bölgede greftlerin yerleştirileceği mikro delikler hazırlanır. Greftin içerdiği follikül sayısı yerleştirileceği yerde hazırlanacak alanın genişliğinin seçimi açısından önemlidir. Bir veya iki adet saç içeren greftin yerleştirileceği alan 16 numara bir enjektör ucu ile açılabilirken daha fazla sayıda saç içeren greftin yerleştirileceği alıcı alan bistüri yardımıyla açılacak 1-2 mm'lik bir cep olmalıdır. Bu yerleştirme sırasında ön saç çizgisinin yeniden oluşturulması, saçların yönelim aksı ve saç folliküllerinin yoğunluğuna özel dikkat sarfedilmelidir. İki cerrahın aynı anda ekimi gerçekleştirmesi ve ilk alınan folliküllerin ilk ekilmesi burada dikkat edilmesi gereken konulardır. Saç çizgisi burun kökünden 8.5 -10.5 cm arasında bir yükseklikte başlar. Ayrıca iki taraflı olarak temporal girintilerin simetrisi sağlanmalıdır. Sağlıklı bir saç çizgisinde önde düzensiz yerleşim gösteren daha zayıf saçlar ve geriye doğru kuvvetli, sık saçların yer alıyor olması nedeniyle ön tarafa düzensiz, az sayıda kıl follikülü içeren greftler yerleştirilmelidir. Bu geçiş alanından sonra daha çok sayıda follikül içeren greftler arkaya doğru yerleştirilir. Alın saç çizgisinin sağlanabilmesi 1000-1500 adet saç follikülü ile sağlanabilir. Bu amaçla 600-700 greftin aktarıldığı iki seans veya tek bir seansta 1250 greftin aktarıldığı bir mega seans şeklinde uygulanır. İşlemleri seanslara bölmemizin



Şekil 2: Mikrogreftler steril serum fizyolojik içinde toplanmış hali

en büyük faydası aşırı kalabalık bir greft dağılımı ortaya çıkmadan ideal saç gelişimine ulaşılmasıdır. Çoğu olguda %90-95 oranında bir saç gelişim oranı saptanmaktadır.

### Tartışma

Saç restorasyonu amacıyla en sık uygulanan yöntem donör sahadan kıl foliküllerinide içeren deri adasının tam kalınlıkta eksizyonu ile saç folliküllerinin buradan hazırlanması yöntemi olan Folliküler Ünite Transfer tekniğidir (FUT). Bu teknik uygulaması ve öğrenmesi kolay bir tekniktir(17,18). FUE tekniği ise uygulaması ve deneyim kazanılması zor bir tekniktir. FUT tekniğinde saç folliküllerinin hazırlanması esnasında kıl köklerinde meydana gelebilecek hasarlanma ekimi yapılacak mikrogreftlerin başarı oranını azaltır. Çoğu olguda donör alandan hazırlanan cilt dokusundan greft hazırlanırken bistüri ile yapılan ayırım esnasında kıl folliküllerinin zedelenmesi ile folliküler ünitelerin zararlanması ile başarı oranı %50' ye kadar düşebilmektedir. FUE tekniğinde follikül zedelenmesinin olabileceği kör bir uygulamadır ve burada da cerrahın deneyimi, follikül ekiminin yapıldığı bölge ve uygulama sırasında follikülün derine gömülerek başarısızlık oranının artması gibi durumlar söz konusudur. Ayrıca FUT tekniği FUE tekniğine göre donör sahada belirgin bir skar bırakması nedeniyle pek çok hasta ve hekim tarafından tercih



edilme oranı düşmektedir. (18) FUE veya FUT için daha uygun şartlara sahip hastalar bulunabilir burada dokunun turgor ve tonusu, saç folliküllerinin açılanması ve folliküllerin derinliği, büyüklüğü gibi farklı faktörler hastanın seçiminde önem arzeder. Yaşlı hastalarda cilt atrofik olduğundan tümesan solüsyon uygulaması ile cilt sertleşir ve epidermis ve dermisin kesilmesi zorlaşır. Buda punch biopsi ile daha fazla güç sarfedilerek greft alınmaya çalışılmasına ve sonuçta derin saç folliküllerinin hasarlanabilmesine neden olur. Bu özelliklere sahip olgularda tümesan solüsyonun ancak kanamayı azaltacak kadar kullanılması follikül hasarını azaltacaktır. Saç folliküllerinin yönelimi de greft alırken dikkat edilmesi gereken unsurlardan biridir ve scalpte farklı bölgelerde bu yönelimler değişir. Nuchal çizgi altında saç folliküllerinin yönelimi değişkenlik gösterir ve follikül yerleşimine göre saçın çıktığı bölge lateralizasyon gösterir. Saçların kıvrıkcık veya dalgalı olması durumunda follikül alımı esnasında bazı teknik sıkıntılar göz önünde tutulmalı ve follikül gövdesi ve kökünün korunmasına özel dikkat sarf edilmelidir. Beyaz saçlı olgularda mutlaka saçlar boyatılarak follikül alımı sırasında teknik kolaylık sağlanmalıdır. Cerrahin bilgi ve deneyimi operasyon sonuçlarını direkt etkileyen faktörlerden biridir. Deneyim ve bilgisi yeterli olan bir cerrahın yapacağı uygulamanın sonuçlarının daha başarılı olacağı aşikardır. FUE tekniğinde iki aşamalı bir girişim yapılır. Önce folliküler üniteler ekstrakte edilir ve iki farklı kişi tarafından folliküller toplanır. Bu toplanan folliküller ekstrakte edildikleri zamana ve içerdikleri follikül sayısına göre sınıflandırılarak alıcı saha hazırlanarak folliküllerin maruz kaldıkları iskemi süresi azaltılır. Bu şekilde bir seansta 2000 kadar follikül aktarımı mümkün olur.(18)

FUT tekniğinde ise bir seansta alınacak folliküler greft sayısı eksiz edilmiş deri adasının büyüklüğüne alıcı alana göre sınırlıdır.(18,19) FUE girişiminde yeni bir seans için 6 ay beklemek gibi bir kısıtlama mevcut olmadığı için takip eden günler içinde diğer seansları yapmak ise mümkündür. Böylelikle birkaç günde 2500-3200 follikülün aktarımı mümkün olabilmektedir.

Saç ekiminde en önemli amaç doğal bir görünümü koruyarak yoğun saçlı bir görünüm sağlamak olmalıdır.(20,21,22) Buda en kısa zamanda minimum donör saha morbiditesi ile maksimum sayı ve yoğunlukta saç follikülünün aktarılması ve bunların optimum yaşayabilirliği ile sağlanabilir. Son yıllarda yapılan bir çalışmada FUE tekniği ile elde edilen bir greftin deri stripinden hazırlanan mikro greftten yaşayabilirlik açısından farklı olmadığı da gözlenmiştir.(23) Yapılan bazı çalışmalarda kıl follikülünün uzun aksı boyunca hazırlanan parsiyel mikro greftlerin yapılan bir yıllık takiplerde %91 oranında canlılığını koruduğu gözlenmiştir. (24)

## Kaynaklar

1. Passot R. Chirurgie Esthetique Pure: Techniques et Resultats, Paris 1931.
2. Orentreich N. Autografts in alopecias and other selected dermatologic conditions. Ann NY Acad Sci 1959; 83: 463.
3. Vallis CP. Surgical treatment of receding hairline. Plast Reconstr Surg. 1964; 33: 247.
4. Fleming JP. Surgery for baldness: a case report. Canad J Surg 1965; 8:400.
5. Ohmori K. Free scalp flap. Plast and Rec Surg 1980; 65: 42.
6. Juri J. Use of parieto-occipital flaps in the surgical treatment of baldness. Plast Reconstr Surg 1975; 55: 456.
7. Blanchard G, Blanchard B. La reduction tonsurale: concept nouveau dans le traitement chirurgical de la calvite. Rev Chir EstL Fr 1976; 4: 5.
8. Nordström REA. Punch hair grafting under split skin grafts on scalps. Plast Reconstr Surg 1979; 64: 9.
9. Manders EK, Graham WP, Schenden MJ, Davis TS. Skin expansion to eliminate large skin defects. Ann Plast Surg 1984 12: 305.
10. Orentreich N. Autografts in alopecias and other selected dermatologic conditions. Ann NY Acad Sci 1959; 20: 463-479
11. Headington J-T. Transverse microscopic anatomy of the human scalp. A basis for a morphometric approach to disorders of the hair follicle. Arch Dermatol 1984; 120: 449-456
12. Limmer B-L. Elliptical donor stereoscopically assisted micrografting as an approach to further refinement in hair transplantation. Dermatol surg oncol 1994; 20: 789-793
13. Rassman W-R, Bernstein R-M, McClellan R, et al. Follicular unit extraction: Minimally invasive surgery for hair transplantation. Dermatol surg 2002; 28: 720-727
14. Mayer TG, Fleming RW. Anatomy and physiology of scalp and hair. Aesthetic and Reconstructive Surgery of the Scalp. St Louis: Mosby Year Book Inc, 1992: 11-12.
15. Brandy DA. Chest hair used as donor material in hair restoration surgery. Dermatol Surg 1997; 23: 841-844.
16. Vogel JE. Advances in hair restoration surgery. Plast Reconstr Surg 1997; 100: 1875.
17. Knudsen R-G. The donor area. Facial Plast Surg Clin North Am 2004; 12: 233-240
18. Gökrem S, Baser NT, Aslan G. Follicular unit extraction in hair transplantation: personal experience Ann Plast Surg. 2008 Feb;60(2):127-133
19. Kim J-C. Regrowth of grafted human scalp hair after removal of the bulb. Presented at 1st Annual Scientific Meeting of the International Society of Hair restoration Surgery. Dallas, Texas, March 1993.
20. Strough DB, Haber RS. Hair replacement surgical and medical St Louis: Mosby Year Book, 1996.
21. Barrera A. Micrograft and minigraft megasession hair transplantation results after a single session Plast Reconstr Surg 1997; 100: 1524.
22. Rassman, W-R, Carson S. Micrografting in extensive quantities. Dermatol surg. 1995; 21: 306-311
23. Tsilosani A-Z. Singular graft's survival. Georgian Med News. 2006; 130: 14-18
24. Gho CG, Martino Neumann HA. Donor hair follicle preservation by partial follicular unit extraction. A method to optimize hair transplantation. method to optimize hair transplantation J Dermatolog Treat. 2010 Apr 13.

Sorumlu Yazar: Uz. Dr. H.Rıfat ÖZAKPINAR  
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
II. Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Kliniği  
Ankara-TÜRKİYE  
Tel:0 (312) 596 21 73  
E-mail: rft69@hotmail.com

## Tiroid Fonksiyon Bozuklukları ile Mevsimler Arasındaki İlişki

### Relationship Between The Thyroid Dysfunctions And Seasons

Cemil BİLİR<sup>1</sup>, Feyzi GÖKOSMANOĞLU<sup>2</sup>, Hakan CİNEMRE<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Beytüşşebap Devlet Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Şırnak.-TÜRKİYE

<sup>2</sup>Çaldıran Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Van-TÜRKİYE

<sup>3</sup>Düzce Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Kliniği, Düzce-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 31.05.2010

Kabul Tarihi: 14.12.2010

### Özet

Klinik gözlemlerimiz doğrultusunda tiroid fonksiyon bozuklukları ile mevsimler arasındaki ilişkiyi araştırdık. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları kliniğinde, 2006 Şubat -2007 Ocak döneminde polikliniğimize ilk defa başvuran ve daha önce hastalıkları bilinmeyen 2133 hasta dosyası retrospektif olarak incelendi. Tüm hastalar başvuru zamanlarına göre ayrılarak tiroid disfonksiyonu olanların tanı zamanları tespit edildi. Tüm tiroid disfonksiyonları değerlendirildiğinde eylül-şubat arası 6 aylık soğuk mevsim periyodunda tüm tiroid fonksiyon bozuklukları yaklaşık %50 (151/96, P =0.04) daha fazladır. Hipotiroid hastalarda sıcak mevsim (Mart-Ağustos) döneminde 34, soğuk mevsim (Eylül-Şubat) döneminde 65 hasta (P =0.022), hipertiroid hastalarda ise (Mart-Ağustos) döneminde 62, soğuk mevsim (Eylül-Şubat) döneminde 86 hasta olup (P >0.1) istatistiksel olarak anlam yoktu. Endemik guatr ve uzun yıllar iyot replasmanı yapılan yerlerde diyetel faktörler her türlü tiroid hastalığını tetikleyebilir ve değişik prevalans ve insidansların oluşmasına sebep olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Hipotiroidi; hipertiroidi; mevsimsel değişim.

### Summary

We investigated the relationship between thyroid dysfunction and seasonal variation in our clinical practice. The charts of the 2133 patients who presented for the first time to our Internal Medicine Clinic at Düzce University School of medicine between Feb 2006 to Jan 2007 has been evaluated retrospectively. Among these, patient charts with newly diagnosed thyroid dysfunction were classified according to the month of diagnosis. In general, all thyroid dysfunctions were about 50% more common during the cold seasons between Sep to Feb compared to warm seasons between March to Aug. (151 vs 96, respectively, p =0.047). Hypothyroidism was more commonly diagnosed during the cold seasons compared to warm seasons (65 vs 34, respectively, p=0.022). On the other hand, there was not significant difference in new diagnosis of hyperthyroidism between warm and cold seasons (62 vs 86, respectively, P = 0.29). Dietary and immunologic factors display significant differences among cold and warm seasons. This might have an impact on thyroid disorders in endemic goiter regions with mild iodine deficiency and dietary iodine replacement program.

**Key words:** Hypothyroidism; hyperthyroidism; seasonal variation.

### Giriş

Hipertiroidi ve hipotiroidi en sık gördüğümüz tiroid fonksiyon bozukluklarından. Hipertiroidi baskılanmış tiroid stimulan hormon (TSH) ve artmış serbest tiroid hormon (sTH) düzeyleri ile karakterizedir. Hipotiroidi ise artmış TSH ve azalmış sTH düzeyleri ile seyreden klinik tablodur. Serbest tiroid hormon düzeylerinin normal olduğu, sadece TSH düzeylerindeki azalma veya artmanın olduğu tablolar da subklinik tiroid fonksiyon bozuklukları olarak isimlendirilir.

İki hastalığında en önemli ortak özelliği çoklu sistem tutulumu yaparak bu sistemlere ait bulgular ile karşımıza gelmeleridir. Tanı koymada sıklıkla sorun yaşanmaz iken laboratuvar ve klinik bulgular en büyük yardımcılarımızdır. Tiroid fonksiyon bozukluklarının sıklığı bölgesel, toplumsal, beslenme durumu, yaş ve cinsiyete göre değişiklik göstermektedir. Batı toplumlarında özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde aşikar hipotiroidi sıklığı %0.1 -2 iken, subklinik hipotiroidi sıklığı ise %5'tir. Bu oran yaşlı popülasyonda %15'lere kadar ulaşabilmektedir. Aşikar hipertiroidi sıklığı %0.2-1 iken subklinik hipertiroidi ise %0.7-10 oranında görülmektedir (1,2).

Tiroid fonksiyonları ile mevsimler arasındaki ilişki araştırılmakta olan güncel konulardandır. Belirli dönemlerde bu grup hastaların sayısında artma ve azalma birçok araştırmacının dikkatini çekmekle beraber kesin etiyolojik faktörler henüz belirlenememiştir. Hastalıkların tanı zamanları, mevsimler ve otoimmünite arasında ki ilişki araştırılan konuların başındadır. Dünya sağlık örgütü verilerine göre orta derecede iyot eksikliği bölgesi olan ülkemizde ilaveten Düzce ve çevresinde guatr ve muhtemelen bu zeminde hipertiroidi ve hipotiroidi polikliniklerde en sık gördüğümüz hastalık gruplarından. Bu hastalar her dönemde görülse de, bazı aylarda artan sıklıkta polikliniğimize başvurmaları bizi tiroid disfonksiyonları ile mevsimler arasında olası bir ilişkiyi araştırmaya yöneltti. Bu bağlamda klinik gözlemlerimizi değerlendirmek ve doğruluğunu araştırmak için iç hastalıkları polikliniğimize 2007 yılında ilk defa başvuran hastalar incelenerek tiroid fonksiyon bozukluklarının tanı zamanları ile mevsimler arasındaki olası ilişkiyi araştırdık.

### Gereç ve Yöntem

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları kliniğinde, 2006 Şubat -2007 Ocak döneminde polikliniğimize ilk defa başvuran ve daha önce hastalıkları bilinmeyen 2133 hasta dosyası retrospektif olarak incelendi. Tüm hastalar başvuru zamanlarına göre ayrılarak tiroid disfonksiyonu olanların tanı zamanları tespit edildi. Tiroid disfonksiyonu olan hastalarda TSH, serbest T3-4, Tiroid antikor düzeyleri, ultrason ve tiroid sintigrafi bulguları saptandı. TSH de-

ğeri 0.27 – 4.7 ng/dL arası laboratuvarımızda normal kabul edilen aralıktı. TSH değeri 0.27 ng/dL altındaki değerler tirotoksikoz, TSH değeri 4.7 ng/dL üzerindeki hipotiroidi kabul edildi. Serbest T3 ve serbest T4 normal değerleri ise sırasıyla 2.8 – 7.1 pmol/L ve 11.6 – 22 pmol/L di. Serbest T3 ve T4 düzeylerine bakılarak klinik ve subklinik ayrımı yapıldı.

### Çalışma dışında bırakılma kriterleri;

- Daha önceden tiroidektomi yapılmış hastalar,
- Tiroid hormon replasmanı alan hipotiroidik hastalar,
- Antitiroid ilaç kullanım öyküsü olanlar,
- Antitiroid ilaç kullanmış remisyonda olan hastalar,
- Radyoaktif iyot tedavisi almışlar,
- Tiroid USG de nodül varlığı olup tiroid sintigrafisinde toksik nodül saptananlar
- Diyabetik (tip-1) hastalar.

Klinik hipotiroidi hastalarında Hashimoto tanısı tiroid otoantikör (anti tiroglobulin ve/veya anti tiroid peroksidaz) pozitifliği ve tiroid ultrasonun da genişlemiş tiroid glandı, azalmış ekojenite ve homojen olmayan bir parankim tutulumu ile azalmış Doppler akım bulguları ile konuldu. Tirotoksikoz tanısı alan hastalarda serbest tiroid hormon düzeylerine ve klinik bulgulara göre subklinikler belirlendikten sonra ultrason ve sintigrafi ile toksik nodülü olanlar, tiroid dokusunda palpasyonda hassasiyet olanlar, gebelik ve son 3 ay içinde doğum öyküsü olan, viral enfeksiyon veya boğazda hiperemi saptanan hastalar olası tiroidit tanıları ile çalışmaya alınmadı. Hastanemizde radyoaktif iyot uptake'i yapılamadığından dolayı tiroiditler klinik ve laboratuvar ile tanı konularak çalışma dışında bırakıldı. ATG ve/veya anti-TPO pozitif olan ve Doppler-ultrasonda homojen parankim tutulumu, diffüz kan akım artışı ve diffüz toksik guatr görünümü olanlar Graves hipertiroidizmi tanısı ile çalışmaya alındı. Hasta dosyalarında diğer tirotoksik nedenlerinden, ektoptik tiroid dokusu, struma ovarii veya dışarıdan tiroid hormon ilaç kullanımı gibi tanılara rastlanmadı.

Eylül-Şubat arası soğuk mevsim dönemi, Mart-Ağustos arası ise sıcak mevsim dönemi kabul edildi. Tiroid incelemeleri B-Mod ultrasonografi ve dublex doppler incelemeleri (General Elektrik LOGIO3, Kore) 7.5 -13.5 MHz'lik multifrekans lineer array prob ile yapıldı. Tiroid ultrasonu ile tiroid volümü, tiroid parankimi, nodül varlığı ve Doppler görüntülemeleri yapıldı.

**İstatistiksel Değerlendirme;**Tanımlayıcı ve temel veriler, normal dağılım gösterenlerde ortalama ve standard sapma ve normal dağılım göstermeyenlerde medyan ve düşük-yüksek aralık olarak belirtildi. Grup karşılaştırmalarında, yine veri dağılımına göre parametrik test olarak Student's

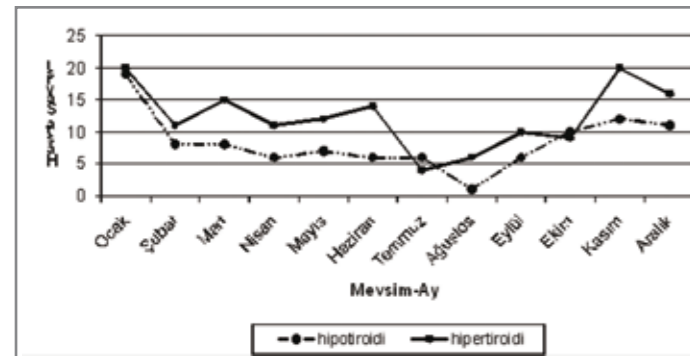
t-test veya non-parametrik Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tüm P değerleri çift-yönlü olarak hesaplandı. İstatistik hesaplamalarda SPSS 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanıldı.

## Bulgular

Polikliniğimize bir yıllık süre zarfında toplam 2133 hasta ilk defa başvuruda bulundu. Tirotoksikoz tanısı %3.7 (n=79) hastada, subklinik tirotoksikoz ise %3.2 (n=69) hastada tespit edildi. Toplamda ise %6.9 (n=148) hastada tirotoksikoz tanısı konuldu.

Klinik hipotiroidi ise %2.4 (n=52) hastada mevcut iken %2.2 (n=47) hastada da subklinik hipotiroidi görüldü. Toplamda hipotiroidi tablosu ise %4.6 (n=99) hastada görüldü. Klinik gözlemlerimizle uyumlu olarak saptadığımız çalışma sonuçlarımızda gerek hipertiroidi gerekse hipotiroidi endemik iyot eksikliği ve guatr bölgesi olan Doğu Karadeniz'de sık görülmektedir. Tiroid disfonksiyon sıklığı özellikle erkek cinsiyeti etkileyecek şekilde hipertiroidi lehine oldukça yüksek bulunmuştur. Hipertiroidi hastaların yaş ortalaması 49.1(±11) olup, kadın erkek oranı 2.5/1, hipotiroidik hastaların ise 42(±10) olup kadın erkek oranı 8/1 idi. Hipotiroidi ve hipertiroidide kadın erkek oranı literatür bilgisine göre 5-8/1 kadınlar lehine iken, bizim çalışmamızda hipertiroidi erkeklerde göreceli olarak daha yüksek oranda bulundu (3,4).

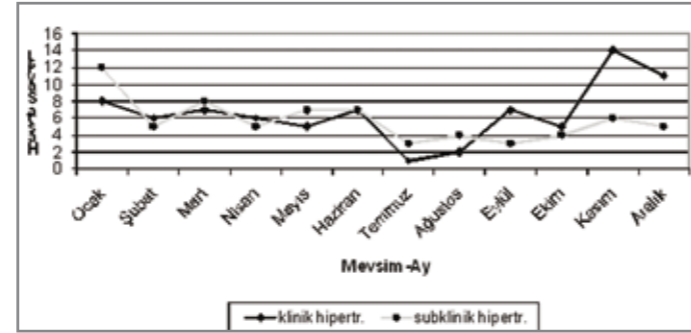
Tüm tiroid difonksiyonları değerlendirildiğinde, Eylül-Şubat arası 6 aylık soğuk mevsim periyodunda 151 hasta, Mart-Ağustos arası dönemde 96 hasta polikliniğimize başvuruda bulunduğu görüldü. Soğuk mevsim döneminde yaklaşık %50 (151/96) oranında daha fazla hasta sayısı saptandı (P=0.047). Bu fark hipertiroid hasta popülasyonunda daha da belirgindi (Grafik 1). Hem hipotiroidi, hem de hipertiro-



Grafik 1. Tüm Tiroid Disfonksiyonları

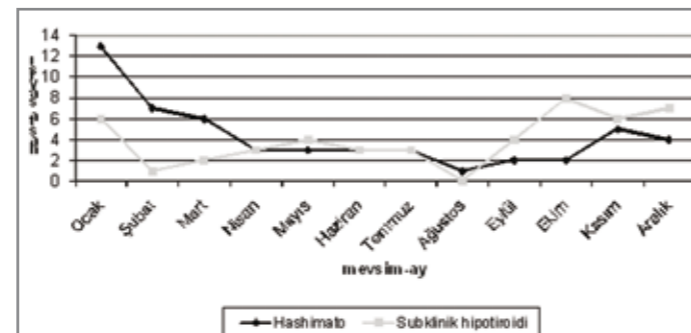
idi hasta sayısında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kışın Kasım ve Ocak aylarında pik yaptığı görüldü. Hipotiroid hastalarda, sıcak mevsim (Mart-Ağustos) döneminde 34, soğuk mevsim (Eylül-Şubat) döneminde 65 hasta (P=0.022) saptandı. Hipertiroid hastalarda ise bu sayı sırasıyla 86 hasta soğuk dönemde, 62 hasta ise sıcak dönemde görüldü (P>0.1).

Hipertiroidik hastalar kendi aralarında incelendiğinde hem klinik hem de subklinik hipertiroidide benzer bir mevsimsel dağılım görülmekle birlikte Eylül-Şubat döneminde %57'e %43 (86/62) oranında daha fazla hasta görüldü (Grafik 2) (P>0.1). Klinik ve subklinik ayrımı yapıldığında ise klinik hipertiroidilerin soğuk mevsim dönemlerinde başvuru sıklığı istatistiksel olarak sınırda anlamlı olarak daha fazlaydı (P=0.05). Subklinik hipertiroidiler incelendiğinde ise Tem-



Grafik 2. Hipertiroidi Hasta Dağılımı

muz ve Ağustos aylarında belirgin bir azalma görülse de soğuk ve sıcak 6 aylık mevsim periyotları arasında fark bulunamadı (P=0.7). Burada bizim bölgemiz açısından dikkati çeken konu, klinik hipertiroidi tanısının sonbahar ve kış döneminde literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak daha fazla görülmesiydi. Hipotiroidi hastalarına baktığımızda ise, Eylül-Şubat dönemlerinde hipotiroidi hasta sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla idi (P=0.02). Klinik ve subklinik ayrımı yapıldığında soğuk mevsim döneminde subklinik hipotiroidi hasta sayısı daha fazla bulundu (P=0.04). Soğuk mevsim döneminde sıcak mevsime göre klinik hipotiroidi daha fazla olsa da, istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (P>0.3) (Grafik 3).



Grafik 3. Hipertiroidi Hasta Dağılımı

## Tartışma

Tiroid fonksiyon bozuklukları ülkemizde ve özellikle de endemik guatr bölgelerinde sık görülmektedir (3). Bu nedenle, hipertiroidi ve hipotiroidi klinik pratiğimizde sık karşılaştığımız hastalıklardır.

Hastalar tüm mevsimlerde başvurabilse de bazı aylarda bu grup hastaların sayısındaki artış dikkat çekicidir. İyot eksikliği ve buna bağlı replasman yapılan ve endemik guatr bölgesi olan Düzce'de yaptığımız çalışma sonucunda, klinik hipertiroidiler ve subklinik hipotiroidiler soğuk mevsim dönemleri olan Eylül-Şubat ayları arasında anlamlı olarak daha fazla tanı almaktadır. Ayrıca bölgemizde hipertiroidizm, erkek hasta popülasyonunda literatür verilerine göre görece olarak daha yüksek oranda görülmektedir. Belirli dönemlerde bu grup hastaların sayısında artma veya azalma birçok araştırmacının dikkatini çekmekle beraber kesin etyolojik faktörler henüz belirlenmemiştir. Güney kutbunda 183 hipertiroidik hastanın tanı zamanlarının incelendiği bir çalışmada, vakaların %58'i bölgede yaz dönemine denk gelen Kasım-Nisan ayları arasında tanı aldığı saptanmıştır. Bu durumun hastaların sıcak hava nedeniyle hipertiroidi kliniğinde görülen sıcak intoleranslarında artma sonucunda olabileceği belirtilmiştir (4). Diğer bir çalışma, Yeni Zelanda'da tirotoksikoz hastalarında aynı şekilde sıcak iklim zamanlarında artma saptanmış, ayrıca bu çalışmada tirotoksikozlu hastalarda artmış iyot kullanımının da tirotoksikozza katkı sağladığı bulunmuştur (5). Cox ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, 10 yıllık toplam 599 Graves hastasının analizinde tanı zamanları yaz döneminde 321:278 oranında bulunmuş, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Aynı çalışmada, özellikle iki ayda, Haziran ve Aralık aylarında vaka sayısında artış olduğu görülmüştür (6). Bizim çalışmamızda kışın daha fazla hipertiroidi vakasının görülmesi sıcak intoleransındaki artışın bizim hasta popülasyonumuzda fazla etkili olmadığını düşündürmek ile birlikte ayrıca erkek hasta popülasyonunun da fazla olması kadınlara göre erkeklerin semptomlara daha fazla dayanabilmesi ile ilişkili olabilir. Graves hastalarının tedavi sonrası remisyonlarının takibine dayanan ve relaps zamanlarını inceleyen bir çalışmada ise, 52 relaps vakasının 35'nin (%67) ilkbahar ve yaz aylarında olduğu gösterilmiş (7). Bu konuda literatürde mevsimsel dağılım bakımından tiroid bozukluklarında fark bulun ve bulamayan birçok çalışma daha mevcuttur (8,9). Olası mekanizmalar tam olarak belli olmasa da, mevsimsel değişimin bazı hastalıklar için geçerli olduğu kabul edilmekte ve bu durumdan başlıca hava ısısı, allerjen uyarınlar ve diyetel faktörler sorumlu tutulmaktadır.

Allerjen uyarınlarla ilişkin görüşte, immun sistem aktivasyonu düşünülmüştür. Takeoka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada allerjik rinit ile tiroid oto antikorları arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmada polen-spesifik IgE ile anti-TSH reseptör antikorları arasında paralel bir artış saptanmıştır. Burada göz ve burun ile bağlantılı lenf nodlarından bir veya birkaçının aynı zamanda tiroid glandından da drenaj alması durumunda, lokal antijenlerle lenfositlerin etkileşmesi sonucu hem burun ve göze, hem de tiroid glandına karşı antikor ya-

nının oluşmasına yol açabileceği belirtilmiştir. Böylelikle T-helper hücrelerinden salınan IL-4 ve IL-13 gibi sitokinler, spesifik IgE yanında, IgG-1, IgG-3 ve IgG-4 oluşumuna yol açarak, farklı dokularda immun reaksiyona yol açabilmektedir. İmmün mekanizmaya ilişkin diğer bir görüşte, ishal salgınlarına yol açabilen Yersinia enterocolitica'nın otoimmun tiroid hastalıklarına yol açabileceği düşünülmüştür (10). Çalışmamızda bulduğumuz soğuk dönemde hipertiroidi ve subklinik hipotiroidi başvuru sıklığındaki artış nedenlerinden biri bu olabilir. Ancak, 2007 yılı içinde poliklinik hastalarımızda ishal salgını veya eş zamanlı allerjik rinit kliniği saptanmamıştı. Mevsimsel ısı değişimlerinden özellikle sıcak mevsimlerde Graves ve tirotoksikoz tanılarının daha çok olduğunu saptayan çalışmaların ortak görüşü sıcak intoleransı olup hastalarda semptomların yazları daha belirgin olması da bu mevsimsel artışı açıklamaktadır (11). Ancak bu durumu tüm çalışmalar desteklememektedir. Bizim çalışmamızda bunu göstermektedir.

Olası diğer bir neden diyetel veya iyot içeren ilaçlara bağlı olarak iyot alımının artması ve bunun hipertiroidizmi tetiklemesidir. Aşırı iyot alımı, normal tiroid dokusunda geçici etkilere yol açmaktadır. Ancak endemik guatr bölgelerinde tiroid bozuklukları daha yaygın olduğundan, aşırı iyot kalıcı hipotiroidizm veya hipertiroidizme yol açabilmektedir. Ford ve arkadaşları iyot alımı ile tirotoksikoz arasında bir ilişki bulamamışken, Nelson ve arkadaşları ile Philips ve arkadaşları, yaptıkları iki ayrı çalışmada aşırı iyot alımının tirotoksikozdaki artışı açıklayabilecek bir faktör olduğunu göstermişlerdir (12,13). Bizim çalışmamızdaki eksikliklerden biri, bölgemizdeki diyetel iyot tüketim miktarını gösterememiş olmamız ve dolayısıyla bu faktörü ispatlayamamış olmamızdır.

Özetle hipertiroidizm için ilaçlar, radyolojik tetkikler, çevresel ve diyetel faktörler, özellikle de iyot alımı önemli etyolojik rol oynamaktadır. Ancak günümüzde tam aydınlatılmamış olası immun mekanizmalar, belki de bazı mevsimlerde oluşan ve henüz tespit edemediğimiz oto-antikörler bu değişikliklere yol açıyor olabilir. Bizim verilerimizde, subklinik ve aşikâr hipertiroidi mevsimlere göre benzer dağılım gösterirken, Eylül-Şubat döneminde, Mart-Ağustos sıcak döneme göre sırasıyla %57 ve %43 daha fazla görülmektedir. Bu bulgularımız, güney yarımkürede sıcak hava dönemlerindeki hipertiroidi sıklığında artış olduğunu bildiren çalışmalarla çelişiyordu. Ancak bizim bölgemizin endemik guatr bölgesi olması ve daha önemlisi doğru sağlık politikalarımız sonucunda iyot replasmanı yapılması elde ettiğimiz bu farklı sonuçları açıklayabilir (14). Bilindiği gibi, iyot replasmanı yapılan yerlerde aylar hatta yıllar sonra hipertiroidi sıklığında artış tespit edilmiştir. Aynı zamanda, kış döneminde bölgemizde konserve yiyecekler ve turşu gibi yüksek tuz içerikli diyet tüketimi ve böylece diğer dönemlere göre

tuz içerikli diyet tüketimi ve böylece diğer dönemlere göre alınan iyot miktarında artış, hipertiroidizm vakalarının artmasına yol açan sebeplerden biri olabilir.

Dikkat çekici bir diğer konu da, iyot replasman tedavisinin gerekliliği kadar, bu bölgedeki spesifik hasta grubunun iyotsuz tuza ulaşabilme olanağıdır. Bölgemizde iyotsuz tuz kullanım oranını poliklinik taramamızda %3-5 oranında bulurken, guatr oranının %20-30' larda ve ultrasonda nodül varlığının %35-45 civarında olduğunu saptadık. Hipertiroidi tedavisinde remisyon için bölgemizde ortalama 16-18 ay antitiroid ilaç kullanımı gerekmekte ve hastalarımızın %30-40' ın da bu süre 2 yılı geçmektedir. Bu durum, medikal tedaviye bağlı komplikasyonların da fazla görülmesine yol açmaktadır (15,16). Örneğin hipertiroidi tedavisi alan hastalarımızda son bir yıl içinde propiltiourasile bağlı pansitopeni %2.5, kolestatik hepatit %3.7 oranında görülmüştür. Cerrahi ve radyoaktif iyot tedavisine direnç gösteren hasta popülasyonunun olduğu bir bölgede medikal tedaviye ek olarak iyot kısıtlı diyet verememek ciddi sorunlara yol açmaktadır.

Hipotiroidi hastaları için ise hem Hashimoto, hem de subklinik hipotiroidi hastalarının, soğuk havalarda olduğu dönem (Eylül-Şubat) ile sıcak iklimin hâkim olduğu dönemler (Mart-Ağustos) karşılaştırdığımızda, hasta sayısının kış ve sonbahar döneminde %65, yaz ve ilkbahar döneminde %35 olduğunu saptadık (hasta sayısı 86/62, P=0.04). Literatürde klinik hipotiroidizm ve subklinik hipotiroidizmin mevsimsel değişim gösterip göstermediği henüz araştırılmış bir konu değildi ve bizim çalışmamız bu konudaki ilk çalışma oldu. Krassas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Graves hipertiroidizmi ve Hashimoto hipotiroidizmi hastalarının doğdukları aylar ve antikor titreleri ile tanı zamanlarına bakılmış, Temmuz ve Ağustos aylarında Hashimoto tanılarında bir artış gösterilmişti. Aynı araştırmacılar, bu artıştan viral enfeksiyonların sorumlu olabileceğini belirtmişlerdir (17).

Konjenital hipotiroidizm ile mevsimler arası ilişki de sık olarak araştırılmış bir konudur. Hall ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, Ekim-Aralık aylarında daha fazla hipotiroidi tanısının alındığı tespit edilmiş ve etnik gruplara göre yapılan analizlerde, akraba evliliği oranı yüksek olduğu popülasyonlarda konjenital hipotiroidizmin daha fazla olduğu saptanmıştır (18). Bizim bölgemiz etnik gruplar açısından heterojen olmakla birlikte, akraba evliliği sık görülmektedir. Ancak çalışmamızda etnik grup veya akraba evliliği sorgulanmamıştı. Aynı konu ile ilgili başka bir çalışmada ise araştırmacılar mevsimlerden ziyade hava sıcaklığı ile konjenital hipotiroidi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamıştır (19). Bizim çalışmamızda subklinik hipotiroidizmin sonbahar ve kış aylarında daha fazla bulunması soğuk intoleransı ile açıklanamazdı. Antikor titreleri ile ilişkiye baka-

mamız olmamız çalışmamızdaki bir eksiklik olmakla birlikte olası etkenlerden biri bu olabilirdi. Bölgemizde konjenital hipotiroidinin de sık olması, erişkinlerde guatrın sık görülmesi ve diyetel faktörler olası etkenler olabilirdi. Belki de henüz tespit edemediğimiz otoimmün antikorlar, Hashimoto ve subklinik hipotiroidide hipertiroididen daha fazla etkili olmaktadır. Bu hastalıkların da otoimmün hastalıklar olması bu tezimizi desteklemektedir. Otoimmün birçok hastalık için benzer çalışmalar yapılmıştır. İngiltere'de ilk kez polimyaljia romatika ve temporal arterit tanısı konulan 15,013 ve 3,928 hastanın tanı zamanları incelendiğinde, en yüksek tanı oranı yaz döneminde tespit edilmiş (20). Guillan Barre sendromu da benzer şekilde incelendiğinde, tanı oranı en yüksek ilkbaharda (%33), en düşük sonbaharda (%16) saptanmıştır (21). Tip 1 diabetes mellitus ve sistemik lupus eritematozusa bağlı evre 5 nefrit hastaları incelendiğinde ise, yine mevsimsel değişim ve hastaların doğum tarihleri ile tanı zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Özellikle otoimmün hastalıkların tanı zamanlarıyla mevsimsel dağılım arasındaki ilişkiler halen birçok araştırmaya konu olmaya devam etmektedir (22,23). Bu çalışmaların hiçbirisinde olası mekanizmaları açıklayan yeterli ve kesin veriler olmasa da, bizim çalışmamız ve diğer tüm çalışmalarda ortak görüş otoimmün komponenti olan hastalıkların birçok çevresel ve diyetel durumdan kolayca etkilenmekte olduğu şeklindedir. Eş zamanlı hastalıklar antikor yanıtlarına yol açarak, otoimmün diğer hastalıkların başlamasına ve/veya alevlenmesine yol açabilmektedir Çalışmamız, tiroid disfonksiyonlarının mevsimlerle ilişkisini, genel olarak tiroid fonksiyon bozuklukları ve klinik ve subklinik bozukluklar şeklinde ayrı ayrı değerlendiren bu alandaki ilk çalışmadır. Henüz tespit edemediğimiz ve yukarıdaki faktörlerden etkilenen otoantikorların, diyetel ve diğer faktörlerin mevsimsel değişiklikler üzerindeki etkilerini araştırarak daha ileri çalışmalara ihtiyacımız vardır.

### Kaynaklar

1. Singer PA, Cooper DS, Levy EG, Ladenson PW, Braverman LE, Daniels G, Greenspan FS, McDougall IR, Nikolai TF. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. Standards of Care Committee, American Thyroid Association. JAMA 1995 Mar; 273(10):808-812.
2. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab 2002 Feb; 87(2):489-499.
3. Erdogan G, Erdogan MF, Emral R, Bastemir M, Sav H, Haznedaroglu D et al. Iodine status and goiter prevalence in Turkey before mandatory iodization. J Endocrinol Invest. 2002 Mar; 25(3):224-228.
4. Ford HC, Seasonality Of Thyrotoxicosis In Wellington. NZ Med

J. 1988 Feb 24; 101(840):72-73.

5. Ford HC, Johnson LA, Feek CM, Newton JD. Iodine Intake and the Seasonal Incidence of Thyrotoxicosis In New Zealand. Clin Endocrinol (Oxf). 1991 Mar; 34(3). 179-181.

6. S.P.Cox, D.I.W. Phillips, C.Osmond. Does Infection Initiate Graves Disease?: A Population Based 10 Year Study. Autoimmunity. 1989; 4: 43-49.

7. Misaki T, Iida Y, Kasagi K, Konishi J. Seasonal variation in relaps rate of graves disease after thionamide drug treatment. Endocrin journal 2003; 50(6): 669-672.

8. Westphal SA. Seasonal variation in the diagnosis of Graves' disease. Clin Endocrinol (Oxf). 1994 Jul; 41(1):27-30.

9. Buchinger W, Semlitsch G, Pongratz R, Harwalik B, Rainer F. Seasonal variations in the diagnosis of hyperthyroidism. Acta Med Austriaca. 2000; 27(2):51-53.

10. Shenkman L, Bottone EJ. Antibodies to Yersinia enterocolitica in thyroid disease. Ann Intern Med. 1976 Dec; 85(6):735-739.

11. The Sardinian Collaborative Group for Epidemiology of IDDM. Songini M, Casu A, Ashkenazi I, Laron Z. Seasonality of birth in children (0-14 years) and young adults (0-29 years) with type 1 diabetes mellitus in Sardinia differs from that in the general population. J Pediatr Endocrinol Metab. 2001 Jun; 14(6). 781-783.

12. Nelson M, Phillips DI. Seasonal variations in dietary iodine intake and thyrotoxicosis. Hum Nutr Appl Nutr. 1985 Jun; 39(3):213-216.

13. Phillips DI, Nelson M, Barker DJ, Morris JA, Wood TJ. Iodine in milk and the incidence of thyrotoxicosis in England. Clin Endocrinol (Oxf). 1988 Jan; 28(1):61-66.

14. Erdogan G, Erdogan MF, Delange F, Sav H, Gullu S, Kamel Moderate to severe iodine deficiency in three endemic goitre areas from the Black Sea region and the capital of Turkey. N. Eur J Epidemiol. 2000; 16(12):1131-1134.

15. Pearce SH. Spontaneous reporting of adverse reactions to carbimazole and propylthiouracil in the UK. Clin Endocrinol (Oxf) 2004 Nov; 61(5):589-594.

16. Van Staa TP, Boulton F, Cooper C, Hagenbeek A, Inskip H, Leufkens HG. Neutropenia and agranulocytosis in England and Wales: incidence and risk factors. Am J Hematol 2003 Apr; 72(4). 248-254.

17. Krassas GE, Tziomalos K, Pontikides N, Lewy H, Laron Z. Seasonality of month of birth of patients with Graves' and Hashimoto's diseases differ from that in the general population. Eur J Endocrinol. 2007 Jun; 156(6):631-636.

18. England. Hall SK, Hutchesson AC, Kirk JM. Congenital hypothyroidism, seasonality and consanguinity in the West Midlands. Acta Paediatr. 1999 Feb; 88(2):212-215.

19. Gu YH, Kato T, Harada S, Inomata H, Saito T, Aoki K. Seasonality in the incidence of congenital hypothyroidism in Japan: gender-specific patterns and correlation with temperature. Thyroid. 2007 Sep; 17(9):869-874.

20. Smeeth L, Cook C, Hall AJ. Incidence Of Diagnosed Polymyalgia Rheumatica And Temporal Arteritis In The United Kingdom 1990-2001

Ann Rheum Dis. 2006 Aug; 65(8):1093-1098.

21. Markoula S, Giannopoulos S, Sarmas I, Tzavidi S, Kyritsis Ap, Langos G. Guillain-Barre Syndrome in Northwest Greece. Acta Neurol Scand 2007 Mar. 115(3):167-173.

22. Mckinney Pa, Eurodiab Seasonality of Birth Group. Seasonality Of Birth In Patients With Childhood Type 1 Diabetes In 19 European Regions. Eurpe and Diabetes. Diabetologia 2001 Oct; 44 Suppl 3. B67-74.

23. Schlesinger N, Schlesinger M, Seshan Sv. Seasonal Variation Of Lupus Nephritis: High Prevalence Of Class V Lupus Nephritis During The Winter And Spring. J Rheumatol 2006 Sep; 33(9):1913-1914.

Sorumlu Yazar: Uz. Dr. Cemil BİLİR  
Beytüşşebap Devlet Hastanesi, Şırnak-TÜRKİYE  
Tel: 0 505.201 46 66  
E-mail: cebilir@yahoo.com

## Konka Bulloza Olgularına Cerrahi Yaklaşımımız

### Surgical Approach To Concha Bullosa

Seçil KAYABAŞI, Engin DURSUN, Ayşe İRİZ, Bengi ARSLAN, Süleyman BOYNUEĞRİ, Adil ERYILMAZ

Sağlık Bakanlığı Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. KBB Kliniği, Ankara-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 02.11.2010

Kabul Tarihi:14.12.2010

#### Özet

**Giriş:** Konka Bulloza (KB) ostiometal kompleks anatomik varyasyonları içerisinde septum deviasyonundan sonra ikinci sıklıkla izlenir. Tek başına veya diğer faktörlerle birlikte özellikle ostiometal kompleks obstrüksiyonu sonucu paranazal sinüs infeksiyonlarına zemin hazırlayabilir veya bazı olgularda kendisinin hastalanması veya boyutları nedeniyle basınç hissinden nazal obstrüksiyona kadar değişen çeşitli fokal semptomlara neden olabilir.

**Materyal ve Metod:** 2000-2009 yılları arasında endoskopik cerrahi uygulanan 207 orta konka KB olgusu retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Olguların %52.2'si (108/207) kadın, %47.8'i (99/207) erkek ve ortalama yaş 32.3 (14-70) idi. Olguların %23.7'sine (49/207) yalnızca KB nedeniyle endoskopik cerrahi uygulanırken; septoplasti, birlikte uygulanan en sık operasyon olmuştur [%61.3 (127/207)].

**Sonuç:** Her KB'ya da cerrahi yaklaşım gerekmeceği unutulmamalı ve bullöz ve/veya ekstensiv KB'lara ve özellikle de septum deviasyonu ile birlikte olması halinde cerrahi uygulanmalıdır. Bu olgularda uygulanacak cerrahi yaklaşımın fokal semptomları azaltabileceğini, oluşmuş veya oluşabilecek inflamatuvar paranazal sinüs hastalıklarını engelleyebileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Konka bulloza; cerrahi; anatomik varyasyon; osteomeatal kompleks; paranazal sinüs.

#### Summary

**Introduction:** Concha bullosa (CB) is a second common variation seen among ostiometal complex anatomical variations after septal deviations. It causes paranasal sinus infections by ostiometal complex obstruction especially alone or with other factors, or in some cases it causes variety of focal symptoms from pressure sense to nasal obstruction via its illness or size.

**Material and Method:** Two hundred seven CB cases who underwent endoscopic surgery between 2000 and 2009, were evaluated retrospectively.

**Results:** Fiftytwo (108/207) percentage of the cases were female, 47,8% (99/207) of the cases were male and mean age was 32.3 (14-70). Endoscopic surgery was performed in 23.7% of the cases just because of the isolated CB variation. Septoplasty was the most common operation performed with endoscopic CB surgery [%61.3 (127/207)].

**Conclusion:** It is concluded that all of the CB cases don't require surgery and surgery for CB should be performed in patients with bulbous and/or extensive CB when accompanied by septal deviation especially. As our opinion surgery for these patients can reduce focal symptoms and prevent present or possible future inflammatory paranasal sinus diseases.

**Key words:** Concha bullosa; surgery; anatomic variations; osteomeatal complex; paranasal sinus.

#### Giriş

OMK obstrüksiyonları yıllarca paranazal sinüs infeksiyonlarının patogeneğinde önemli bir faktör olarak yer almamıştır. Ancak son yıllardaki çalışmaların çoğu, diğer faktörlerin unutulmasına yol açacak derecede, bu alanın önemine dikkat çekmektedir. Bununla birlikte birçok çalışmanın belirttiği gibi hastalığın patogeneğinde anatomik obstrüksiyon önemli fakat tek faktör değildir (1).

Lateral nazal duvarda orta meada yerleşen, medialde orta konka, lateralde lamina papiresea, arka ve üstte orta konkanın bazal laminası, önde unsinat çıkıntı, üstte fovea etmoidalis tarafından çevrelenen bölge osteomeatal kompleks (OMK) olarak tanımlanmaktadır. OMK 'in ön ve alt kısmı açıktır (2-4).

OMK 'teki anatomik yapılar, bireyler arasında, hatta aynı bireyin iki tarafı arasında farklılıklar gösterebilmektedir. Bu anatomik varyasyonların tanımlanabilmesi, sıklığının bilinmesi, patolojik olayların gelişmesine katkısının olup olmadığının saptanması klinik açıdan önem taşır. OMK 'de en sık rastlanan anatomik varyasyonlar; septum deviasyonu, konka bulloza (KB), paradoks orta konka, aşırı pnömatize (over pneumatized) veya prolabe etmoid bulla, aşırı pnömatize agger nasi, kıvrıntılı unsinat çıkıntı, pnömatize unsinat çıkıntı (unsinat bulla) ve Haller hücreleridir (5).

KB, konka içinde değişik oranlarda hava bulunması ile karakterize bir anatomik varyasyondur. Çoğunlukla orta konka içinde bulunur; alt ve orta konka da pnömatize olabilir (6-10). Orta konkanın pnömatizasyonu ilk olarak 1739 'da Santorini tarafından tanımlanmıştır (11). Konka bulloza-KB terimini ise ilk kez Zuckerkandl tarafından kullanılmıştır (12). Orta konka genellikle ince bir kemik yapıdan oluşur. Bu kemik yapı Lothrop'a göre %55 ön, %45 arka etmoid hücrelerin uzanımları sonucu pnömatize olur (13). İçindeki mukosilier drenaj genellikle orta konkanın ön üst kısmında bulunan konkal ostiuma doğrudur ve çoğu olguda frontal resese açılır. Direkt orta mea veya arka etmoidlere daha az sıklıkla da lateral sinüse açılabilir (2,6,14-16).

KB tek başına veya diğer faktörlerle birlikte özellikle OMK obstrüksiyonu sonucu paranazal sinüs infeksiyonlarına zemin hazırlar ve bazı olgularda kendisinin hastalanması veya boyutları nedeniyle basınç hissinden nazal obstrüksiyona kadar değişen çeşitli fokal semptomlara neden olabilir. İnsidansı, semptomatik hastalarda %5.7 ile %55, asemptomatik olgularda %10 ile %20 arasında rapor edilmiştir. Olguların %45-70.6'inde bilateral olarak belirtilmiştir (4-6,11,14-23).

Bu çalışmadaki amacımız KB nedeniyle endoskopik cerrahi uyguladığımız olguları değerlendirmek ve hangi KB olgularında cerrahi tedavi uyguladığımızı vurgulamaktır.

#### Materyal ve Metod

Bu çalışmada; 2000-2009 yılları arasında kliniğimizde endoskopik cerrahi uygulanan 207 orta konka KB olgusu retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

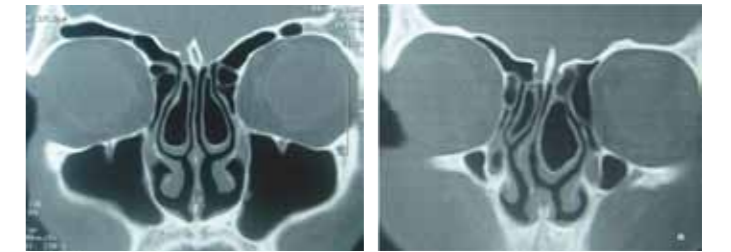
Olgular rutin K.B.B. muayenesini takiben endoskopik nazal muayene ve koronal planda bilgisayarlı tomografi (BT) ile ayrıntılı olarak değerlendirilmiş idi.

Endoskopik muayene ve cerrahide Karl-Storz ' un 2,7 mm ve 4 mm rijid 0, 30 derecelik endoskopları ve cerrahi setleri kullanılmıştır.

Olguların BT bulgularına dayanan evrelendirmesi yapılmıştır (24) (Tablo-1). OMK bölgesindeki konka bullozaların belirlenmesinde endoskopi ve BT bulguları birlikte değerlendirilmiştir. Orta konkanın her derecedeki hava görüntüsü değerlendirilmiş, lameller (konkanın vertikal vertikal kısmında pnömatizasyon) KB (Şekil-1) dışındaki, bulloz (konkanın uç kısmındaki pnömatizasyon) (Şekil-2) ve ekstensiv (konkanın tamamında pnömatizasyon) KB (Şekil-3.A,B,C,D) olgularına, tek başına veya diğer faktörlerle birlikte özellikle OMK obstrüksiyonu sonucu paranazal sinüs infeksiyonlarına zemin hazırlaması veya kendisinin hastalanması veya boyutları nedeniyle basınç hissinden nazal obstrüksiyona kadar değişen çeşitli fokal semptomlar oluşturması nedeni ile cerrahi tedavi uygulanmıştır.

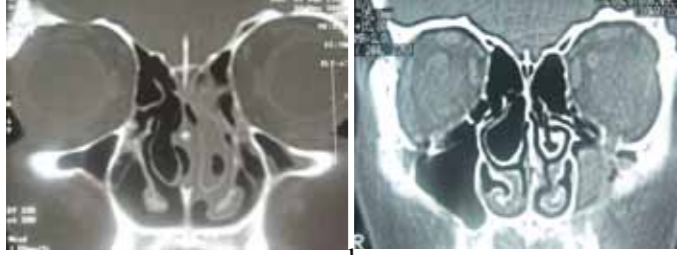


**Şekil 1:** Bilateral lameller konka bulloza ve sağa septum deviasyonu bulloza olgusu (Operasyon: Bilateral endoskopik konka bulloza cerrahisi).



**Şekil 2:** Bilateral ekstensiv konka bulloza olgusu (Operasyon: Bilateral endoskopik konka bulloza cerrahisi).





**Şekil 3-C:** Değişik büyüklükte ekstensiv konka bulloza olguları. C. Bilateral solda enfekte ekstensiv konka bulloza (Operasyon: Bilateral endoskopik konka bulloza cerrahisi)

**Şekil 3-D:** Değişik büyüklükte ekstensiv konka bulloza olguları. D. Sağda ekstensiv konka bulloza (Operasyon: Sağ endoskopik konka bulloza cerrahisi ve septoplasti).

Hastalar preoperatif 1 gün önce hastanize edildi. Hastalar genel veya lokal anestezi altında opere edilmiştir. KB'nın endoskopik cerrahi tedavisinde lateral parsiyel konka rezeksiyonu uygulanmıştır.

**Parsiyel Konka Rezeksiyonu (PKR):** Anestezi sağlandıktan sonra pnömatizasyonun en belirgin olduğu noktadan ay bıçak yardımıyla konka içine girilir. Bu nokta bazı olgularda daha arka yerleşimli olabilir. Ay bıçağın ucuyla yoklanarak bu nokta bulunabilir. Konka içine girildikten sonra insizyon serbest alt kenar boyunca devam ettirilir, daha sonra konka yapışma yerine kadar insizyon tamamlanır. Konka içine girilirken fazla basınç uygulanmamalı, kırılmamasına özen gösterilmelidir. Konka lamelinin çok kalın olduğu durumlarda insizyon konka makasıyla pnömatizasyonun posterior sınırına kadar devam ettirilir. Makasla üst-ön sınır insize edilirken makas ucunun medial lamelladan uzak olması gerekir. Konkanın iki yaprağı genellikle kolaylıkla ayrılabilir. Konkanın elevatörle ayrılan lateral lamellası düz forsepsle tutulur; hafif bir rotasyon hareketiyle dışarı alınır. Bazı olgularda tek parça halinde çıkarmak mümkün olmayabilir, bu durumda küçük parçalar halinde çıkartılır.

Kanama yoksa ameliyat sonrasında sadece konka cerrahisi yapılmış olgularda tampon koyulmadı. Hafif kanama olan olgularda orta meaya merosel tampon koyularak postoperatif 1. günde çıkarıldı. Postoperatif dönemde mümkün olduğunca az pansuman yapıldı: 1. veya 2. gün endoskopi altında krut ve pıhtılar temizlendi, kaviterin durumuna ve mukozalar tam olarak epitelize olana kadar haftada 1 endoskopik kontrole ve pansumanlara devam edildi.

## Bulgular

Çalışmaya alınan 207 olguların %52.2'si (108/207) kadın, %47.8'i (99/207) erkek ve ortalama yaş 32.3 (14-70) idi.

Olguların yalnızca %28'inde (58/207) paranasal sinüslerde opasite izlenmiş idi (Tablo-1).

Olgularda preoperatif en sık şikayet burun tıkanıklığı idi [%90.3 (187/207)] (Tablo-2).

Olguların %23.6'sına (49/207) yalnızca KB nedeniyle endoskopik cerrahi uygulanırken; septoplasti, birlikte uygulanan en sık operasyon olmuştur [%61.3 (127/207)] (Tablo-3). KB nedeniyle endoskopik cerrahi olguların %16.4'ünde (34/207) bilateral uygulanmıştır. KB nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan olgularda KB'ların hepsi bulloz veya ekstensiz tipte idi. Olgularda ayrıca tespit edilen lameller KB'lara [%10.1 (21/207)] cerrahi uygulanmıştır. Evre-0 dışındaki, olgulardan evre-2 ve evre-3 olan tüm olgulara ESC de uygulanırken, evre-1 olgulardan yalnızca 4 MMRK'lı ve 1 antrakoanal polipli olguya anatomik varyasyonun düzeltilmesi dışında ek cerrahi girişim uygulanmamıştır.

Olgularımızda, gerek peroperatif gerekse postoperatif dönemde major komplikasyon izlenmemiştir.

**Table 1-** Olguların evreleri. n: olgu sayısı.

Evreler	n	%
evre-0	149	72.0
evre-2	41	19.8
evre-2	10	4.8
evre-3	7	3.4

**Table 2-** Olguların şikayetleri. n: olgu sayısı.

Şikayetler	n	%
Burun tıkanıklığı	187	90.3
Horlama / Ağzı Açık Uyuma	174	84.1
Baş ağrısı	163	78.7
Postnazal Sekresyon	27	13.0
Burun akıntısı	24	11.6
Koku bozukluğu	12	5.8
Kronik öksürük	18	8.7
Yüzde Basınç Hissi - Ağrı	11	5.3
Epifora	1	0.5

**Table 3-** Konka bulloza (KB) nedeniyle endoskopik cerrahi (EC) uygulanan olgulara birlikte uygulanan operasyonlar. n: olgu sayısı, ESC: endoskopik sinüs cerrahisi, KRS: kronik rinosinüzit, RF: radyofrekans, mCWL: mini Caldwell-Luc, MMRK: maksiller mukozal retansiyon kisti, SNP: sinonazal polipozis, DSR: dakriosistorinostomi.

Uygulanan Cerrahi	n	%
KB EC	49	23.6
KB EC + Septoplasti	125	60.4
KB EC + Septoplasti + ESC (KRS)	1	0.5
KB EC + Septoplasti + ESC (SNP)	1	0.5
KB EC + ESC (KRS)	14	6.8
KB EC + ESC (SNP)	1	0.5
KB EC + ESC (Antrakoanal polip)	1	0.5
KB EC + RF (Alt konka hipertrofisi)	10	4.8
KB EC + mCWL (MMRK)	4	1.9
KB EC + DSR	1	0.5

## Tartışma

KB, hastalarda en sık görülen obstrüktif anatomik varyasyonlardan biridir. Tek başına konka bulloza varlığı her zaman için patolojik bir durum olmamasına rağmen; septum deviasyonu, mediale kıvrık unsinat proses, büyük etmoid bulla gibi diğer anatomik varyasyonlarla birlikte olduğunda küçük bir konka bulloza bile OMK obstrüksiyonuna ve enfeksiyonun kronikleşmesine sebep olabilir (4-6,11,14-21). Eğer pnömatizasyon çok ileri ise KB tek başına da nazal obstrüksiyona neden olabilir. Septumla ve/veya çevre mukozal alanlarla teması ile kontakt başağrısına yol açabilir. Birçok hastada görülen rahatsız edici postnasal akıntı geniş mukozal temas sonucu sekresyonların tranportunun bozulması sonucu olabilir. KB aynı zamanda mukozal temas polip oluşumundaki etkisini de destekler. Sıklıkla mukozal temas noktalarında başlangıçta görülen sınırlı ödem dokusu daha sonra belirgin polip oluşumuna zemin teşkil edebilir. Konkal hücrelerde polip, kist, konkolit, piyosel ve mukosel oluşabilir. Polipler sıklıkla pnömatize orta konkanın lateral duvarının, lateral nazal duvara doğru çıkıntı yaptığı yerden doğar. Bazen de polipler frontal resesi hemen hemen tamamen tıkayacak şekilde büyüyebilir. Bazen frontal sinüsün retansiyon kistleri hatta mukoselleri KB'nın neden olduğu hastalıklardan kaynaklanabilir (5,6,11,14-21,25,26). Bu nedenle sinonazal hastalıklar değerlendirilirken konkaların, özellikle orta konkaların dikkatle incelenmesi ve gerekli olgularda konka bullozanın cerrahi tedavisinin planlanması gerekmektedir.

Konka bullozanın cerrahi tedavisinde, total konka rezeksiyonu, lateral/medial parsiyel rezeksiyon ve submukoperiostal rezeksiyon uygulanabilir (2,4,27-31). Çok az otör konka rezeksiyonuna atrofik rinit, koku alma bozukluğu gibi komplikasyonların gelişebileceği düşüncesiyle karşı çıkmıştır (29).

Konkanın total rezeksiyonu az sayıda otör tarafından uygulanmıştır. Cannon, konka pedikülünün ince olduğu olgularda veya pedikülün iatrojenik olarak kırılması durumunda stabil olmayan bir konka bırakmak yerine total olarak eksize edilebileceğini düşünmektedir (30). Murgenstein, total orta konka rezeksiyonu uyguladıkları olguların uzun süreli takiplerinde atrofik rinit gibi komplikasyonların gelişmediğini belirtmiştir (29). Konkanın medial yüzünün parsiyel rezeksiyonunu önerenler olmuşsa da septumla sineşilerin görülebilmesi nedeniyle bu yöntem fazla taraftar bulmamıştır. Belki orta meanın sağlam olduğu durumlarda sadece konka bullozanın hacim olarak küçültülmesi amacıyla kullanılabilir. Konkanın lateral yarısının rezeksiyonu en yaygın kullanılan ve fonksiyonel olarak en iyi sonuçların alındığı bildirilen yöntemdir (27). Bhatt, konka cerrahisinde daha konservatif olunmasını savunarak, mukozayı korumak

suretiyle sadece kemik lamelinin lateralinin çıkartıldığı submukoperiostal rezeksiyon yöntemini önermektedir. Bu yöntemle anatomik sınırların daha iyi korunduğunu, normal fizyolojinin daha az zarar gördüğünü ve postoperatif krutlanmanın daha az iyileşmenin daha hızlı olduğunu belirtmiştir (31). Kliniğimizde de konkanın lateral yarısının rezeksiyonunu ile gerçekleştirilen PKR'nu KB'nın cerrahi yaklaşımında uygulamaktayız.

## Sonuç

Her KB'ya da cerrahi yaklaşım gerekmeyeceği unutulmamalı ve bullöz ve/veya ekstensiv KB'lara ve özellikle de septum deviasyonu ile birlikte olması halinde cerrahi uygulanmalıdır. Bu olgularda uygulanacak cerrahi yaklaşımın fokal semptomları azaltabileceğini, oluşmuş veya oluşabilecek inflamatuvar paranasal sinüs hastalıklarını engelleyebileceğini düşünmekteyiz.

## Kaynaklar

- Kennedy DW. 1992. Prognostic factors, outcomes and staging in ethmoid sinus surgery. *Laryngoscope* 102: 1-18
- Stamberger H. 1991. The Messerklinger Technique. Functional endoscopic sinus surgery. Philadelphia: Mosby-Year Book
- Levine HL, May M. 1993. Endoscopic sinus surgery. New York: Thieme Medical Publishers
- Önerci M. 1999. Endoskopik Sinüs Cerrahisi. Ankara: Kutsan Ofset
- Dursun E, Korkmaz H, Şafak MA, Samim E, Bayız Ü, Akmansu H, Özeri C. 1998. Paranasal sinüs infeksiyonlarında ostiomeatal kompleksdeki anatomik varyasyonlar. *Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi* 6: 147-156
- Unlu HH, Akay S, Caylan R, Nalca Y. 1994. Concha bullosa. *J Otolaryngol* 23: 23-27
- Unlu HH, Altıntaş A, Aslan A, Eskiizmir G, Yucel A. 2002. Inferior concha bullosa. *J Otolaryngol* 31: 62-64
- Christmas DA, Ho SY, Yanagisawa E. 2001. Concha bullosa of a superior turbinate. *Ear Nose Throat J* 80: 692-694
- Braun H, Stamberger H. 2003. Pneumatization of turbinates. *Laryngoscope* 113: 668-672
- Alper F, Karasen RM, Kantarci M. 2004. A massive superior concha bullosa: case report and literature review. *Rhinology* 42: 38-40
- Bolger WE, Butzin CA, Parsons DS. 1991. Paranasal sinus bony anatomic variations and mucosal abnormalities: CT analysis for endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 101: 56-64
- Tonai A, Baba S. 1996. Anatomic variations of the bone in sinonasal CT. *Acta Otolaryngol Suppl* 525: 9-13
- Lothrop HA. 1903. IV. The Anatomy of the Inferior Ethmoidal Turbinate Bone with Particular Reference to Cell Formation; Surgical Importance of such Ethmoid Cells. *Ann Surg* 38: 233-255

- 12.Tonai A, Baba S. 1996. Anatomic variations of the bone in sinonasal CT. Acta Otolaryngol Suppl 525: 9-13
- 13.Lothrop HA. 1903. IV. The Anatomy of the Inferior Ethmoidal Turbinate Bone with Particular Reference to Cell Formation; Surgical Importance of such Ethmoid Cells. Ann Surg 38: 233-255
- 14.Zinreich SJ, Mattox DE, Kennedy DW, Chisholm HL, Diffley DM, Rosenbaum AE. 1988. Concha bullosa: CT evaluation. J Comput Assist Tomogr 12: 778-784
- 15.Blaugrund SM. 1989. Nasal obstruction. The nasal septum and concha bullosa. Otolaryngol Clin North Am 22: 291-306
- 16.Hatipoglu HG, Cetin MA, Yuksel E. 2005. Concha bullosa types: their relationship with sinusitis, ostiomeatal and frontal recess disease. Diagn Interv Radiol 11: 145-149
- 17.Anadolu Y, Akiner M, Aktürk T, Demireller A, Dursun G, Acar, A., Vural E. 1996. Paranasal sinüslerin kemik ve mukoza düzeyindeki anatomik varyasyonların endoskopik sinüs cerrahisi açısından bilgisayarlı tomografi ile analizi. Türk Otolaringoloji Arşivi 34: 329-333
- 18.Erkuş S. 1992. Paranasal sinüsler ve nazal osteitik anatomik varyasyonlar ve mukozal anomaliler. KBB Postası 1: 32-35
- 19.Earwaker J. 1993. Anatomic variants in sinonasal CT. Radiographics 13: 381-415
- 20.Laine FJ, Smoker WR. 1992. The ostiomeatal unit and endoscopic surgery: anatomy, variations, and imaging findings in inflammatory diseases. AJR Am J Roentgenol 159: 849-857
- 21.Güney A, Koşar U, Karakaş M, Aybers O. 1995. Kronik sinüzit ve anatomik varyasyonlar. 3
- 22.Ozcan KM, Selcuk A, Ozcan I, Akdogan O, Dere H. 2008. Anatomical variations of nasal turbinates. J Craniofac Surg 19: 1678-1682
- 23.Stallman JS, Lobo JN, Som PM. 2004. The incidence of concha bullosa and its relationship to nasal septal deviation and paranasal sinus disease. AJNR Am J Neuroradiol 25: 1613-1618
- 24.Dursun E, Bayiz U, Korkmaz H, Akmansu H, Uygur K. 1998. Follow-up results of 415 patients after endoscopic sinus surgery. Eur Arch Otorhinolaryngol 255:504-510
- 25.Dursun E, Korkmaz H, Bayiz U, Kilic R, Samim E. 2003. Concholith: an unusual case. Otolaryngol Head Neck Surg 128: 764-765
- 26.Erbek S, Erbek S, Dursun E. 2002. Konka bulloza nedenli orta konka baş ağrısı sendromu. Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi 10: 150-155
- 27.Göçer C, Akmansu H, Korkmaz H, Dursun E, Samim E, Özeri C. 2000. Endoskopik cerrahi yöntemle konka bullozanın tedavisi. Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi 8: 177-181
- 28.Biedlingmaier JF. 1993. Endoscopic sinus surgery with middle turbinate resection: results and complications. Ear Nose Throat J 72: 351-355
- 29.Morgenstein KM, Krieger MK. 1980. Experiences in middle turbinectomy. Laryngoscope 90: 1596-1603
- 30.Cannon CR. 1994. Endoscopic management of concha bullosa. Otolaryngol Head Neck Surg 110: 449-454
- 31.Bhatt N. 1997. Endoscopic Sinus Surgery. New Horizons. London: Singular Publishing Ltd

Sorumlu Yazar:Dr. Engin DURSUN  
S.B. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
3. KBB Kliniği, Ankara-TÜRKİYE  
Tel: 0 532 291 4207  
E-mail: engindursun@superonline.com

## Ovarian Rezerv Değerlendirmesinde Hormonal ve Ultrasonografik Belirteçlerin Prognostik Önemi

### Prognostic Value Of Hormonal And Ultrasound Markers Ovarian Reserve

Şadımın KIIYKAÇ ALTINBAŞ<sup>1</sup>, Gülay BEYDİLLİ<sup>1</sup>, Özlem KERİMOĞLU<sup>2</sup>, Orhan GELİŞEN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara-TÜRKİYE

<sup>2</sup> Selçuk Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Konya-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 17.05.2010

Kabul Tarihi: 14.12.2010

### Özet

**Amaç:** Gebeliği öngörmeye bazal hormon profili, antral follikül sayısı, inhibin-B düzeyinin farklı yaş gruplarında prognostik önemini belirlemek

**Materyal ve Metod:** Adetin 3. gününde serum FSH, E2, inhibin-B düzeyi tespiti amacıyla kan örneği alındı. Adetin 5-9. günleri arasında klomifen sitrat 100 mg verilmesi takiben 10. günde serum FSH, E2 düzeyleri değerlendirildi. Adetin 3. gününde transvajinal ultrasonografi ile antral follikül sayısı değerlendirildi ve aynı siklusda ovulasyon takibi yapıldı.

**Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması 29.1 idi ve 6 aylık izlem sürecinde 15 hastada (%25) klinik gebelik tespit edildi. Antral follikül sayısı 19-29 yaş grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi. İnhibin-B düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte 30-42 yaş hasta grubunda daha düşük saptandı. Gebelik saptanan tüm vakalarda antral follikül sayısı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

**Sonuç:** Artan yaşla birlikte azalan antral follikül sayısı over rezervinin belirlenmesinde etkin rol alabilir, antral follikül sayısı gebeliğin öngörülmesinde önemli bir parametredir.

**Anahtar Kelimeler:** Over rezervi; bazal hormon profili; antral follikül sayısı; inhibin-B; yaş

### Summary

**Aim:** To evaluate the prognostic value of basal hormone profile, antral follicle count and inhibin-B concentrations in different age groups for the prediction of pregnancy.

**Materyal and Method:** Blood samples for serum FSH, E2, inhibin-B were collected on the 3th day of the menstrual cycle. All women received 100 mg/day clomiphene citrate on 5 to 9 days and serum FSH, E2 concentrations were checked on the 10th day of the menstrual cycle. Antral follicles were counted with transvaginal USG on the 3 th day and ovulation was observed in the same cycle.

**Results:** The mean age of the patients was 29.1 years and pregnancy was detected in 15 patients (%25) in the 6 months follow-up time. Antral follicle count was statistically higher in 19-29 years old group. Inhibin-B was not statistically meaningful but, lower in 30-42 years old group. AFC was statistically higher whom pregnancy was detected.

**Conclusion:** With increasing age, diminished antral follicle count can take part in determining ovarian reserve effectively and antral follicle count is a valuable parameter in the prediction of pregnancy.

**Key words:** Ovarian reserve; basal hormone profile; antral follicle count; inhibin-B; age

## Giriş

Over rezervi, overlerde follükulogenez ve steroidogenez fonksiyonunu yerine getirecek follüküllerin sayısı ve kalitesiyle ilişkilidir ve kadının reproduktif potansiyelini gösteren, tedavi seçimini ve sonuçlarını direkt etkileyen önemli bir parametredir.

Ovarian rezervdeki azalma genellikle geç otuzlu yaşlarda ortaya çıkarken, bazı olgularda yirmili yaşlarda da ovarian rezervin azaldığı gözlenebilmektedir, sadece yaşın öngörü değeri düşüktür (1, 2). Over rezervini değerlendirmede kullanılan geleneksel parametreler bazal FSH (Follükül Stimulan Hormon) ve E2 (Estradiol) düzeyleri (3), klomifen sitrat testi (CCCT) (4), GnRH (Gonadotropin Releasing Hormon) analogu stimülasyon testi (5), ekzojen FSH testi (6) şeklindedir. Ancak mevcut testlerin hiçbirinin öngörü değeri yüzde yüz değildir (7). Over hacmi, erken follüküler faz antral follükül sayıları (8, 9, 10), bazal ve klomifen sitrat veya ekzojen FSH ile uyarılmış inhibin-B düzeyleri (11, 12, 13), bazal ve GnRH agonist veya gonadotropinlerle stimüle AMH (Antimüllerian Hormon) düzeyleri (14), inhibin-A (15, 16) bu listeye eklenebilir. Ayrıca ovarian stimülasyona yanıtı değerlendirmede ovarian stromal kan akımı etkinliğini araştıran çalışmalar da mevcuttur (17, 18). Yapılan tüm araştırma ve çalışmalar göz önüne alındığında, halen tüm dünyada over rezervini belirlemede kesin bir sonuca ulaşılamamıştır.

Bu çalışmada farklı yaş gruplarında gebeliği öngörmede hangi over rezerv testinin daha anlamlı olduğunun tespiti hedeflenmiştir.

## Materyal ve Metod

Çalışma Ocak 2006 ve Mayıs 2007 tarihleri arasında TCSSB Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfertilite Polikliniği'nde gerçekleştirildi. Çalışma protokolünün Eğitim Planlama Kurulu tarafından onaylanması ve hasta bilgilerine ve materyaline dayalı tıbbi araştırma izin ve onay başvurusunun Etik Kurul tarafından kabulü sonrasında İnfertilite Polikliniği'ne başvuran ve klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu planlanan olgular çalışma kriterlerine uygunlukları açısından değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; (1) 19–29 yaş (30 yaş altı) ve 30–42 yaş (30 yaş ve üstü) grubu içinde; (2) sistemik hastalık ya da hormonal fonksiyon bozukluğu öyküsü bulunmayan; (3) serum gonadotropin, tiroid, prolaktin ve adrenal hormon düzeyleri normal sınırlarda olan; (4) USG ile görülebilen bilateral over dokusu bulunan; (5) önceden gonadotropin tedavisi almamış olan; (6) hipofizer-hipotalamik makroadenom öyküsü bulunmayan; (7) hipergonadotropik hipogonadizm öyküsü olmayan; (8) ultrasonografik incelemede overlerde kist ya da kitle saptanmamış olan; (9) ovarian cerrahi öyküsü bulun-

mayan; (10) hasta eş spermiogram sonuçları normal sınırlarda (Kruger>%4, A+B>%50, sayı>20x106) olan kadınlardı. Çalışmaya dahil olan hastalardan adetini 3. gününde serum FSH, LH, E2, İnhibin-B, adetini 10. gününde uyarılmış FSH, LH, E2 düzeylerini belirlemek üzere kanları alındı. Anormal CCCT, siklus 3. ya da 10. gün FSH düzeyleri 10 mIU/mL ve üzeri değerler olarak değerlendirildi. Ayrıca tüm hastalarda CCCT, siklus 3. ve 10. gün FSH düzeyleri toplanarak hesaplandı. Adetini 3. gününde transvajinal USG ile antral follükül sayımı yapıldı. Hastalarda ultrasonografik değerlendirme sırasında, 18–20 mm çapa ulaşan en az bir follükül tespitinden 12 saat sonra 10.000 IU hCG (human chorionic gonadotropin) (Profasi-HP Ampul®, Serono İlaç Pazarlama ve Tic.A. Ş. İçerenköy, İstanbul) intramuskuler olarak yapıldı. hCG uygulamasından 24–36 saat sonra intrauterin inseminasyon (IUI) yapıldı, IUI yapılmayan çiftlere ilişki zamanlaması hakkında bilgi verildi.

Human chorionic gonadotropin gününden 16 gün sonra adet görmemiş tüm olgularda serum  $\beta$ hCG düzeyi ölçüldü. Pozitif değer saptanan olgularda intrauterin gebelik doğrulaması için transvajinal USG yapıldı, klinik gebelik tespit edilen olgular antenatal takip için erken gebelik servisine yönlendirildi. Negatif değer saptanan olgular not edilerek, 6 aylık süreçte oluşan gebelikler kayıt altına alındı.

### Hormonal Değerlendirmeler

Adet siklusunun 3., 10. günlerinde sabah 09.00-10.00 saatleri arasında serum örnekleri alındı. Serum FSH, LH, E2 ölçümleri chemiluminescent yöntemi (Roche, Modular E-170) ile, İnhibin-B ölçümleri DSL-10-84100i ACTIVE® kiti (Diagnostic Systems Laboratories Inc., USA) kullanılarak ELISA yöntemiyle gerçekleştirildi.

### Ultrasonografik Değerlendirme

Tüm transvajinal ultrasonografik görüntülemeler sirkadyan değişim etkilerini en aza indirmek amacıyla sabah 10.00–12.00 saatleri arasında aynı araştırmacı tarafından (Ş.K.A.), litotomi pozisyonunda, mesane boşaltımı sonrasında, 6.5 MHz'lik vajinal prob kullanılarak (Aloka, Model SSD-5500; Aloka, Tokyo, Japonya) gerçekleştirildi. Çapı <10 mm antral follüküller overin lateral kenarından başlanarak, mediale doğru sayılarak kaydedildi. Ovarian cevap oluşum süresi, ultrasonografik değerlendirme sırasında, 18–20 mm çapa ulaşan en az bir follükül tespit edildiği gün dikkate alınarak hesaplandı.

### İstatistiksel Analiz

Tüm veriler SPSS 15.0 programı kullanılarak değerlendirildi. İki gruplu karşılaştırmalarda verilerin normal dağılım göstermemesinden dolayı Mann-Whitney U testi, değişkenler arasında ilişki testi olarak Spearmann sıra korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık seviyesi olarak 0,05 kullanıldı, p<0,05 olması durumunda anlamlı farklılığın ve ilişkinin olduğu belirtildi.

## Bulgular

Çalışmaya yaşları 19 ile 42 arasında değişen 60 hasta dahil edildi. Tüm olgular over rezervini gösteren parametreler açısından değerlendirildi. Bulgular Tablo 1'de sunuldu.

Ovarian cevap oluşum süresi 9 ile 24 gün arasında idi. Verilen tedavi sonrası 5 hastada (%8.3), 13–24 günlük izlem süresinde hiç follükül oluşmadığı görüldü. Bu hastalar 100 mg/gün şeklinde verilen CC'e yanıtız olgular olarak değerlendirilerek bir sonraki tedavi siklusunda doz artımı ile

**Tablo 1.** Tüm olgularda over rezerv belirteçlerinin değerlendirilmesi

	Ortanca	Min.	Maks.
Yaş	29.5 ± 5.7	19.0	42.0
BMI (kg/m2)	25.8 ± 3.9	16.8	35.5
D3 FSH (mIU/mL)	6.1 ± 2.6	2.4	18.5
D10 FSH (mIU/mL)	7.6 ± 2.3	3.7	16.1
D3 + D10 FSH (mIU/mL)	13.6 ± 4.2	8.7	34.5
D3 E2 (pg/mL)	37.6 ± 77.3	11.3	484.9
D10 E2 (pg/mL)	329.2 ± 339.0	24.6	1837.2
D3 İnhibin B (pg/mL)	59.2 ± 56.8	4.5	192.1
Antral follükül sayısı	10.5 ± 3.7	2.0	19.0
Ovarian cevap süre (gün)	13.0 ± 3.33	9.0	24.0

**Tablo 3.** 30 yaş altı hasta grubunda gebelik oluşumlarına göre over rezerv belirteçlerinin değerlendirilmesi

	19–29 yaş (n=30)		p
	Gebelik (+) (n=6)	Gebelik (-) (n=24)	
D3 FSH (mIU/mL)	6.0±1.7 (3.1–7.9)	6.5±1.9 (2.4–9.8)	0.697**
D10 FSH (mIU/mL)	7.3±2.3 (5.6–11.0)	7.6±1.7 (3.7–10.4)	0.51**
D3 + D10 FSH (mIU/mL)	13.3±3.5 (8.7–18.9)	14.2±2.8 (8.7–19.0)	0.437**
D3 E2 (pg/mL)	46.6±24.3 (21.6–90.4)	63.6±62.3 (23.4–254.4)	0.978**
D10 E2 (pg/mL)	441.8±270.2 (99.2–700.7)	314.6±193.7 (24.6–778.2)	0.407**
D3 İnhibin B (pg/mL)	46.4±28.8 (18.0–98.1)	79.3±56.2 (4.5–178.2)	0.178**
Antral follükül sayısı	13.2±3.3 (7–16)	11±3.8 (2–19)	0.101**
Ovarian cevap süre (gün)	13.7±1.8 (11–15)	12.4±4.6 (0–19)	0.583**
BMI (kg/m2)	26.6±3.8 (22.3–31.6)	26.4±4.1 (16.8–35.5)	0.938**
Oluşan follükül sayısı	2±1.1 (1–4)	1.4±0.8 (0-3)	0.146**

## Tartışma

Over rezervi bir kadının reproduktif potansiyelini gösteren, follükül sayısı ve oosit kalitesiyle yakından ilişkili önemli bir parametredir.

Over rezervinin saptanmasına yönelik hormonal ve USG parametrelerini içine alan pek çok metod ileri sürülmüş-

izlemleri planlandı. Klinik gebelik 15 olguda (%25) saptandı. Yaş gruplarının over rezerv belirteçleri yönünden değerlendirilmesi Tablo 2'de sunuldu.

Olgular gebelik oluşumları açısından değerlendirildiğinde, 30 yaş altı hasta grubunda %20 oranında (n=6) klinik gebelik elde edilirken, 30 yaş üstü hasta grubunda bu oran %30 (n=9) olarak tespit edildi (Tablo3–4).

Tüm vakalar yaş ayrımı yapılmaksızın gebelik saptanan ve gebelik saptanmayan olgular olarak 2 grupta toplanarak, over rezerv belirteçleri yönünden değerlendirildi (Tablo 5).

**Tablo 2.** Tüm olgularda over rezerv belirteçlerinin değerlendirilmesi

	19–29 yaş (n=30)	30–42 yaş (n=30)	p
D3 FSH (mIU/mL)	6.4±1.8	7.0±3.2	0.935**
D10 FSH (mIU/mL)	7.6± 1.8	7.9±2.7	0.935**
D3 + D10 FSH (mIU/mL)	14.0±2.9	15.0±5.2	0.807**
D3 E2 (pg/mL)	60.2±56.8	73.8±93.9	0.859**
D10 E2 (pg/mL)	340.1±212.2	472.4±423.9	0.478**
D3 İnhibin B (pg/mL)	72.7±53.2	71.6±61.2	0.695**
Antral follükül sayısı	11.4±3.7	9.1±3.7	0.011*
Ovarian cevap süre (gün)	12.7±4.2	13.4±3.2	0.905**

\*p<0,05, \*\*p<0,05

tür. Yaş (1,2,19,20), erken follüküler faz serum FSH ve E2 düzeyleri (2,3,21–25), CCCT (4,26–29), serum inhibin-B (11,12), antral follükül sayısı (30–33) sunulan metodlar arasındadır. Yaş ile siklus 3.günü bakılan bazal FSH konsantrasyonları ve CCCT değerlendirmeleri ovarian rezerv belirteçleri olarak kullanılmıştır, fakat tüm bu testler ovarian rezervin indirekt ölçümleridir ve kendilerine özgü li-

**Tablo 4.** 30 yaş üstü hasta grubunda gebelik oluşumlarına göre over rezerv belirteçlerinin değerlendirilmesi

30-42 yaş (n=30)			
	Gebelik (+) (n=9)	Gebelik (-) (n=21)	p
D <sub>3</sub> FSH (mIU/mL)	6.7±1.8 (4.0-10.2)	7.2±3.7 (3.5-18.5)	0.839**
D <sub>10</sub> FSH (mIU/mL)	7.0±2.1 (4.3-9.8)	8.3±2.9 (4.4-16.1)	0.282**
D <sub>3</sub> + D <sub>10</sub> FSH (mIU/mL)	13.8±3.3 (10.5-18.3)	15.5±5.8 (10.0-34.5)	0.248**
D <sub>3</sub> E2 (pg/mL)	48.4±26.5 (26.0-111.7)	84.6±110.0 (11.3-484.9)	0.839**
D <sub>10</sub> E2 (pg/mL)	513.4±566.2 (79.6-1837.2)	454.8±362.3 (64.1-1595.5)	0.512**
D <sub>3</sub> İnhibin B (pg/mL)	64.5±55.7 (12.0-164.0)	74.7±64.5 (8.0-192.1)	0.342**
Antral follikül sayısı	11±3.8 (4-15)	8.2±3.0 (3-13)	0.927**
Ovarian cevap süre (gün)	13.0±2.4 (10-17)	13.5±3.5 (9-20)	0.829**
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.5±3.6 (23.5-32.1)	26.4±4.0 (19.1-35.1)	0.512**
Oluşan follikül sayısı	1.8±1.1 (1-4)	1.5±0.9 (0-3)	0.874**

\*p<0.05, \*\*p>0.05

**Tablo 5.** Gebelik saptanan ve gebelik saptanmayan olgularda over rezerv belirteçlerinin değerlendirilmesi

	Gebelik (+) (n=15)	Gebelik (-) (n=45)	p
D <sub>3</sub> FSH (mIU/mL)	6.5±1.7 (3.1-10.2)	6.8±2.9 (2.4-18.5)	0.765**
D <sub>10</sub> FSH (mIU/mL)	7.1±2.1 (4.3-11.0)	8.0±2.3 (3.7-16.1)	0.242**
D <sub>3</sub> + D <sub>10</sub> FSH (mIU/mL)	13.6±3.2 (8.7-18.9)	14.8±4.5 (8.7-34.5)	0.413**
D <sub>3</sub> E2 (pg/mL)	47.7±24.7 (21.6-111.7)	73.4±87.4 (11.3-484.9)	0.939**
D <sub>3</sub> İnhibin B (pg/mL)	57.2±46.4 (12.0-164.0)	77.1±59.6 (4.5-192.1)	0.408**
Antral follikül sayısı	11.9±3.6 (4-16)	9.7±3.7 (2-19)	0.029*
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.6±3.5 (22.3-32.1)	26.4±4.0 (16.8-35.5)	0.871**

mitasyonları bulunmaktadır. Granüloza hücrelerinin direkt ürünü olan ve gelişmekte olan folliküllerin sayısını yansıtan inhibin-B konsantrasyonları ovarian rezervin direkt biyokimyasal belirteci olarak sunulmuştur (13), ancak hormonal ölçümlerdeki standartizasyon güçlükleri, inhibin-B'nin ovarian rezerv testi olarak yaygın kullanımını engellemiştir.

Yapılan demografik çalışmalar, fertilitenin erken 20'li yaşlarda yüksek olduğunu, 30'lu yaşlarla beraber azalmaya başladığını göstermektedir. Reprodüktif yaşlanma süreci kronolojik yaşlanmayla ilişkilidir, ancak kronolojik yaşlanma, over rezervini ve ovarian cevabı göstermede tek başına sınırlı değere sahiptir. Bu çalışmada farklı yaş gruplarında gebeliği öngörmeye bazal hormon profili, antral follikül sayısı, inhibin-B düzeyinin prognostik öneminin belirlenmesi hedeflenmiştir. Bazal FSH'nin, yetersiz ovarian fonksiyonu ve infertilite tedavisine cevapta azalmış başarı oranlarını öngörmeye yaşa oranla iyi bir belirleyici olduğu gösterilmiştir (34,35). FSH konsantrasyonunun ovarian rezervin indirekt göstergesi olduğu bilinmektedir (5). Düşük bazal FSH konsantrasyonlu hastaların ovulasyon in-

düksiyonuna iyi yanıt verdiği, oluşan matür oosit sayısına bakılarak gösterilmiştir (36). Erken folliküler faz serum FSH konsantrasyonu ovarian fonksiyonların azalmasıyla birlikte yükselir.

CCCT'nin ovarian rezervi belirlemede, siklus 3. gün bakılan FSH değerlerinden daha iyi olduğu belirtilmişse de, ovarian rezervin indirekt ölçümü olduğu bilinmektedir (34). Hendriks ve ark. 63 olguluk serilerinde, ilk CCCT'in IVF'de (invitro fertilizasyon) kötü cevaplı hastaları belirlemede iyi bir güce sahip olduğu ancak bazal FSH ile antral follikül sayısı kombinasyonundan daha iyi olduğuna dair kesinlik bulunmadığı belirtilmiştir (37). Bazal FSH'nin esas sınırlaması, azalmış ovarian rezervli hastalarda düzeylerinin sikluslar arası geniş değişkenlik gösterilmesinden kaynaklanmaktadır (34). Bu durum da gebelik sonuçları ile bağlantılıdır. Bu çalışmada gerek 30 yaş altı hasta grubunda, gerekse 30 yaş üstü hasta grubunda olsun istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edilmemiş olsa da, gebelik oluşan olgularda bazal FSH ve CCCT değerleri daha düşük olarak tespit edildi.

Anormal CCCT değerleri yaştan bağımsız olarak ART sikluslarında kötü prognozla ilişkilendirilmektedir (35,36). Literatürdeki yayınlar dikkate alınarak anormal CCCT, siklus 3. ya da 10. gün FSH düzeyinin 10 mIU/ml üzerinde olması şeklinde analiz edildiğinde, bazal FSH düzeyinin 10 mIU/ml  $\geq$  olma oranı %6.7 iken, CCCT sonrasında 10. gün FSH'nin 10 mIU/ml  $\geq$  olma oranı %15'e çıktığı tespit edildi. Bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, hastaların değerlendirme sürecinde FSH ve CCCT düzeylerinin görülmesi gerekliliği açısından dikkat çekicidir.

ART programlarında ovarian stimülasyon ve gebelik oranlarıyla siklus 3. gün E2 ilişkisini değerlendiren çalışmalar mevcuttur (24,25). Siklus 3. gün yükselmiş E2 düzeylerinin azalmış gebelik oranları, siklus iptali (24) ve azalmış oosit sayısı ile birlikte olduğu (25) bildirilmiştir. Bir çalışmada antral follikül sayısı ve yaş faktörlerine, bazal FSH ve inhibin-B düzeylerinin eklenmesinin zayıf cevap tahmininde anlamlı artış meydana getirdiği, ancak bazal E2 düzeyi ile ovarian hacim parametrelerinin bu tahmini etkilemediği bildirilmiştir (38).

Total follikül sayısının yaşla beraber azaldığı bilinmektedir. Bu çalışmada 30 yaş altı gruptaki toplam antral follikül sayısı, 30 yaş ve üzerindekiyle göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi, ayrıca gebelik saptanan vakalarda antral follikül sayısı, gebelik saptanmayanlara göre anlamlı yüksek bulundu. Küçük antral follikül sayısındaki azalma, antral folliküle değişim gösteren primordial follikül havuzundaki azalmayla ilişkilidir ve ovarian stimülasyona azalmış cevapla bağlantılıdır. Reuss ve ark. (30), Scheffer ve ark. (31) transvajinal USG ile follikül sayılarında yaşla birlikte azalmaları bildirmişler, Tomas ve ark. (32) ve Chang ve ark. (33) antral follikül sayısının, gonadotropin stimülasyonuna başlamadan önce ovarian cevabı değerlendirmede uygulanması kolay, non-invaziv bir teknik olduğunu bildirmişlerdir. Antral follikül sayısı ile ilgili 11 çalışma ve bazal FSH ölçümü ile ilgili 32 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde, antral follikül sayısının bazal FSH'ya göre zayıf ovarian cevabı belirlemede ilk başvuru kaynağı olarak gösterilmiştir (10).

Total follikül sayısındaki azalma 38 yaşından sonra hız kazanmaktadır (39). Over biyopsilerinde folliküler yoğunluğun incelendiği bir çalışmada, yaşla folliküler yoğunluğun azaldığı bildirilmiştir (8). Yaş ile antral follikül sayısı arasında her yıl için %3.8'lik veya 0.35 follikülün kaybı şeklinde lineer bir düşme bildirilmiştir (40). Bu çalışmalara benzer olarak bizim çalışmamızda da yaşla toplam antral follikül sayısında istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir.

İnhibin-B ölçümlerinin ovarian rezerv testi olarak kullanılmasına yönelik farklı sonuçlar içeren çalışmalar bulun-

maktadır. Bizim çalışmamızda, iki yaş grubu arasında siklus 3. günü bakılan bazal inhibin-B düzeyi açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi, anlamlı olmamakla birlikte, 30 yaş ve üstü hasta grubunda 30 yaş altı grubuna göre daha düşük değerler saptandı. Yaş ilerledikçe follikül havuzundaki azalmaya bağlı, inhibinlerin azaldığı ve bu azalmanın 30'lu yaşlarda başlayıp, 40'lı yaşlarda hızlandığı bilinmektedir (41,42). İnhibinlerin laboratuvar ölçümlerinde karşılaşılan zorluklar ve ölçümde standartizasyon bulunmaması testin güvenilirlik ve kullanılabilirliğini etkilemektedir. Bazal ve klomifen sitrat ile indüklenmiş FSH, E2, inhibin-B düzeyleri ile ortalama ovarian hacim ve antral follikül sayısının kombine edildiği bir seride, anormal CCCT değerine sahip hastaların bazal ve indüklenmiş inhibin-B konsantrasyonlarının, normal CCCT değerine sahip olanlara göre daha düşük olduğu vurgulanmıştır (43). Siklus 3. günü yüksek FSH'ya sahip hastalarda, dimerik inhibin sekresyonu sınırlı granüloza hücreleri bulunmuş ve düşük ovarian rezervli hastalarda 3. gün FSH konsantrasyonu normal bulunmasına karşın, düşük serum inhibin-B konsantrasyonları saptanmıştır (44). İnhibin ölçümleri için halen tüm dünyada uluslararası bir standartizasyon bulunmamaktadır ve laboratuvarlar arası sonuçların karşılaştırılması sorun oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda gruplar arası anlamlı farkın tespit edilememiş olmasının ileri yaş (35 yaş>) hasta popülasyonunun sayıca azlığı ve inhibinlerdeki ölçüm problemlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Yapılan farklı çalışmalar ışığında, over rezerv testi olarak nitelendirilebilecek kesin bir parametre henüz saptanmamıştır. Ancak ilerleyen yaş ile birlikte azalan antral follikül sayısı, bazal hormon profili ile birlikte hastanın özellikleri de dikkate alınarak her hasta bireysel olarak değerlendirildiğinde, over rezervinin öngörülebilmesi açısından tatmin edici sonuçlara ulaşmada rehber olacaktır.

## Kaynaklar

- 1.Olivennes F, Fanchin R, de Ziegler D, Frydman R. 'Poor Responders' Screening and Treatment Possibilities. J Assist Reprod Genet 1993; 10:115-117
- 2.Toner JP, Philput CB, Jones GS, Muasher SJ. Basal follicle-stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. Fertil Steril 1991;55:784-791.
- 3.Muasher SJ, Oehninger S, Simonetti S, et al. The value of basal and/or stimulated serum gonadotropin levels in prediction of stimulation response and in vitro fertilization outcome. Fertil Steril 1998;50: 298-307.
- 4.Navot D, Rosenwaks Z, Margoloth EJ. Prognostic assessment of female fecundity. Lancet 1987;2:645-647.
- 5.Winslow KL, Toner JP, Brzyski RG, Oehninger SC, Acosta AA, Muasher SJ. The gonadotropin-releasing agonist stimulation test-a sensi-



- ve predictor of performance in the flare-up in vitro fertilization cycle. *Fertil Steril* 1991;56:711-717.
6. Fanchin R, de Ziegler D, Olivennes F, Taieb J, Dzik A, Frydman R. Exogenous follicle stimulating hormone ovarian reserve test (EFORT): a simple and reliable screening test for detecting 'poor responders' in in vitro fertilization. *Hum Reprod* 1994;9:1607-1611.
7. Wallach EE. Pitfalls in evaluating ovarian reserve. *Fertil Steril* 1995; 63:12-14.
8. Lass A, Silye R, Abrams D-C, et al. Follicular density in ovarian biopsy of infertile women: a novel method to assess ovarian reserve. *Hum Reprod* 1997;12:1028-1031.
9. Durmusoglu F, Elter K, Yoruk P, Erenus M. Combining cycle day 7 follicle count with the basal antral follicle count improves the prediction of ovarian response. *Fertil Steril* 2004;81:1073-1078.
10. Hendriks DJ, Mol BWJ, Bancsi LF, te Velde ER, Broekmans FJM. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level. *Fertil Steril* 2005;83:291-301.
11. Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Hogan JW, Gardiner AC, Blazar AS, Berk CA. Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril* 1997;67:110-114.
12. Corson SL, Gutmann J, Batzer FR, Wallace H, Klein N, Soules MR. Inhibin-B as a test of ovarian reserve for infertile women. *Hum Reprod* 1999;14:2818-2821.
13. Hofmann GE, Danforth DR, Seifer DB. Inhibin-B: the physiologic basis of the clomiphene citrate challenge test for ovarian reserve screening. *Fertil Steril* 1998;69:474-477.
14. Van Rooij IA, Broekmans FJ, te Velde ER, et al. Serum anti-Mullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod* 2002;17:3065-3071.
15. Hall JE, Welt CK, Cramer DW. Inhibin-A and inhibin-B reflect ovarian function in assisted reproduction but are less useful at predicting outcome. *Hum Reprod* 1999;14:409-415.
16. Danforth DR, Arbogast LK, Mroueh J, et al. Dimeric inhibin: a direct marker of ovarian aging. *Fertil Steril* 1998;70:119-123.
17. Ng EH, Tang OS, Chan CCW, Chung Ho P. Ovarian stromal blood flow in the prediction of ovarian response during in vitro fertilization treatment. *Hum Reprod* 2005; 20:3147-3151.
18. Zaidi J, Barber J, Kyei-Mensah A, Bekir J, Campbell S, Tan SL. Relationship of stromal blood flow at the baseline ultrasound scan to subsequent follicular response in an in vitro fertilization program. *Am J Obstet Gynecol* 1996;88:779-784.
19. Ng EHY, Yeung WSB, Fong DYT, Ho PC. Effects of age on hormonal and ultrasound markers of ovarian reserve in Chinese women with proven fertility. *Hum Reprod* 2003;18:2169-2174.
20. MacNaughton J, Banah M, McCloud JH, Burger H. Age related changes in follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, oestradiol and immunoreactive inhibin in women of reproductive age. *Clinical Endocrinology* 1992;36:339-345.
21. Sharara FI, Scott RT, Seifer DB. The detection of diminished ovarian reserve in infertile women. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:804-812.
22. Scott RT, Toner JP, Muasher J, Oehninger J, Robinson S, Rosenwaks Z. Follicle stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1989;51:651-654.
23. Buyalos RP, Daneshmand S, Brezechffa PR. Basal estradiol and follicle-stimulating hormone predict fecundity in women of advanced reproductive age undergoing ovulation induction therapy. *Fertil Steril* 1997;68:272-277.
24. Smotrich DB, Widra EA, Gindoff PR, Levy MJ, Hall JL, Stillman RJ. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1995;64:1136-1140.
25. Licciardi FL, Liu HC, Rosenwaks Z. Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1995;64:991.
26. Srouji SS, Missmer SA, Racowsky C, Hornstein MD. The prognostic value of day 10 progesterone in the clomiphene citrate challenge test. *Fertil Steril* 2005;84:288.
27. Yanushpolsky EH, Hurwitz S, Tikh E, Racowsky C. Predictive usefulness of cycle day 10 follicle-stimulating hormone level in a clomiphene citrate challenge test for in vitro fertilization outcome in women younger than 40 years of age. *Fertil Steril* 2003;80:111-115.
28. Jain T, Soules MR, Collins JA. Comparison of basal follicle-stimulating hormone versus the clomiphene citrate challenge test for ovarian reserve screening. *Fertil Steril* 2004;82:180-185.
29. Gulekli B, Bulbul Y, Onvural A, ve ark. Accuracy of ovarian reserve tests. *Hum Reprod* 1999;14:2822-2826.
30. Reuss ML, Kline J, Santos R, Levin B, Timor-Tritsch I. Age and the ovarian follicle pool assessed with transvaginal ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:624-627.
31. Scheffer GJ, Broekmans FJ, Dorland M, Habbema JD, Looman CW, te Velde ER. Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility. *Fertil Steril* 1999;72:845-851.
32. Tomás C, Nuojua-Huttunen S, Martikainen H. Pretreatment transvaginal ultrasound examination predicts ovarian responsiveness to gonadotrophins in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1997;12:220-223.
33. Chang MY, Chiang CH, Hsieh TT, Soong YK, Hsu KH. Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 1998;69:505-510.
34. Scott Jr RT, Hofmann GE. Prognostic assesment of ovarian reserve. *Fertil Steril* 1995;63:1-11.
35. Scott RT, Toner JP, Muasher J, Oehninger J, Robinson S, Rosenwaks Z. Follicle stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1989;51:651-654.
36. Bukman A, Heineman MJ. Ovarian reserve testing and the use of prognostic models in patients with subfertility. *Hum Reprod Update* 2001;7:581-590.
37. Hendriks DJ, Broekmans FJ, Bancsi LF, de Jong FH, Looman CW, Te Velde ER. Repeated clomiphene citrate challenge testing in the prediction of outcome in IVF: a comparison with basal markers for ovarian reserve. *Hum Reprod* 2005;20:163-169.
38. Bancsi LFJMM, Broekmans FJM, Eijkemans MJC, de Jong FH, Habbema JDF, te Velde ER. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil and Steril* 2002;77:328-336.
39. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod* 1992;7:1342-1346.
40. Ng EHY, Yeung WSB, Fong DYT, Ho PC. Effects of age on hormonal and ultrasound markers of ovarian reserve in Chinese women with proven fertility. *Hum Reprod* 2003;18:2169-2174.
41. Lockwood G. The diagnostic value of inhibin in infertility evaluation. *Seminars In Reprod Medicine* 2004;22:195-208.
42. Klein NA, Illingworth PJ, Groome NP, McNeilly AS, Bataglia DE, Soules MR. Decreased inhibin B secretion is associated with the monotropic FSH rise in older, ovulatory women: a study of serum and follicular fluid levels of dimeric inhibin A and B in spontaneous menstrual cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2742-2745.
43. Erdem M, Erdem A, GURSOY R, BİBEROĞLU K. Comparison of basal and clomiphene citrate induced FSH and inhibin-B, ovarian volume and antral follicle counts as ovarian reserve tests and predictors of poor ovarian response in IVF. *J Asist Reprod Genet.* 2004;21:37-45.
44. Seifer DB, Scott RT Jr, Bergh PA, et al. Women with declining ovarian reserve may demonstrate a decrease in day 3 serum inhibin B before a rise in day 3 follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril* 1999;72:63-65.

Sorumlu Yazar: Dr. Şadımın KIYKAÇ ALTINBAŞ  
Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, ANKARA-TÜRKİYE  
Tel: 0 (312) 418 40 77  
E-mail: sadimanaltin@gmail.com..

## Katamenial Epilepsi

### Catamenial Epilepsy

Aysel MİLANLIOĞLU

Bitlis Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Bitlis- TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 12.10.2010

Kabul Tarihi: 14.12.2010

### Özet

Katamenial epilepsi, epilepsili bayanlarda menstrual siklus fazlarında nöbet artışı ile karakterize olan bir durum olarak tanımlanır. Klinik çalışmalar, kriterlere dayanarak epilepsili bayanların %31-60'ının katamenial epilepsiden etkilendiğini doğrulamaktadır. Kısa süre önce yapılan incelemeler, ovulatuvar sikluslarda perimenstrual ve perioovulatuvar; anovulatuvar sikluslarda ise luteal faz olmak üzere katamenial epilepsinin 3 ayrı tipinin olduğunu ortaya koymuştur. Prokonvülzan olan östrojen ve antikonvülzan olan progesteron hormon seviyelerinin siklik değişimi; katamenial epilepsi gelişiminde rol oynamaktadır. Ayrıca menstrual sikluslardaki anti epileptik ilaçların konsantrasyonlarındaki değişikliklerde katamenial nöbet duyarlılığındaki artışla ilişkili olabilmektedir. Bugüne kadar katamenial epilepsi tedavisi için çeşitli yaklaşımlar ortaya konulmuştur. Fakat konvansiyonel anti epileptik ilaçlar ile başarılı bir şekilde tedavi edilemediğinden bugün için katamenial epilepsi tedavisinde kullanılan spesifik bir ilaç bulunmamaktadır. Eğer nöbetler, oluşları nedeni ile hormonal duyarlılık gösteriyorlar ise hormonal tedaviye de iyi yanıt göstermektedirler. Son olarak, siklik doğal progesteron, depo medroksiprogesteron ve gonadotropin-releasing hormon analoglarının kullanıldığı; başarılı bazı açık uçlu çalışmalarda rapor edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Epilepsi; nörosteroid; menstrual siklus; katamenial nöbet.

### Abstract

*The term catamenial epilepsy is used to describe the cyclical occurrence of seizure exacerbations during phases of menstrual cycle in women with epilepsy. Based on these criteria, clinical studies indicate that catamenial epilepsy affects 31-60% of the women with epilepsy. Recent investigations have demonstrated the existence of three patterns of catamenial seizure exacerbation: perimenstrual and perioovulatory in ovulatory cycle and luteal phase in anovulatory cycle. Cyclical changes in the circulating levels of estrogens (proconvulsant) and progesterone (anticonvulsant) play a role in the development of catamenial epilepsy. Also, variations in concentrations of antiepileptic drugs across the menstrual cycle may contribute to increased seizure susceptibility. To date, a variety of approaches have been proposed for the treatment of catamenial epilepsy. However, there is no specific drug available today for catamenial epilepsy, which has not been successfully treated with conventional antiepileptic drugs. If seizures show hormonal sensitivity in their occurrence, they may also respond to hormonal treatment. Finally, successful open label trials using cyclic natural progesterone, depomedroxyprogesterone and gonadotropin-releasing hormone analogues have been reported.*

**Key Words:** Epilepsy; neurosteroid; menstrual cycle; catamenial seizure.

### Özet

Epilepsi, beklenmedik nöbetlerin varlığı ile karakterize olan sık görülen kronik nörolojik hastalıktır. Katamenial epilepsi ise epilepsinin bir formudur. Katamenial epilepsi Yunanca aylık anlamındaki "katamenios" kelimesinden türetilmiştir. Katamenial epilepsi, menstrual siklus sırasında ortaya çıkan epileptik nöbet kümelenmeleri ile karakterize olup; epilepsili bayanların %10-70'ini etkilemektedir (1, 2).

### Tanım

Katamenial epilepsi çoğunlukla mens dönemi veya menstrual siklusun diğer fazlarında periyodik olarak ortaya çıkan nöbetlerin varlığı veya nöbet artışı olarak tanımlanır (3).

Duncan ve ark. epileptik nöbetlerin en az %75'inin menstruasyondan önceki dört günden başlamak üzere on günlük menstrual siklus periyodunda görülmesi kriterine dayanarak bu tanıyı ortaya koymuşlardır (4).

Herzog ve ark. ise katamenial epilepsiyi; normal ovulatuvar sikluslu hastalarda perioovulatuvar veya perimenstrual dönemde, anovulatuvar sikluslu hastalarda ise luteal fazda nöbetlerin ortalama nöbet sayısından daha fazla artış göstermesi olarak tanımlamışlardır (5).

Son yıllardaki çalışmalar, reproduktif dönemdeki epilepsili bayanların %31-60'ının katamenial epilepsiden etkilendiğini doğrulamaktadır. Bu durum her üç epilepsili bayanın en az bir tanesinin katamenial nöbet artışına sahip olduğunu göstermektedir (6, 7).

Yapılan çalışmalar ile katamenial epilepsi 3 grup altında incelenmektedir:

- Perimenstrual (normal ovulatuvar siklusa sahip olanlarda menstrual fazın -3 ve +3 günlerinde ortalama günlük nöbet sıklığından daha fazla nöbet varlığı ile karakterizedir)
- Perioovulatuvar (normal ovulatuvar siklusa sahip olanlarda ovulatuvar fazın +10 ve -13 günlerinde ortalama günlük nöbet sıklığından daha fazla nöbet varlığı ile karakterizedir)
- Yetersiz luteal faz (yetersiz luteal fazlı sikluslara sahip olanlarda midfoliküler faza göre ovulatuvar, luteal ve menstrual fazda nöbet sıklığı artışı ile karakterize olup; bu nöbet artışı bir siklusun 9. gününden diğer siklusun 2. gününe kadar uzayabilir)

En sık görülen tipi ise perimenstrual tipidir. Katamenial epilepsi, her türlü epilepsi sendromuyla ilişkili olsa da jeneralize epilepsiye göre özellikle temporal lob epilepsisi olmak üzere fokal epilepsili bayanlar arasında daha sık görülmektedir. Her türlü antiepileptik tedaviye rağmen siklik nöbet artışlarının devam etmesi nedeni ile inatçı veya farmakoresistant epilepsi formu olarak nitelendirilmektedir (8).

### Reproduktif Statü ve Katamenial Nöbetler

Gonadal hormonların nöbet yatkinlığına etkilerinin araştırıldığı çalışmalar kompleks olup; bayanlardaki nöbet aktivitesi reproduktif statüye göre değişmektedir (puberte, gebelik ve postmenopoz).

Epilepsili olgularda, prepubertal döneme göre puberte döneminde jeneralize tonik klonik nöbet sıklığının artışı bu durumu desteklemektedir. Katamenial nöbetler bayanlarda puberte ile başlamaktadır. Puberte ile artış gösteren steroid hormonları, menstrual siklusların başlamasına ve epileptik nöbet duyarlılığında değişikliğe sebep olmaktadır. Gebelik durumu da epileptik nöbet sıklığı ve ilaç metabolizmasında çeşitli etkilere sahiptir (9). Bugün, epilepsi ve menopoz arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalar yeterli değildir. Ancak perimenopoz ve menopoz dönemlerindeki doğal steroid hormonlarındaki azalmanın epilepsili bayanlarda nöbet sıklığı ve şiddetinde çeşitli değişikliklere neden olduğu bilinmektedir.

Klinik çalışmalar, bazı epilepsili hastalarda menopozla nöbetlerin azaldığını, bazılarının değişmediğini, %30'unun ise nöbetlerinde artış olduğunu gösterse de bu bulguyla ilgili henüz fikir birliği yoktur. Katamenial epilepsisi olan bayanlarda menopozal dönemde hormon replasmanı tedavisinin kullanılmasının nöbet sıklığında anlamlı derecede artışa neden olduğu ise kesin olarak bilinmektedir (10, 11).

### Patofizyoloji

Katamenial epilepsi ile ilgili raporlar 1881 yılından beri bilinmesine rağmen patofizyolojideki moleküler mekanizmalar halen tam olarak bilinmemektedir.

Steroid hormonları, nöronal eksitabilitenin ve beyin fonksiyonlarının nöroendokrin kontrolünde rol oynamaktadır. Bugün, östrojen ve progesteron gibi ovaryan hormonların siklik değişikliklerinin katamenial epilepsi patogeneğinde önemli olduğu görüşüne inanılmaktadır.

Nöbet duyarlılığındaki östrojen hormonunun rolü oldukça kompleksdir. Genel olarak östrojen, hayvan ve insanlarda prokonvülzan ve epileptojenik özelliklere sahiptir. Biyolojik olarak östrojenin, östron (E1), östradiol (E2) ve östriol (E3) olmak üzere 3 aktif formu vardır.

E2, direkt olarak nöronal membranda eksitator etki göstererek; N metil-D-aspartat (NMDA) aracılı glutamat reseptör aktivitesini artırmaktadır. Genomik bağımlı mekanizmalarla da sitozolik nöronal östrojen reseptör aracılığıyla nöronal eksitabiliteyi etkilemektedir (12).

E2, hipokampus ve hipokampal CA1 piramidal nöronların bulunduğu çeşitli beyin bölgelerinde istirahatteki ateşlenen nöron oranını artırarak; eksitabilite artışına neden olmaktadır. Ek olarak E2'nin, post-transkripsiyonel mekanizmalar aracılığıyla hipokampal CA1 piramidal nöronların apikal dendritlerindeki NMDA reseptörü içeren sinaps ve eksitator diken yoğunluğunu artırdığı bilinmektedir.

E2, kolin asetil transferaz ve asetilkolin artışıyla beyin epileptojenik muskarinik nörotransmisyonu artırır iken glutamikasit dekarboksilaz aktivitesini azaltarak kortikomedial amigdala gamma-aminobütirik asit (GABA) sentezini azaltıp; inhibitör nörotransmisyonu azaltmaktadır.

Progesteron, östrojen kadar olmasa da katamenial epilepsi patogeneğinde önemli bir rol almaktadır. Ayrıca progesteron, hayvan ve insanlarda antikonvülzan ve antiepileptojenik özelliğe sahip olduğu bilinmekte olup progesteron ve onun nöroaktif metaboliti olan allopregnanolon, GABA-A aracılı klorid iletimini artırarak direkt olarak membran aracılı inhibitör etkiyi artırmaktadır. Progesteronun kendisi ise otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsiyi le alakalı olan nikotinik asetilkolin reseptör aracılı iletimi azaltmaktadır. Ek olarak bayan ve erkeklerde kronik progesteron, hipokampal CA1 dendritik diken ve eksitator sinaps sayısını azaltarak etki göstermektedir.

Menstrual siklus boyunca progesterondaki doğal siklik değişiklikler, epilepsili bayanlardaki katamenial nöbetlerde de değişikliklere sebep olmaktadır. Serum progesteron seviyesinin yüksek olduğu mid-luteal fazda nöbetler azalırken; progesteron ve progesteron/östrojen oranının azaldığı premenstrual dönemde nöbetler artmaktadır.

Herzog ise çalışmasında progesteronun katamenial nöbetler üzerindeki etkisinin progesteronun kendisiyle değil ancak metabolitleri olan allopregnanolon ve pregnanolon gibi nörosteroidlere metabolize olduğunda gösterdiğini ortaya koymuştur (14).

Testesteron, aromataz enzimi ile E2'ye dönüşmektedir. Bu nedenle deneysel çalışmalarla da ispat edildiği gibi testesteron hormonu, katamenial nöbetlerde artışa neden olmaktadır. Androjenlerin, hayvan çalışmalarında ratlardaki hipokampusdaki diken sinaps yoğunluğunu arttırdığını gösterilmesi ile patofizyolojide önemli bir role sahip olabileceği düşünülmüştür.

Son yıllarda bazı antiepileptik ilaçlarında katamenial nöbetlerle ilişkili olabileceği fikri ortaya atılmıştır. Çünkü bu ilaçların kullanımı, serum steroid hormon seviyelerinde değişikliklere neden olmaktadır. Fenitoin, karbamazepin ve fenobarbital gibi bazı potent karaciğer sitokrom P450 enzim indüksiyonu yapan ilaçlar hem steroid hormon metabolizmasını hem de serum seks hormon-binding globulin konsantrasyonunu artırarak katamenial nöbetlerde iyileşmeye neden olur iken hepatik enzim inhibisyonu yapan sodyum valproat gibi ilaçlarında aktif steroid hormon seviyesini artırarak katamenial nöbetleri artırdığı gözlemlenmiştir.

## Teşhis

Katamenial epilepsi teşhisi ancak hastanın nöbet ve menstrasyon günlüğünün dikkatli bir şekilde takip edilmesiyile konulabilmektedir.

## Tedavi

### 1-Hormonal tedavi

Progesteronun antikonvülzan, östrojenin de konvülzan özelliklerinin bilinmesiyle katamenial epilepsi tedavisinde progesteron tedavisi veya östrojen antagonistleri kullanılmaktadır.

Metroksiprogesteron asetatın (MPA) bazı hastaların nöbetlerinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Fakat MPA, progesterondan farklı olarak GABA-A reseptör modülasyonu yapan nörosteroidlere metabolize olmamaktadır.

Sıklık doğal progesteron tedavisi ise hem katamenial hem de fokal epilepsili bayanlarda nöbetlerde azalmaya neden olmaktadır. Herzog, çalışmasında üç aylık siklik doğal progesteron tedavisi sonrasında nöbet sıklığında %54 – 68 oranında azalmanın olduğunu göstermiştir (15).

Antiöstrojen klomiphen sitrat, sentetik androjen olan danazol, sentetik allopregnanolon olan ganaksolon, sentetik gonadotropin agonistlerden triptorelin ve goserolinin de küçük serilerde nöbetler üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (16).

### 2- Non-hormonal tedavi

Son 50 yıldır ortaya konulan anektodal raporlarla, potent karbonik anhidraz inhibitörü olan asetazolamidin premenstrual nöbetlerin tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir. Asetazolamidin nöbetler üzerindeki etkisinin metabolik asidoza ve beyinde karbondioksit birikimine neden olarak olduğu düşünülmektedir.

Pozitif allosterik GABA-A reseptör modülatörü olan klonazepam ve klobazam gibi benzodiazepinlerin intermittant uygulanması da diğer bir tedavi seçeneğidir (17).

Son zamanlarda ikinci kuşak anti epileptiklerden biri olan lamotrijininde katamenial epilepside etkili olduğuyla ilişkili anektodal raporlar mevcuttur (18).

## Sonuç

Epilepsili bayanların yaklaşık 1/3'ünün hormon sensitif nöbetlere sahip oldukları bilinmektedir. Östrojen, progesteron ve endojen nörosteroidlerin katamenial epilepsi patofizyolojisindeki rolü kesindir. Bugüne kadar pek çok tedavi yaklaşımı ortaya konulmuş olsa da bu tedavilerin etkinlikleri yeterli değildir. Katamenial nöbet patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması ve ileride daha etkili tedavilerin geliştirilebilmesi için daha geniş hasta sayılarının kullanıldığı klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## Kaynaklar

1.Herzog AG. Disorders of reproduction in patients with epilepsy: primary neurological mechanisms. *Seizure* 2008;17:101-110.

2.Gilad R, Sadeh M, Rapoport A, Dabby R, Lampl Y. Lamotrigine and catamenial epilepsy. *Seizure* 2008;17:531-534.

3.Reddy DS, Zeng YC. Effect of neurosteroid withdrawal on spontaneous recurrent seizures in rat model of catamenial epilepsy. *FASEB J* 2007;21:1179.

4.Duncan S, Read CL, Brodie MJ. How common is catamenial epilepsy? *Epilepsia* 1993;34:827-831.

5.Herzog AG, Klein P, Ransil BJ. Three patterns of catamenial epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:1082-1088.

6.Bazan AC, Montenegro MA, Cendes F, Min LL, Guerreiro CA. Menstrual cycle worsening of epileptic seizures in women with symptomatic focal epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63(3B):751-756.

7.El-Khayat HA, Soliman NA, Tomoum HY, Orman MA,El-Wakad AS, Shatla RH. Reproductive hormonal changes and catamenial pattern in adolescent females with epilepsy. *Epilepsia* 2008;49:1619-1626.

8.Foldvary-Schaefer N, Falcone T. Catamenial epilepsy: pathophysiology, diagnosis and management. *Neurology* 2003;61(Suppl.2):2-15.

9.Pennell PB. Antiepileptic drugs in pregnancy: what is known and which AEDs seem to be safest?. *Epilepsia* 2008;49(Suppl.9):43-55.

10.Roste LS, Tauboll E, Syalheim S, Gierstad L. Does menopause affect the epilepsy?. *Seizure* 2008;17:172-175.

11.Harden CL. Hormone replacement therapy: will it affect seizure control and AED levels?. *Seizure* 2008;17(2):176-180.

12.Wong M, Moss R. Long-term and short-term electrophysiological effects of estrogen on the synaptic properties of hippocampal CA1 neurons. *J Neurosci* 1992;12:3217-3225.

13.Woolley CS, McEwen BS. Estradiol regulates hippocampal dendritic spine density via an N-methyl-D-aspartate receptor-dependent mechanism. *J Neurosci* 1994;14:7680-7687.

14.Herzog AG, Frye CA. Seizure exacerbation associated with inhibition of progesterone metabolism. *Ann Neurol* 2003;53:390-391.

15.Herzog AG. Progesterone therapy in women with epilepsy: a 3-year follow-up. *Neurology* 1999;52:1917-1918.

16.Reid B, Gangar KF. Catamenial epilepsy and goserelin. *Lancet* 1992;339:253-1253.

17.Doodipala SR. The role of neurosteroids in the pathophysiology and treatment of catamenial epilepsy. *Epilepsy Research* 2009;85:1-30.

18.Ramaratham S. Successful treatment of a patient with refractory catamenial epilepsy with lamotrigine. *SYCP Epilepsy* 2003;10:18-20.

Sorumlu Yazar: Uz. Dr. AYSEL MİLANLIOĞLU

Bitlis Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği,

Bitlis-TÜRKİYE

Gsm: 0 530 826 3565

E-mail: ayselmilanlioglu@yahoo.com

## Osteoporozdan Korunmada Egzersizin Önemi

### The Importance of Exercise in Osteoporosis Prevention

Nihal KOÇ

Avukat Cengiz Gökçek Devlet Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Gaziantep-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 02.09.2010

Kabul Tarihi: 14.12.2010

#### Özet

Osteoporoz, kemik mineral yoğunluğunda azalma, kemik mikromimarisinde bozulma ve materyal özelliklerinde zayıflama ile kemik kalitesinde de azalma ile karakterize, kemik frajilitesinde ve kırık riskinde artış ile sonuçlanan bir kemik hastalığıdır. Ciddi bir sağlık problemidir. Oluşturduğu sorunlar ve maliyetinin yüksekliği göz önüne alındığında, osteoporozu ve buna bağlı oluşabilecek kırıkları önlemek çok önemlidir. Fiziksel aktivitenin kemik mineral kazanımında önemli bir uyarı olduğu gösterilmiştir. Fiziksel aktivite aynı zamanda kan akımını da artırır ve kan basıncını sabit tutar, kemik yapımını düzenler ve kemik oluşumunu uyarır, kasları kuvvetlendirir, dengeyi artırır ve böylece düşme ve kırık riskini azaltır. Bu derlemede, osteoporozdan korunmada fiziksel aktivitenin öneminden ve çocukluk ve erişkin dönemdeki etkilerinden bahsedilmiştir.

**Anahtar Kelime:** Osteoporoz; korunma; egzersiz.

#### Abstract

*Osteoporosis is defined as a reduction in bone mineral mass and bone quality, that is a disruption of bone microarchitecture and weakening of material properties, resulting in increased bone fragility and fracture risk. It is a serious health problem. It creates problems and high costs, given the very important to prevent osteoporosis and related fractures occur. Physical activity has been shown to be an important stimulus for bone mineral acquisition. It can regulate bone maintenance and stimulate bone formation, strengthens muscles, improves balance and thus reduces the risk of falls and fractures. In this review, the importance of physical activity to prevent osteoporosis and the effects of exercise in children and adults is explained.*

**Key Words:** Osteoporosis; prevention; exercise.

#### Özet

Osteoporoz, kemik kütlelerinde azalma ve kemik dokusunun mikromimari yapısında bozulma ile karakterize, kemik frajilitesinde ve kırık riskinde artış ile sonuçlanan, multifaktöriyel bir kemik hastalığıdır (1). Yaşlı nüfusun artması ile birlikte görülme sıklığı da artmaktadır. Düşmeler ve ilişkili frajilite kırıkları ile ciddi ve global bir sağlık problemi oluşturmaktadır. Kadınların %30-50'si ve erkek-

lerin %15-30'u yaşamları boyunca en az bir kez osteoporotik fraktür ile karşılaşmaktadır (2).

Her iki cinsiyeti ve tüm ırkları etkiler. Yaşlılarda disabilite, morbidite ve mortalitenin önemli sebeplerinden biridir. Şiddetinin ve sıklığının artması ile birlikte dünyada önemli bir sosyoekonomik problem haline gelmiştir (3). Oluşturduğu sorunlar ve maliyetinin yüksekliği göz önüne alındığında, osteoporozu ve buna bağlı oluşabilecek kırıkları önlemek çok önemlidir (1).

#### Osteoporoz İçin Risk Faktörleri

Osteoporoz gelişmesinde kişisel özellikler, bazı hastalıklar, kişinin yaşam biçimi, diyetle ilgili bazı etmenler ve genetik faktörler önemli rol oynar.

Kişisel özellikler içinde; kişinin doruk kemik kütleleri, menopoz ve yaşlanma, düşük vücut ağırlığı ve hormonal faktörler yer alır. Doruk kemik kütlelerinin elde edilmesi anne karnında başlar ve 40 yaş civarında tamamlanır.

Bazı endokrin, gastrointestinal, hematolojik, romatolojik hastalıklar, bazı genetik bozukluklar, hipogonadal durumlar ve glukokortikoid, heparin, antikonvulzanlar gibi bazı ilaçlar sekonder osteoporozu sebep olabilir.

Sigara içme, alkol ve kafein alımı, kalsiyum ve D vitamin eksikliği ve fiziksel aktivitenin az olması gibi durumlar da osteoporoz ile ilişkilidir.

Pozitif aile öyküsü osteoporoz için önemli ve bağımsız bir risk faktörüdür (3).

#### Osteoporozdan Korunmada Fiziksel Aktivitenin Önemi

Osteoporoz gelişimi, iskelet maturasyonu öncesinde oluşan doruk kemik kütleleri ile ve yaşlılıkta kemik kayıp hızındaki artış ile ilişkilidir. Doruk kemik kütleleri, puberte başlangıcından erişkin döneme kadar olan zamanda alınan kalsiyum ve D vitaminine, güneş ışınlarına maruz kalmanın yeterli düzeyde olmasına, puberte sırasında yapılan egzersiz düzeyi ve şiddetinin sporculardaki ile benzer olmasına ve enerji dengesini sağlayacak kalori alımının yeterli olmasına bağlıdır (4).

Kemikler ve kaslar fiziksel aktivite ile güçlenir. Wolff kuralına göre, iskelet sistemine uygulanan yerçekimi kuvveti veya ağırlık, kemik formasyonunu ve mineral birikimini artırır. Kullanılmama ise, kemikte atrofiye neden olur. Yapılan birçok çalışmada, yatak istirahati gibi immobilizasyonun, önemli derecede mineral kayba yol açtığı görülmüştür. Fiziksel aktivite, kan akımını da artırır ve kan basıncını sabit tutar, dengeyi iyileştirir. Bu durum da, yaşlılarda düşmelere sebebiyet veren baş dönmelerini engeller (5).

Kemik dokusuna yeterli interstisiyel sıvı akışının devamı, osteoporozu neden olan kemik kütle kaybının önlenmesi için esastır. Fiziksel aktivite ile, kaslara giden kan akımı artarken, kemiklere de dolaşım yoluyla oksijen, hormon ve besinlerin gitmesi de kolaylaşır.

Egzersizin daha etkili olabilmesi için; egzersiz statik değil, dinamik olmalı, eşik şiddetini aşmalı, eşik gerilme frekansı aşılmalı, aralıklı olmalı, kemikler üzerine alışılmışın dışında yüklenme olmalı, besinsel enerji ile desteklenmeli ve yeterli kalsiyum ve kolekalsiferol (vitamin D3) olmalıdır (4).

Kemikler sadece ritmik fiziksel aktivitedeki gibi dinamik

veya aralıklı mekanik uyarıya cevap verirler, sabit yüklenmeye vermezler. Kemikteki hücresel proliferasyonun uyarılması için, büyüme hormonunun ve parathormonun pulsatil olarak salınımı gereklidir. Egzersizin ritmik olması, bu hormonların aralıklı salgılanmasını artırır (6).

Kemiğin gücünü arttırmada hangi egzersiz daha yararlı, henüz tam olarak bilinmemektedir. Yüksek yer reaksiyon kuvveti sağlayan egzersizler, diğerlerine göre daha etkili gibi görünmekte, bu tip egzersizlerin, genç yaşta kemik kütlelerini arttırdığı bilinmektedir. Jimnastik, tenis, skuaş ve koşu gibi yüksek darbeleri egzersizlerin, kemik kütlelerini arttırmada özellikle yararlı olduğu bildirilmiştir. Yüzmede ise, omurgaya ve kalça eklemine yüklenme olmadığından, lomber omurga ve kalça kemik mineral yoğunluğu düzeylerinde artış görülmemiştir (7).

#### Çocukluk Döneminde Egzersizin Etkisi

Fiziksel aktivite, kemik oluşumu ve bunun yaşam boyu devamı için gereklidir. Yerçekimine karşı yapılan dağa tırmanma veya tempolu yürüyüş, koşma, sıçrama, merdiven çıkma gibi ağırlık bindirici egzersizler, kemik güçlendirmede en etkili olanlardır (5). Yük bindiren egzersizlerin, iskeletin bazı bölgelerinde kemik mineral yoğunluğunda küçük bir artış sağladığı gösterilmiştir. Yürüyüş gibi düşük darbeleri egzersizlerin ise, kemik mineral yoğunluğunu arttırdığı veya kırık riskini azalttığı gösterilememiştir. Koşma, sıçrama gibi yük bindiren egzersizler, kemik ve kasları yerçekimine karşı çalıştırmakta ve kemikte hücre proliferasyonuna neden olarak, kemiğin daha güçlü hale gelmesini sağlamaktadır. Bu şekilde, doruk kemik kütlelerine erişmede de önemli rollerinin olduğu düşünülmektedir. Fiziksel olarak aktif çocukların, kemik yoğunlukları da fazla olma meyillidir (7).

Prepubertal çocuklar ve adolesanlarda yapılan son zamanlardaki çalışmalarda, yük bindirici aktiviteleri içeren egzersiz programlarının, femur gibi yük binen iskelet bölgelerinde kemik mineral yoğunluğunu arttırdığı gösterilmiştir (2).

Egzersize puberteden önce başlanmalı ve erişkinlik dönemine kadar devam edilmelidir. Egzersizle hayat boyu kemik kaybını önlemek, hayatın ikinci yarısında kemiğin gücünü arttırmaktan daha kolaydır. Genç yaşlarda yapılan egzersiz, ileri yaştaki egzersize göre daha etkili bulunmuştur. Büyüme çağında fiziksel aktivitenin etkisini değerlendiren birçok çalışma mevcuttur. Haftada 3 kez, 30 dk boyunca yapılan ağırlık bindirici ve kas güçlendirici egzersizin, kemik yoğunluğunu %10 arttırdığı gösterilmiştir. Kadın tenisçilerle yapılan başka bir çalışmada, dominant ekstremitenin kemik mineral yoğunluğunun daha fazla olduğu gösterilmiştir. İki ekstremitenin arasındaki fark, puberte öncesi spora başlayanlarda iki kat daha fazla bulunmuştur. Menarş sonrası, iskelet daha az duyarlıdır (3).



Egzersiz yararlı olduğu kadar, aşırısı da zararlı olabilir. Çok fazla egzersiz yapan adolesan kızlarda, amenore gelişmesine sekonder östrojen seviyelerinin düşmesine bağlı osteoporoz riskinde artış görülebilir (8).

#### Osteoporozun önlenmesi ve iyilik halinin artırılması için:

-Tüm çocuklar ve adolesanlar günde en az 30dk.düzenli egzersiz, özellikle koşma ve sıçrama gibi yük bindiren egzersizler açısından teşvik edilmelidir.

-Aileler çocuklarına düzenli egzersiz için örnek olmalıdır.

-Çocuklar ve adolesanların televizyon ve bilgisayar başında geçirdikleri zaman günde 1-2 saat ile sınırlandırılmalıdır.

-Aşırı egzersizin yol açtığı bulgulara dikkat edilmelidir (1,8,9,10)

#### Erişkin Dönemde Egzersizin Etkisi

Yaşla birlikte kemik mineral yoğunluğunda azalma görülür. Gençlik döneminde yapılan fiziksel aktivitenin erişkin dönemdeki kemik kütlesi üzerine etkisi olduğu düşünülmektedir. Fiziksel aktivite, mekanik ve hormonal etkiyle kemik üzerine etki eder ve yüklenmeye maruz kalan bölgelerde mineral birikimi olur. Egzersizle kaslar da kuvvetlenerek, denge üzerinde olumlu etki oluşur, düşme riski azalarak, kırık olasılığı da azalır (6).

Bütün postmenopozal kadınlara, kas ve kemik güçlerinin devamlılığı için, düzenli egzersiz yapmaları tavsiye edilmelidir. Erişkin iskeleti, yük verilmemesinin yol açtığı yan etkilere daha duyarlıdır. Ancak, verilen yükün yararlı etkilerine ise daha az duyarlıdır. Postmenopozal dönemde kemik adaptasyonu için daha fazla yük verilmesine ihtiyaç vardır. Ancak bu da yaralanmalara neden olabilir. İdeal egzersiz, haftada 3 kez, 30-60 dakikalık seanslardan oluşmalıdır. Kemik adaptasyonunun durmaması için, egzersizin dozu periyodik olarak artırılmalıdır. Egzersizin süresi yerine, yoğunluğunun ve kullanılan ağırlığın artırılması daha etkilidir (1,11).

Perimenopozal kadınlarda koşma, bisiklete binme, yürüme bandında yürüme gibi orta yoğunluktaki endurans egzersizleri, femur boynundaki kemik kaybını önlemekte, fakat lomber omurgayı etkilememektedir. Yürümenin kemik yoğunluğu üzerindeki etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, haftada 3 kez, anaerobik eşiğin üzerindeki yoğunlukta, 30 dk hızlı yürümenin (7.2 km/sa) spinal kemik yoğunluğunu arttırdığı bulunmuştur. Yavaş yürüyüş (6.2 km/sa) ise etkisizdir (12).

İleri yaştaki erişkinlerde, kas güçlendirici egzersizlerle birlikte, yürüyüş, düşük düzeyde aerobik egzersizler veya hafif bahçe işleri önerilmektedir. Osteoporozlu hastalarda torasik stabilizasyon egzersizleri de, sırt ekstansörlerini kuvvetlendirerek, postürün düzeltilmesine ve düşme riskinin azaltılmasına yardımcı olur (5).

#### Kaynaklar

- 1.Bölükbaşı A, Koç N. Korunma. In: Arasil T, Kutsal YG, editörler. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyonda Yeni Ufuklar: Osteoporoz. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2010. p 129-144.
- 2.Nikander R, Sievänen H, Heinonen A, Daly RM, Uusi-Rasi K, Kannus P. Targeted exercise against osteoporosis: A systematic review and meta-analysis for optimising bone strength throughout life. BMC Medicine 2010; 8:47-63.
- 3.Dontas IA, Yiannakopoulos CK. Risk factors and prevention of osteoporosis-related fractures. J Musculoskelet Neuronal Interact 2007; 7(3):268-272.
- 4.Borer KT. Physical activity in the prevention and amelioration of osteoporosis in women : interaction of mechanical, hormonal and dietary factors. Sports Med. 2005; 35(9):779-830.
- 5.Bartl R, Frisch B, Bartl C, Osteoporoz Teşhis, Korunma, Tedavi. 1st ed. Tan AA, çeviri editörü. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2006.
- 6.Akın S. Beslenme ve Fiziksel aktivite. In: Arasil T, Kutsal YG, editörler. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyonda Yeni Ufuklar: Osteoporoz. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2010. p. 181-199.
- 7.Rittweger J. Can exercise prevent osteoporosis? J Musculoskelet Neuronal Interact 2006; 6(2):162-166.
- 8.Lesperance LM. Maximizing peak bone mass in children, adolescents, and young adults: a public health priority. In: Osteoporosis Clinical Guidelines For Prevention, Diagnosis and Management. 2007. p 169-179.
- 9.Keen R. Osteoporosis: strategies for prevention and management. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2007; 21(1):109-122.
- 10.Bennell K, Karim K, McKay H. The role of physiotherapy in the prevention and treatment of osteoporosis. Manual Therapy 2000; 5(4):198-213.
- 11.Delaney MF. Strategies for the prevention and treatment of osteoporosis during early menopause. Am J Obstet Gynecol 2006; 194(2 Suppl):12-23.
- 12.Palombaro KM. Effects of walking-only interventions on bone mineral density at various skeletal sites: a meta-analysis. J Geriatr Phys Ther 2005; 28:102-107.

Sorumlu Yazar: Dr. Nihal KOÇ

Avukat Cengiz Gökçek Devlet Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Şahinbey-Gaziantep-TÜRKİYE

Tel: 0 (342) 221 07 00

E-mail: drnihalkoc@yahoo.com

## Neurotoxicity After Treatment With Cefepime In a Chronic Lymphocytic Leukemia Case

### Kronik Lenfositik Lösemi Vakasında Sefepimle Tedavi Sonrası Nörotoksisite

Gül İLHAN<sup>1</sup>, Selami Koçak TOPRAK<sup>1</sup>, Sevinç CAN<sup>2</sup>, Neslihan ANDIÇ<sup>1</sup>, Sema KARAKUŞ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD, Ankara-TURKEY

<sup>2</sup> Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Ankara-TURKEY

Geliş Tarihi: 18.08.2010

Kabul Tarihi: 14.12.2010

#### Abstract

*Cefepime neurotoxicity has been rarely reported in patients with renal failure; consequently, this adverse effect might be minimized. We present a 55 years old man with chronic lymphocytic leukemia and chronic renal disease, developed neurotoxicity after use of cefepime, during the chemotherapy process. On the 3rd day of cefepime treatment his speech deteriorated and loss of cooperation, orientation and myoclonic convulsion were seen. 24 hours after the interrupt of cefepime, his neurologic condition changed normal completely. We recommend that, when a patient with kidney failure, treated with cefepime develops neurological problem, the clinician must be aware of this drug's adverse effect and the treatment should be stopped immediately.*

**Key Words:** Neurotoxicity; cefepime; chronic lymphocytic leukemia; chronic renal disease and failure..

#### Özet

Böbrek yetmezlikli hastalarda cefepime ilişkili nörotoksisitenin oldukça ender olarak rapor edilmesi, bu durumun klinisyenler tarafından yeterince dikkate alınmadığı ve atlandığını aklı getirmektedir. Halihazırda kemoterapi sürecinde olup, hemodiyaliz gereksinmesi olmayan kronik böbrek hastalığının eşlik ettiği bir kronik lenfositik lösemili hastada febril nötropeni nedeniyle başlanan cefepime tedavisinin üçüncü gününde, aniden konuşma zorluğu, kooperasyon ve oryantasyon bozukluğu ile myoklonik konvülsiyon geliştiği fark edildi. İki seans hemodiyaliz sonrası bozulmuş olan böbrek fonksiyon testleri eski düzeyine geriledi. Buna karşın nörolojik tablonun düzelmemesi üzerine cefepime tedavisi kesildi. İki gün sonra hastanın genel durumunun düzeldiği saptandı. Sonuç olarak, cefepime tedavisi altındaki böbrek yetmezlikli olgularda nörolojik problem geliştiğinde, klinisyenlerin uyanık olması ve bu tablonun cefepime ilişkili olabileceğini düşünüp ilacı kesmeleri önerilir.

**Anahtar Kelime:** Nörotoksisite; cefepime; kronik lenfositik lösemi; kronik böbrek hastalığı ve yetmezliği.

#### Introduction

Cefepime is a fourth generation broad spectrum antibiotic used in pneumonia, febrile neutropenia, urinary system infections, intraabdominal, skin and soft tissue infections (1). Side effects of cefepime are nausea, vomiting, diarrhea, constipation, hypersensitivity reaction, headache and fever. Drug related neurotoxicity was reported with other cephalosporins such as ceftazidime, ceftriaxone, and cefu-

roxime more frequently than cefepime. We presented a patient developed neurotoxicity after use of cefepime.

#### Case

A 55 years old man with chronic lymphocytic leukemia and chronic renal disease -not in a hemodialysis program-presented shortness of breath and cough with sputum for two days. He had received 5th course of fludarabine and cyclophosphamide therapy.

His oxygen saturation was found 83% and directly chest graphy showed pneumonic infiltration in upper lobes. At this time no leukopenia was observed. We started ceftriaxone and increased dose of trimetoprim sulphometaxazol. His complaints decreased after this treatment but one week later, his fever and sputum repeated. His directly chest graphy and tomography revealed new infiltration. We stopped ceftriaxone and started piperacillin tazobactam empirically. More then; because sputum culture revealed *Acinetobacter boumanni*, piperacillin tazobactam changed with cefepime. Following this process, his renal function tests impaired and he needed hemodialysis and ultrafiltration. However, 24 hours after the start of cefepime, acute phase reactants tests results decreased, his clinical condition improved, but on the 3rd day of treatment his speech deteriorated. Loss of cooperation, orientation and myoclonic convulsion were seen. During this time, he was receiving omeprazole, N-acetylcysteine, granulocyte colony stimulating factor, theophylline, salmeterol, and fluticasone propionate. Neurology was consulted the patient. There was no pathology which could explain this situation in neurological examination, cranial tomography and magnetic resonance imaging. In this period, his renal function tests were improved with two hemodialysis process. Therefore, we thought that neurologic symptoms had developed because of cefepime and we stopped cefepime. Doxycycline was started. 48 hours after the interrupt of cefepime, his neurologic condition changed normal completely.

## Discussion

Neurotoxicity is a well known but rarely seen side effect of cephalosporins (2, 3). However the mechanism of neurotoxicity is not exactly known. Increase in endotoxins, and cytokines, depletion of inhibitor mediators like gamma aminobutyric acid are thought to be responsible (4). Neurologic symptoms related to cefepime were reported as confusion, convulsion, agitation, tremor, delirium and coma. These symptoms were reported generally patients with renal failure. Duration from drug using to symptoms was reported as 1-10 days, from drug stopping to normalization of symptoms was 2-7 days (5). Clearance of cefepime is from kidneys and it should be given with dose adjustment in renal failure. Generally clinicians don't recognize cefepime induced neurotoxicity and diagnosis is delayed. This adverse effect should keep in mind especially patients with chronic renal disease and failure, cefepime should be given with dose adjustment and when neurotoxicity is suspected, drug must be stopped immediately.

## References

1. Bragatti JA, Rossato R, Ziomkowski S. Cefepime-induced encephalopathy: clinical and electroencephalographic features in seven patients.

Arq Neuropsiquiatr. 2005 Mar;63(1):87-92. Epub 2005 Apr 13.

2. Dakdouki GK, Al-Awar GN. Cefepime-induced encephalopathy. Int J Infect Dis. 2004 Jan;8(1):59-61.

3. De Silva DA, Pan AB, Lim SH. Cefepime-induced encephalopathy with triphasic waves in three Asian patients. Ann Acad Med Singapore. 2007 Jun;36(6):450-451.

4. Herishanu YO, Zlotnik M, Mostoslavsky M. Cefuroxime-induced encephalopathy. Neurology. 1998 Jun;50(6):1873-1875.

5. Yahav D, Paul M, Fraser A et al. Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2007 May;7(5):338-348.

Sorumlu Yazar: Uz. Dr. Selami Koçak TOPRAK

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları ABD, Hematoloji BD, Ankara-TÜRKİYE

Tel: 0 (312) 212 68 68

E-mail: sktoprak@yahoo.com

## A Rare Involvement Region In Primary Cutaneous B Cell Lymphoma: Scalp

### Primer Kutanöz B Hücreli Lenfomada Nadir Bir Tutulum Bölgesi: Skalp

Özlem ŞAHİN BALCIK<sup>1</sup>, Murat ALBAYRAK<sup>2</sup>, Süleyman Lütfü DİNÇ<sup>3</sup>, Meltem YÜKSEL<sup>4</sup>, Işın PAK<sup>5</sup>, Canan ÇİÇEK<sup>6</sup>, Ahmet OYMAK<sup>7</sup>, Zafer ÇELİK<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Fatih University Faculty of Medicine Department of Hematology, Ankara, TURKEY

<sup>2</sup>Dışkapı Yıldırım Beyazıt Education and Research Hospital Department of Hematology, Ankara, TURKEY

<sup>3</sup>Yeditepe University Faculty of Medicine Department of Hematology, Ankara, TURKEY

<sup>4</sup>Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Oncology Education and Research Hospital Department of Hematology, Ankara-TURKEY

<sup>5</sup>Ankara Oncology Education and Research Hospital Department of Pathology, TURKEY

<sup>6</sup>Başkent University Faculty of Medicine Department of Endocrinology, Ankara, TURKEY

<sup>7</sup>Ankara Oncology Education and Research Hospital, TURKEY

<sup>8</sup>Keçiören Atatürk Education and Research Hospital, Ankara, TURKEY

Geliş Tarihi: 20.10.2010

Kabul Tarihi: 14.12.2010

## Summary

*Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) is the most frequently occurring subtype of aggressive non Hodgkin's lymphomas in adults. It is a heterogeneous group clinically, morphologically and genetically and is characterized by malignant proliferation of lymphocytes B. In around 40% of the cases, involvement in extranodal regions such as gastrointestinal system, skin, bones, central nervous system, thyroid and testis is established. Extranodal localisation presents as mass lesions enlarging rapidly on the skin.*

**Case Presentation:** A 62 year old woman presented to the hospital with a rapidly enlarging mass on the scalp. B symptoms could not be defined. In physical examination, a painless mass approximately 10 cm in diameter was observed. Peripheral lymphadenopathy and hepatosplenomegaly could not be found. In brain computerized tomography, a mass lesion originating from scalp, protruding to outside and destroying the calvarium was observed at the left of vertex. It was pathologically diagnosed as CD20 (+) DLBCL. Following first course of chemotherapy, mass was observed to disappear almost completely. This case received chemotherapy and radiotherapy. After a follow up of 18 months, she is still in complete remission. In cases presenting with mass in the scalp, lymphoma should be considered in differential diagnosis and necessary clinical and pathological evaluation should be made. This case of isolated scalp involvement in Primary Cutaneous DLBCL was presented as it occurs rarely and displays variable clinical behavior.

**Key words:** Primary Cutaneous Diffuse large B cell lymphoma; Scalp; Skin

## Özet

Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) erişkinlerde agresif gidişli Hodgkin dışı lenfomaların en sık görülen alt tipidir. Klinik, morfolojik ve genetik olarak heterojen bir grup olup, olgun B lenfositlerin malign proliferasyonu ile karakterizedir. Yaklaşık %40 olguda gastrointestinal sistem, cilt, kemikler, santral sinir sistemi, tiroid ve testisler gibi ektranodal bölgelerde tutulum saptanır. Ektranodal lokalizasyon deride hızlı büyüyen kitle lezyonları şeklindedir.

**Olgu Sunumu:** 62 yaşında kadın, skalpte son 3 ayda hızla büyüyen kitle nedeni ile hastaneye başvurdu. B semptomları tanımlamadı. Fizik muayenede skalpte sol oksipitoparietal bölgede üzeri hiperemik, ağrısız yaklaşık 10 cm çapında kitle izlendi. Periferik lenfadenopati ve hepatosplenomegali saptanmadı. Bilgisayarlı beyin tomografisinde verteks solunda skalpten kaynaklanan kalvariumu destrükte eden, dışa doğru protrüde olan, kitle lezyonu izlendi. Patolojik olarak CD20(+) DBBHL tanısı aldı. Birinci kür kemoterapinin ardından kitlenin tama yakın kaybolduğu görüldü. Olgu kemoterapi ve radyoterapi aldı. On sekiz aylık takipte halen tam remisyondadır. Skalpte kitle ile başvuran olgularda ayırıcı tanıda lenfoma da düşünülerek uygun klinik ve patolojik değerlendirme yapılmalıdır. Primer Kutanöz DBBHL'da izole skalp tutulumu nadir görülmesi ve farklı klinik davranış göstermesi nedeni ile sunuma uygun bulunmuştur.

**Anahtar Kelime:** Primer Kutanöz Diffüz büyük B hücreli lenfoma; Skalp; Cilt.

## Introduction

Diffuse large cell B lymphoma (DLBCL) is the most common subtype of adult Non-Hodgkin's lymphoma, making up 30 to 40% of NHL.<sup>1,2</sup> It is a heterogeneous group of diseases clinically, morphologically and genetically. It is characterized by malignant proliferation of mature B lymphocytes. Cases occur in adults with the average age of diagnosis in the 60's.<sup>2</sup> It is slightly more common in men than in women.<sup>1</sup> They appear as nodal or extra-nodal. Minimum 40% of them are extra-nodal in the beginning.<sup>1, 2</sup> The involvement may be found in the extra-nodal regions such as gastrointestinal system, skin, bone, central nervous system, thyroid and testis. 3-5 Extra-nodal localization is in the form of mass lesions that grow rapidly in the skin.<sup>1</sup> The primary cutaneous lymphomas are those in which the skin involvement by the tumor is clinically evident with no extracutaneous disease at the time of diagnosis or for 6 months thereafter. 6,7 In this report, we describe a 62-year-old woman with primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma of the scalp, who presented with a mass, suggesting the clinical diagnosis of a soft tissue sarcoma. It is considered suitable for presentation, because isolated scalp involvement is rarely observed in DLBCL.<sup>8</sup>

## Case Presentation

A 62-year old woman referred to another center owing to a mass that was enlarged within scalp rapidly in the last 3 months. With excisional biopsy, it was identified as malignant tumor and she was referred to our center. B symptoms were not defined. A painless mass at the diameter of approximately 10 cm was observed on the left occipitoparietal region in the scalp during the physical examination and its upper side was hyperemic (Figure 1). Peripheral



Figure 1- A mass on the left occipitoparietal region in the scalp.

lymphadenopathy and hepatosplenomegaly were not found. Complete blood count, lactate dehydrogenase, eryt-

throcyte sedimentation rate and beta-2 microglobulin values were all within the normal limits. The mass lesion was observed in the brain by computerized tomography (CT) that arose from the scalp at the vertex left side, destructed the calvarium and protruded out (Figure 2).



Figure 2- The mass lesion in the brain computerized tomography (CT) that it arose from the scalp at the vertex left side.

In the evaluation of neck, thorax and abdomen by the CT, pathological finding was not found. The patient's 10 paraffin blocks were consulted by department of pathology. Among wide necrosis and hemorrhage areas on a sclerotic ground in the sections which were re-prepared and dyed with hematoxylin-eosin, an infiltration was observed showing typical and atypical mitosis of various sized cells with clear nucleoli (Figure 3). The immunoreactivity was

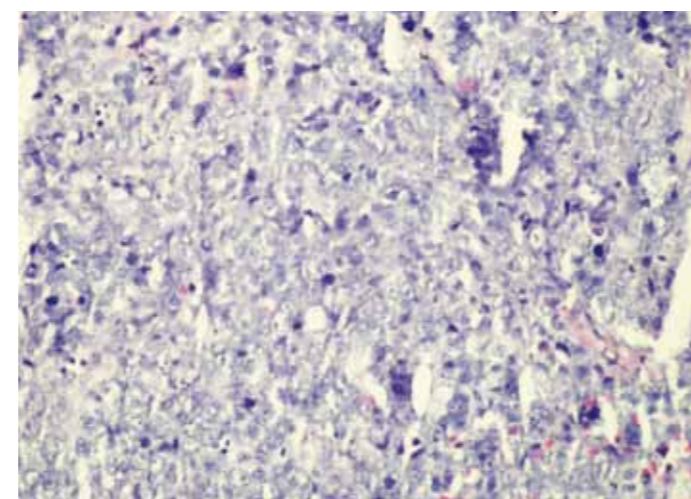


Figure 3- Atypical lymphoid cells infiltration in scalp tissue(HEX200).

not found by actin, desmin, S-100, CD31, CD34, factor VIII, CD68, PGM1, pan-CK, HMB-45, melan A and tyrosinase. Strong membranous immunoreactivity was shown with LCA, CD20 (Figure 4), CD79a (Neomarkers, 1/800, 1/50, 1/100) in these cells which show positivity

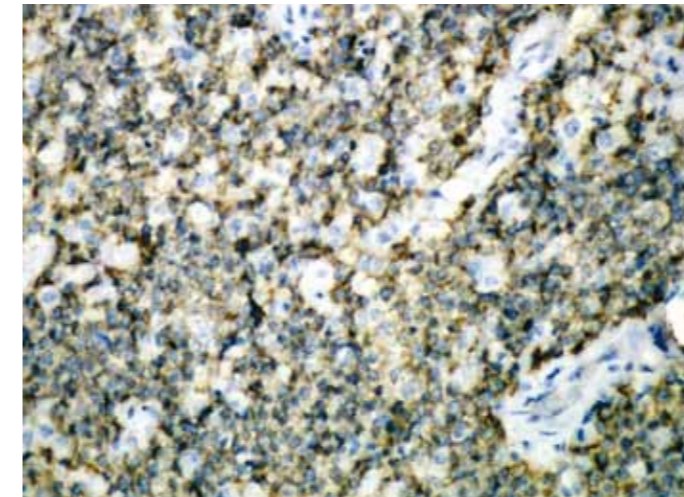


Figure 4-Atypical lymphoid cells are positive with CD20(CD20x200).

with vimentin. Proliferation index was found in over 80% with Ki-67 (Neomarkers 1/400). The case was diagnosed with CD20 positive DLBCL. Bone marrow trephine biopsy showed no evidence of lymphoma involvement. The patient was accepted as Stage 1.9 R-CHOP (Rituximab-Cyclophosphamide, Adriamycin, Vincristine, Prednisone) treatment was used. At the end of the 1st cycle, the mass almost completely disappeared. This case received 6 courses R-CHOP+ 2 courses R chemotherapy and involved field radiotherapy. After a follow up of 18 months, she is still in complete remission. The patient was informed that her case would be presented in a scientific publication and a signed inform consent was received from the patient, and the case presentation was carried out in accordance with the Helsinki Declaration.

## Discussion

In the non-Hodgkin lymphomas, skin is second most common extra-nodal involvement region following gastrointestinal system.<sup>10</sup> Primary cutaneous lymphoma may arise from T or B lymphocyte. Primary cutaneous B-cell lymphomas are a heterogeneous group. In El-Helw et al.'s study, 66 cases diagnosed as primary cutaneous B-cell lymphoma were evaluated and it was found that trunk was the most commonly involved region.

It was observed that clinical courses of the cases were not aggressive and 82% of them were stage 1 as it was in our case. It was found that 35%, 32%, and 15% of the cases were follicular lymphoma, DLBCL, and marginal zone lymphoma histological subtype respectively. It was determined that 5- and 10-year survival rates were at 80%. In conclusion, it was stated that it had to be considered as a different disease group are so clinical behavior, response to treatment, and total survival of primary cutaneous B-cell lymphomas.<sup>11</sup> Akinyemi et al. also stated in the-

ir study that the primary cutaneous B-cell lymphomas had a very good prognosis with early diagnosis and appropriate treatment and 5-years survival was at 95% approximately. In addition, a 52-years old woman case was presented that imitated basal cell carcinoma which worsened progressively, similar to our case, and received DLBCL diagnosis.<sup>8</sup> In Magina et al.'s study, a case was presented that referred with 3-months red color tumor in scalp. In that case, mental confusion and lymphadenopathies were found. It was found that lymphadenopathy and cutaneous lesion biopsy were consistent with DLBCL. Even though the skin lesion of case in which os cranii and duramater invasion was found responded to chemotherapy, she died 3 months later. The fact that this case where secondary skin involvement existed showed a bad prognosis indicates that primary cutaneous involvement and biological behaviors were different. However, aggressive-course primary cutaneous DLBCL cases may be observed rarely.<sup>12</sup> In Godolad et al.'s study, 30 primary cutaneous DLBCL cases were investigated thoroughly. These cases were compared with 195 stages 1 nodal DLBCL cases. It was observed that leg localization was an independent prognostic factor alone. It was found that 5-years disease specific survival was at 67% in the leg lesion cases and at 100% for ones who have lesion in upper parts of the body.<sup>13</sup> In the cases referring with mass in the scalp, the lymphoma should be also considered to make appropriate clinical and pathological evaluation in differential diagnosis. In primary cutaneous DLBCL, isolated skin involvement is found rarely and it shows a slow progressing clinical course. However cutaneous DLBCLs differ from the other DLBCLs, because they have a good course. Gene expression profile studies have provided significant information about the molecular heterogeneity in DLBCL and these biologically different subgroups can show correlation with clinical course. Three subtypes were defined by gene expression profile studies: mediastinal large B-cell lymphoma, intravascular large B-cell lymphoma, and primary effusion lymphoma.<sup>1,14</sup> In conclusion, in this report, we describe a 62-year-old woman with primary cutaneous DLBCL of the scalp. It is considered suitable for presentation, because isolated scalp involvement is rarely observed in primary cutaneous DLBCL.

## References

1. Gatter KC, Warnke RA. Diffuse Large B-cell Lymphoma. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid tissues. 1th ed. Lyon: IARC Pres; 2001, p.171-174.

2. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. J Clin Oncol. 1998 Aug;16(8):2780-2795.
3. Ribrag V, Bibeau F, El Weshi A, et al. Primary breast lymphoma: a report of 20 cases. Br J Haematol. 2001 Nov;115(2):253-256.
4. Grange F, Bekkenk MW, Wechsler J, et al. Prognostic factors in primary cutaneous large B-cell lymphomas: a European multicenter study. J Clin Oncol. 2001 Aug 15;19(16):3602-3610.
5. Chan JKC. Tumors of the Lymphoreticular System. In: Fletcher C.D.M, ed. Diagnostic Histopathology of Tumors. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2007, p.1198-1200.
6. Willemze R, Kerl H, Sterry W, et al. EORTC classification for Primary Cutaneous Lymphomas: A proposal from the Cutaneous lymphoma study group of European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Blood 1997;90:354-371.
7. Gronbaek K, Moller PH, Nedergaard T, et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma: A clinical, histological, phenotypic and genotypic study of 21 cases. Br J Dermatol 2000;142:913-923.
8. Akinyemi E, Mai L, Matin A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma mimicking advanced basal cell carcinoma. J Natl Med Assoc. 2007 Aug;99(8):948-950.
9. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. Cancer Res. 1971 Nov;31(11):1860-1861.
10. Groves FD, Linet MS, Travis LB, et al. Cancer surveillance series: non-Hodgkin's lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995. J Natl Cancer Inst. 2000 Aug 2;92(15):1240-1251.
11. El-Helw L, Goodwin S, Slater D, et al. Primary B-cell lymphoma of the skin: the Sheffield Lymphoma Group Experience (1984-2003). Int J Oncol. 2004 Nov;25(5):1453-1458.
12. Magina S, Mesquita-Guimarães J, Resende C, et al. Scalp tumour as a sign of systemic B-cell lymphoma. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2004 Mar;18(2):196-198.
13. Goodlad JR, Krajewski AS, Batstone PJ, et al. Scotland and Newcastle Lymphoma Group. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma: prognostic significance of clinicopathological subtypes. Am J Surg Pathol. 2003 Dec;27(12):1538-1545.
14. Savage KJ, Monti S, Kutok JL, et al. The molecular signature of mediastinal large B-cell lymphoma differs from that of other diffuse large B-cell lymphomas and shares features with classical Hodgkin lymphoma. Blood. 2003 Dec 1;102(12):3871-3879.

Sorumlu Yazar: Dr. Murat ALBAYRAK

S. B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara - TÜRKİYE  
Tel: 0 505 390 00 34

E-mail: muratalbayrak71@yahoo.com

## 2009 YILINDA ONKOLOJİDE İLERLEMELER - IV

Mustafa ALTINBAŞ

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

-**ASCO** 5. kez olarak 2009 yılında onkolojide elde edilen gelişmeleri bir rapor haline getirdi.  
-Rapor, uzmanların değerlendirmesinden geçen sonuçlara yer vermektedir.  
-Bu rapor, yapılan çalışmalar konunun uzmanları tarafından değerlendirilip onkolojide kanıtla dayalı ilerleme sağlanmış yayınları içermektedir.  
-Rapor, sonuçları anlamlı çıkan çalışmalarını dikkate almıştır.  
-Geçtiğimiz yıl yapılmış olan ve dikkat çeken 51 çalışma değerlendirmeye alınmıştır.  
-Değerlendirilen çalışmalardan 15'inde tümöre bağlı ölümlerde azalma sağlanmıştır.  
Ayrıca **ESMO** ilk defa 2009 yılında, 23.12.2009 tarihinde, klinik onkolojide ilerleme sağlayan çalışmalar listesi yayınlamıştır. Aşağıda bu yayınlar baz alınarak onkolojide 2009 yılında sağlanan ilerlemeler ele alınmış ve okuyucunun bilgisine sunulmuştur. Ben konuyu 4'e bölerek her bir sayıda farklı organ kanserlerini ve farklı konuları ele alarak gelişmeleri değerlendirmek istiyorum. Bu sayıda IV. Kısım yer almaktadır.

**Yaşam kalitesi, Destek bakım, Kanser önleme ve Kanser taraması**

### ÖZET

#### A-Yaşam Kalitesi

1-Çalışmalar yaşam sonundaki tedavilerin etkilerini gözler önüne seriyor.

#### B-Destek Bakım

1-İngwer kemoterapiye bağlı bulantıyı azaltır.

#### C-Kanser Önleme

1-Finasterid (5-alfa-redüktaz inhibitörü) bilimsel kanıt ışığında primer profilaksi için düşünülmelidir.

2-Vitaminler kansere karşı koruyucu değildir.

3-Tarama test sayısı arttıkça yanlış pozitiflik oranı artmaktadır.

#### D-Kanser Taraması

1-İki büyük çalışma PSA taramasının mortalite üzerine minimal etkisi olduğunu gösterdi.

### AYRINTILAR:

#### A-Yaşam Kalitesi

1-Çalışmalar yaşam sonundaki tedavilerin etkilerini gözler önüne seriyor.

Hastaların son dönemlerinde, onların tedavi isteklerini ve bu isteği etkileyen faktörleri araştıran 2 çalışma 2009 yılında gerçekleştirilmiştir.

Doktoruna güvenen ve onunla hastalığı ve olası tedavi alternatiflerini konuşabilen ve de hastalığının son evresindeki hastalar daha az agresif tedavileri seçerken, bunu başaramayan hastalar daha agresif tedavileri seçmişlerdir. Özellikle suni teneffüs, resüsitasyon, yoğun bakım tedavileri gibi yaklaşımları doktoru ile bunları konuşabilen hastalar kabul etmezken, doktoru ile dialog kurmayan veya kuramayan hastalar böyle tedavileri talep etmişlerdir. Dialog içinde olan hastalar diğerlerine göre daha çok hospiz arzusunu dile getirmişlerdir. Bu çalışmanın bir diğer neticesi, hayatının son dönemini yaşayanlarda yoğun ve agresif tedaviler hastaların yaşam kalitesini bozduğu gibi sağlık hizmeti verenlerin de bozmaktadır. Doktoru ile dialog içinde olanlarda da olmayanlarda da (her iki grupta) hospiz bakım yaşam kalitesini olumlu etkilemektedir.

\*Wright AA, Zhang B, Ray A, et al: Associations between end-of-life discussions, patient mental health, medical care near death, and caregiver bereavement adjustment. JAMA 300:1665-1673, 2008.

Balboni TA, Paulk ME, Balboni MJ, et al. Palliative and Supportive Care- Provision of Spiritual Care to Patients With Advanced Cancer: Associations With Medical Care and Quality of Life Near Death. Journal of Clinical Oncology, Vol 28, No 3 (January 20), 2010: pp. 445-452  
2-Diğer bir çalışma bize, inançların hayatının son dönemini yaşayan hastaların tedavi kararlarında etkili olduğunu göstermektedir. Dini inancında güven ve umut arayan hastaların daha fazla suni teneffüs (dinsiz olanlarda %3.6 oranında olan isteğe karşın %11.3 oranı ile) istediğini bu çalışma ortaya koymuştur. Aynı şekilde inançlı hastalar hayatının son haftasında yoğun ve yaşam uzatıcı tedavileri %13.6 oranında isterken inançsız olanlar %4.2 oranında istemiştir.

\*Phelps AC, Maciejewski PK, Nilsson M, et al: Religious coping and use of intensive life-prolonging care near death in patients with advanced cancer. JAMA 301:1140-1147, 2009.

#### B-Destek Bakım

**1-İngwer kemoterapiye bağlı bulantıyı azaltır.**

Bu çalışma, kanser hastalarında antiemetik konusunda şimdiye kadar yapılmış olan en büyük randomize çalışmadır.

## YAZI DİZİNİ - ARTICLE INDEX

Hastalara konvansiyonel antiemetik tedaviye ek olarak 6 gün süreyle günde 2 kapsül Ingwer verilmiştir. İlk uygulama kemoterapiden 3 gün önce başlamıştır. Randomize olan hastalara üç farklı dozda tedavi verilmiştir (0,5-1.0-1.5 gram) ve her üç dozda da plaseboya karşı anlamlı etkinlik görülmüş ve kemoterapiye bağlı bulantı tümör hastalarında signifikant azalmıştır. En etkin dozlar 0.5 ve 1.0 gram 'lık dozlardır.

\*Ryan JL, Heckler C, Dakhil SR, et al: Ginger for chemotherapy-related nausea in cancer patients: A URCC CCOP randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of 644 cancer patients. J Clin Oncol 27:15s, 2009 (suppl; abstr 9511).

**C-Kanser Önleme**

**1-Finasterid (5-alfa-redüktaz inhibitörü = 5-ARI) bilimsel kanıt ışığında primer profilaksi için düşünülmelidir.** PSA değeri 3 ve altında olan ve yıllık PSA tarama programında yer alan sağlıklı yaşlı erkeklerde olası prostat kanserini doktorları ile değerlendirip 5-ARI ile primer profilaksi konusunu gündeme getirmelidir. Bu öneri ASCO ve AUA (American Urological Association) 6 yıl önce yapılmış olan söz konusu çalışmaya dayandırılarak yapılmaktadır.

**DİKKAT:** Burada ASCO tarafından Finasterid profilaksisi ile erkekler için %25'lik bir risk azalmasına dikkat çekilmektedir. Bunun anlamı, bir prostat kanserini önlemek için 17 erkeğin 7 yıl süreyle bu ilacı almak durumunda olmasıdır. Ayrıca bu erkekler söz konusu ilaçla cinsel yaşamlarının baskılanacağını hesaba katmak durumundadırlar. Deutsche Aertzblatt bu konuda bu görüşü dikkate sunmuştur.

\*Kramer BS, Hagerty KL, Justman S, et al: Use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology / American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 27:1502-1516, 2009.

→**PROSTAT KANSERİ:** ABD önerisi ile 5-alfa-redüktaz inhibitörü primer profilakside yeri vardır. (Deutsches Aertzblatt vom 26. Februar 2009).

**2-Vitaminler kansere karşı koruyucu değildir.**

2a)SELECT Study (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial): Ne selenyum ne de Vitamin E prostat kanserinden korumaz. Elli yaş ve üzeri 35.000 erkek randomize edilerek 400 IU Vitamin E veya 200 µg selenyum veya her ikisi veya plasebo verilmiştir. Ancak bu çalışma erken kapatılmıştır. Çünkü prostat kanser oranında azalma hedefinin ulaşılmaz olduğu görülmüştür. Hatta bu ajanları alanlarda prostat kanserinde ve diabetes mellitus insidansında hafif artış eğilimi saptanmıştır.

\*Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, et al: Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. JAMA 301:39-51, 2009.

2b)Women's Health Initiative Study: ABD'de milyonlarca postmenopozal kadın multivitamin preparatlarını kullanarak tümör ve kardiyovasküler hastalıkları riskini azaltmaya çalışmaktadır. Yukarıda adı geçen çalışma bize göstermiştir ki, ne kanser riski ne de kalp-damar hastalıkları riski multivitamin içmekle azalır.

\*Marian L. Neuhouser, Sylvia Wassertheil-Smoller, Cynthia Thomson et al.: Multivitamin Use and Risk of Cancer and Cardiovascular Disease in the Women's Health Initiative Cohorts. Arch Intern Med. 2009;169(3): 294-304.

3-Tarama test sayısı arttıkça yanlış pozitiflik oranı artmaktadır : Ne kadar sık ve ne kadar uzun test yapılırsa yanlış pozitiflik oranı o ölçüde artar.

Bir çalışmada bu sonuç gözler önüne serilmiştir. Multiple Screening-Test ile tümör nedeniyle serolojik testler yapılmaktadır. Bu çerçevede çoğu tümör nedeniyle bakılan CA-125, over kanseri nedeniyle yapılan transvajinal USG, prostat kanseri nedeniyle bakılan PSA ve rektal tuşe, akciğer kanseri nedeniyle çekilen toraks grafisi ve kolorektal kanser nedeniyle yapılan fleksibl sigmoidoskopi sonuçları bu çalışmada değerlendirilmiştir. Yanlış pozitif test sonuç oranları 4 test için erkeklerde %37, kadınlarda %26 bulunmuştur. Takipte 3 yıl sonra 14 test sonrası yanlış pozitiflik oranları erkeklerde %60, kadınlarda %49 olmuştur.

\*Croswell JM, Kramer BS, Kreimer AR, et al: Cumulative incidence of false-positive results in repeated, multimodal cancer screening. Ann Fam Med 7:212-222, 2009.

**D-Kanser Taraması**

1-İki büyük çalışma PSA taramasının mortalite üzerine minimal etkisi olduğunu gösterdi.

**1.a-) İlk çalışmaya 76.000'in üzerinde erkek alındı.** Bu kişiler "Prostat-Lung -Kolorektal- Ovarian Cancer Screening Trial" çalışması için 7-10 yıl gözlemlendi. Yıllık takip programında olanlara PSA test, rektal tuşe ek olarak yapıldı ve normal popülasyona göre (fırsat oldukça tetkik yaptıran kişileri ve doktor sevkine göre tetkik yapılan kişileri kapsıyordu) %20 daha fazla tümör bulundu. Fakat prostat kanser mortalitesi yönünden iki grup arasında fark bulunmadı.

\*Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al: Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. N Engl J Med 360:1310-1319, 2009.

**1.b) İkinci çalışma bir Avrupa Çalışması, 182.000 hasta ve median 9 yıl takip vardır.**

Bu sürede erkeklerde prostat kanser insidansı PSA taraması ile %8.2 (ortalama 4 yılda bir kez tarama), PSA bakılmaksızın %4.8 'dir. Relatif mortalite riski tarama yapılan grupta %20 daha azdır. Prostat kanserinden ölüm absolü rakamlarla 0.35 vs 0.41/1000 kişi/yıldır. Başka bir deyişle 9 yıl içinde bir prostat kanser ölümünü engellemek için tahmini olarak 1410 erkeği PSA taramasından geçirmek ve ilave olarak 48 erkek hastayı tedavi etmek gerekir.

\*Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al: Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med 360:1320-1328, 2009.

Sorumlu Yazar: Prof. Dr. Mustafa ALTINBAŞ  
S. B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eđt ve Arş. Hast.,  
Medikal Onkoloji Klinik Şefi, Ankara - TÜRKİYE  
Tel: 0 (312) 596 20 00 E-mail: draltinbas@gmail.com

**SAYI: 2010-1 / NUMBER: 2010-1**

KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ .....	2 (1): 6-9
PERİORBİTA YERLEŞİMLİ DERMÖİD KİST OLGULARINDA CERRAHİ SONUÇLARIN İNCELENMESİ .....	2 (1):10-13
PRİMER DİSMENOREDE ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ .....	2 (1):14-16
EFFECT OF THE SEASON ON THE DIAGNOSIS OF ACUTE APPENDİCİTİS .....	2 (1):18-20
GEBELERDE HEPATİT B VE HEPATİT C SEROPREVALANSI, GEBELERİN FARKINDALIK DÜZEYLERİ VE TAKİP ORANLARI .....	2 (1):22-25
COMPARİSON OF ECHOCARDİOGRAPHİC AND CLİNİCAL VARIABİLES IN FEMALE AND MALE PATİENTS WİTH MİTRAL STENOSİS .....	2 (1):28-32
İNFLUENCE OF THROMBOLYTİC THERAPY ON THE İNCİDENCE OF LEFT VENTRICULAR THROMBİ AFTER ACUTE ANTERİOR MYOCARDIAL	
ROLE OF SUCCESSFUL REPERFUSION .....	2 (1): 34-39
ÜST GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANAMASI ETYOLOJİSİNDE MİDE VE BULBUS ÜLSERLERİ İLE BİRLİKTELİK	
GÖSTEREN DİEULAFOY LEZYONU .....	2 (1):40-41
MEME, NAZOFARİNKS, MİDE, SÜRRENAL VE RENAL TUTULUMU OLAN EKSTRANODAL NATURAL KİLLER / T-CELL	
NAZAL TİP LENFOMA OLGUSU.....	2 (1):42-44
NAZAL VE PARANAZAL SİNÜS SCHWANNOMU .....	2 (2):46-49
KANSER HASTALARINDA PSİKOSOSYAL SORUNLAR .....	2 (1):50-53
2009 YILINDA ONKOLOJİDE İLERLEMELER .....	2 (1):56-60

**SAYI: 2010-2 / NUMBER: 2010-2**

SPORCULARDA ÖN ÇAPRAZ BAĞ YARALANMALARI .....	2 (2): 6-10
BİLETERAL TOTAL KALÇA PROTEZİ SONRASINDA GELİŞEN PRİMER KEMİK LENFOMA .....	2 (2):11-13
ŞİDDETLİ AKUT HEPATİT B VİRÜS İNFEKSİYONUNA YAKLAŞIM .....	2 (2):14-15
KORONER ANJİYOGRAFİ YAPILAN HASTALARDA İOHEKSOL' ÜN GEÇ DÖNEM BEYİN FONKSİYONLARINA OLAN ETKİSİNİN	
ELEKTROANSEFALOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ .....	2 (2):16-18
KANSER VE TROMBOZ .....	2 (2):19-24
KRONİK ÖKSÜRÜK NEDENLERİ VE TEDAVİ YAKLAŞIMI .....	2 (2):25-29
ORGANOFOSFAT ZEHİRLENMESİNE BAĞLI PANKREATİTLE İLİŞKİLİ PANKREATİK PSÖDOKİST GELİŞİMİ .....	2 (2):30-31
MORBİD OBEZİTE TEDAVİSİNDE LAPAROSKİP AYARLANABİLİR GASTRİK BANT UYGULAMALARI: İLK 134 OLGUNUN SONUÇLARI .....	2 (2):32-37
RAYNAUD FENOMENİNE YAKLAŞIM .....	2 (2):38-42
RETROKAVAL ÜRETER : BİR OLGU SUNUMU VE LİTERATÜRÜN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ .....	2 (2): 43-45
PSİKOJENİK NONEPİLEPTİK NÖBETLER: DERLEME .....	2 (2):46-50
YENİ TANI ALINMIŞ KANSER HASTALARINDA REFAKATÇİ SAYISI VE SOSYO-DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER İLE	
ANKSİYETE DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ .....	2 (2):51-55
2009 YILINDA ONKOLOJİDE İLERLEMELER-2: TEKNİK YAZI .....	2 (2):56-58 2010



## YAZI DİZİNİ - ARTICEL INDEX

RAYNAUD FENOMENİNE YAKLAŞIM .....	2 (2):38-42
RETROKAVAL ÜRETER : BİR OLGU SUNUMU VE LİTERATÜRÜN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ .....	2 (2): 43-45
PSİKOJENİK NONEPILEPTİK NÖBETLER: DERLEME .....	2 (2):46-50
YENİ TANI ALINMIŞ KANSER HASTALARINDA REFAKATÇİ SAYISI VE SOSYO-DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER İLE	
ANKSİYETE DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ .....	2 (2):51-55
2009 YILINDA ONKOLOJİDE İLERLEMELER-2: TEKNİK YAZI .....	2 (2):56-58
<b>SAYI: 2010-3 / NUMBER: 2010-3</b>	
HEPSİDİN KORONER ARTER HASTALIĞININ YAYGINLIK VE ŞİDDETİNİ TAHMİN ETTİREBİLİR .....	2 (3):7-13
THE ADVANTAGES OF NEW TURKISH MADE COMBİNE D LİTHOTRİPTOR, VİBROLİTH PLUS, FOR PERCUTANEOUS LİTHOTRİPSY .....	2 (3):14-18
KADINLARDA FITIK DAHA MI RİSKLİ? .....	2 (3):19-23
PREMENOPOZAL VE MENAPOZAL KADINLARDA PAP SMEAR İLE SAPTANAN ASEPTOMATİK SERVİKAL İNFLAMASYONUN	
SERUM YÜKSEK DUYARLI CRP DÜZEYİNE ETKİSİ .....	2 (3):24-27
DİET RİCH IN SACCHAROMYCES CEREVISIAE DECREASE CLOSTRIDIUM DIFFİCİLE COLONİZATİON AND PREVENT COLİTİS IN RATS .....	2 (3):28-32
ALT ÜRİNER SİSTEM YAKINMALARI / BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ NEDENİYLE YAPILAN TEDAVİLER	
CİNSEL FONKSİYONLARI NASIL ETKİLEMEKTEDİR? .....	2 (3):33-37
CİLT METASTAZI İLE TANI KONAN KOLON KANSERİ .....	2 (3): 38-39
OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ İLE PRESENTE OLAN PERİFERİK T HÜCRELİ BİR NONHODGKİN LENFOMA .....	2 (3):40-42
SICAK SU EPİLEPSİSİ: İKİ OLGU RAPORU .....	2 (3): 43-45
A RARE CAUSE OF RİB DESTRUCTİON:TUBERCULOSİS İNFECTION MİMİCKİNG MALİGNANCY .....	2 (3):46-49
ŞİDDETLİ AKUT PANKREATİTE YAKLAŞIM: TEKNİK YAZI .....	2 (3):50-52
2009 YILINDA ONKOLOJİDE İLERLEMELER-3 .....	2(3):53-55
<b>SAYI: 2010-4 / NUMBER:2010-4</b>	
İNTRAKRANİAL METASTAZ DENEYİMİMİZ VE LİTERATÜRÜN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ .....	2 (4):1-6
TÜRKİYE' NİN DOĞU BÖLGESİNDEKİ HEMODİYALİZ HASTALARINDA BEKLENMEDİK ORANDA DÜŞÜK HBV İNFEKSİYON SIKLIĞI .....	2 (4): 7-9
ALOPEŞİ TEDAVİSİ VE FOLLİKÜLER ÜNİTE EKSTRAKSİYON YÖNTEMİ (FUE) .....	2 (4):10-14
TİROİT FONKSİYON BOZUKLUKLARI İLE MEVSİMLER ARASINDAKİ İLİŞKİ .....	2 (4):15-20
KONKA BULLOZA OLGULARINA CERRAHİ YAKLAŞIMIMIZ .....	2 (4):21-25
OVARIAN REZERV DEĞERLENDİRMESİNDE HORMONAL VE ULTRASONOGRAFİK BELİRTEÇLERİN PROGNOSTİK ÖNEMİ .....	2 (4):26-32
KATAMENİAL EPİLEPSİ.....	2 (4):33-36
OSTOPOROZDAN KORUNMADA EGZERSİZİN ÖNEMİ .....	2 (4): 37-39
NEUROTOXİCİTY AFTER TREATMENT WITH CEFEPİME İN A CHRONİC LYMPHOCYTİC LEUKEMLA CASE .....	2 (4):40-41
A RARE İNVOVEMENT REGION IN PRIMARY CUTANEOUS B CELL LYMPHOMA SCALP.....	2 (4):42-45
2009 YILINDA ONKOLOJİDE İLERLEMELER- IV .....	2 (4): 46-47



## KONU DİZİNİ - SUBJECT INDEX

<b>A</b>	<b>H</b>	<b>Ö</b>
Akut apandisit, 2 (1) /18-20	Hakkari, 2(49)/7-9	Öksürük refleksi, 2(2)/25-29
Akut koroner sendrom, 2(3) /7-13	HBV seroprevalansı; 2(4)/7-9	Ön çapraz bağ, 2(2)/6-10
Akut miyokard infarktüsü, 1(1) /18-21 ; 2(1)/34-37	Hemodiyaliz; 2(4) /7-9	Özofagus ülseri, 1(1)/10-11
Akut pankreatit, 2 (2) /30-31	Hepatit b, 2(1)/22-25 Epilepsi 2(2)/46-50 ; 2(4)/33-36	<b>P</b>
Alfa blokerler, 1(1) /46-51	Hepatit c ve sıklık 2(1)/22-25	Paranasal sinüs, 2(1)/46-49; 2(4) /21-25
Alopesi; 2(4) /10-14	Hepsidin 2(3)/7-13	Parkinson hastalığı, 1(1) /12-16
Alt üriner sistem semptomları, 1(1)/46-51	Herni, 2(3)/19-23	Peptik ülser, 2(1)/40-41
Anemi 2(3) /40-42	Hipertansiyon 1(1)/32-36	Perkütan litotripsi, (3)/14-18
Anatomik varyasyon; 2(4) /21-25	Hipertiroidi, 2(4)/15-20	Periorbita, 2(1)/10-13
Antibiotic associated diarrhea, 2(3) /28-32	Hipotiroidi, 2(4)/15-20	Pnömatik litotripsi, 2(3)/14-18
Anksiyete düzeyi 2(2) /51-55	<b>I</b>	Primer Kutanöz Diffüz büyük B hücreli lenfoma; 2(4)/42-45
Anomali, 2(2) /43-45	Infection and inflammation, 2(3)/46-49	Primer dismenore, 2(1)/14-16
Antikolinergikler, 1(1/1) 46-51	İnflamasyon 2(3)/24-27	Probiotics, 2 (3)/28-32
Antral follikül sayısı, 2(4)/26-32	<b>İ</b>	Prostat, 2(3)/33-37
Artroskopi 2(2)/6-10	İloheksol 2(2)/16-18	Psikojenik nonepileptik nöbetler, 2(2)/46-50
Atriyal fibrilasyon, 1(1) /18-21	İnhibin-B, 2(4)/26-32	Psödokist, 2(2)/30-31
<b>B</b>	<b>K</b>	<b>R</b>
Bariatrik cerrahi, 2(2) /32-37	Kadın, 2(3) /19-23	Refakatçi sayısı, 2(2)/51-55
Bazal hormon profili, 2(4) /26-32	Kanser 2(2)/19-24 ; 2(2)/38-42 ; 2(29)/51-55	Refleks epilepsi, 2(3)/43-45
Benign prostat hiperplazisi, 1(1)/46-51; 2(3) /33-37	Kardiyovasküler risk faktörleri,1(1) /32-36	Refleks nöbet, 2(3)/43-45
Beşin metastazi, 2(4) /1-6	Katamenial nöbet. 2(4) /33-36	Reperfüzyon, 2(1)/34-37
Bone Tuberculosis 2(3) /46-49	Kırım-kongo kanamalı ateşi 2(1)/6-9	Retrokaval üreter, 2(2)/43-45
Böbrek taşı, 2(3) /14-18	Kombine litotripsi, 2(3) /14-18	Risk faktörleri, 2(2)/19-24 ; 2(2)/38-42
Böbrek yetmezliği. 2(4/1) 40-41	Konka bülloza; 2(4)/21-25	<b>S</b>
<b>C</b>	Konversiyon bozukluğu, 2(2) /46-50	Skalp; 2(4)/42-45
C reaktif protein; 2(3)/24-27	Koronar anjiyografi, 2(2)/16-18	S.cerevisiae, 2(3)/28-32
Cefepime; 2(4) 40-41	Koronar arter hastalığı, 2(3)/7-13	Schwannom 2(1)/46-49
Cerrahi; 2(4)/21-25	Korunma; 2(4) /37-39	Sıcak su, 2(3) /43-45
Cilt 2(4/1) 42-45	Kronik lenfosit lösemi; 2(4) /40-41	Solid tümör, 2(4)/1-6
Cinsel fonksiyon bozukluğu 2(3) /33-37	Kronik öksürük, 2(2) /25-29	Sol ventriküler trombus, 2(1)/34-37
Cinsiyet, 2(1)/28-32; 2(3)/19-23	<b>L</b>	Sosyodemografik özellikler, 2(2)/51-55
Clostridium difficile, 2(3) /28-32	Laparoskopi, 2(2)/32-37	Spor yaralanmaları, 2(2)/6-10
Colitis, 2(3) /28-32	Leptomeningeal metastaz, 2(4)/1-6	Sternum ve vertebra metastazi, 1(1)/6-8
<b>D</b>	Lung cancer, 2(3) /46-49	<b>T</b>
Dermoid kist , 2(1)/10-13	<b>M</b>	Tanı, 2(1)/6-9 ; 2(1)/18-20
Dieulafoy, 2(1)/40-41	Menstrual siklus; 2(4)/33-36	Tedavi, 1(1)/12-16 ; 2(1)/6-9 ; 2(3) /33-37
Displazi, 1(1) /10-11	Mevsimsel değişim, 2(1)/18-20 ; 2(4)/15-20	Tedavi yaklaşımı, 2(2) /25-29
<b>E</b>	Mide bantı 2(2) /32-37	Tetrasiklin, 1(1) /10-11
Ekokardiyografi, 2(1)/28-32	Mikrogreft; 2(4) /10-14	T Hücreli Lenfoma, 2(3)/40-42
Elektroensefalografi, 2(2)/16-18	Mitral stenoz 2(1)/28-32	Tiroid foliküler kanseri, 1(1)/6-8
Endobranşiyal 1(1)/6-8	Morbid obezite, 2(2) /32-37	Trombofilaksi, 2(2)/19-24 ;2(2)/38-42
Egzersiz 2(4)/37-39	Mortalite oranı 1(1) /18-21	Trombolitik tedavi, 2(1)/34-37
<b>F</b>	<b>N</b>	<b>U</b>
Fıtık, 2(3)/19-23	Nazal kavite, 2(1)/46-49	Ultrasonik litotripsi, 2(3)/14-18
Fıtık tipi, 2(3)/19-23	Non motor semptomlar, 1(1)/12-16	Üreter, 2(2)/43-45
Fibrinojen, 1(1)/32-36	Nörosteroid; 2(4)/33-36	<b>Ü</b>
FUE, 2(4)/10-14	Nörotoksisite; 2(4)/40-41	Üst gastrointestinal sistem kanaması, 2(1)/40-41
FUT 2(49)/10-14	<b>O</b>	<b>V</b>
<b>G</b>	Organofosfat zehirlenmesi, 2(2)/30-31	Vajinal Smear; 2(3) /24-27
Gebe, 2(1) /22-25	Ortalama trombosit hacmi, 2(1)/14-16	Venöz romboembolizm, 2(2)/19-24 ; 2(2)/38-42
Göz kapağı, 2(1)/10-13	Osteomeatal kompleks; 2(4)/21-25	<b>Y</b>
	Osteoporoz; 2(4)/37-39	Yaş, 2(4)/26-32
	Otoimmün Hemolitik, 2(3)/40-42	Yeni tedaviler, 1(1)/46-51
	Over rezervi, 2(4)/26-32	



## YAZAR DİZİNİ - AUTOR INDEX

<b>A</b>	BOYNU EĞRİ S. ....2 (4):21-25 2010	<b>H</b>	SELÇUK A. ....2 (1):46-49 2010
AKAR BAYRAM N. ....2 (3):7-13 2010	BOZKURT E. ....2 (3):7-13 2010	HACIBEKİROĞLU İ. ....2 (2):11-13 2010	SEZGİN T. ....2 (2):38-42 2010
AKARSU S. ....2 (1):14-16 2010	<b>C</b>	2 (3):38-39 2010	2 (2):43-45 2010
2 (1):22-25 2010	CAN S. ....2 (4):40-41 2010	2 (2):11-13 2010	SÖNMEZ B. ....2 (2):11-13 2010
2 (3):24-27 2010	CİNEMRE H. ....2 (3):24-27 2010	HAN Ü. ....2 (1):42-44 2010	2 (3):38-39 2010
AKBULUT H. ....2 (2):51-55 2010	2 (3):28-32 2010	2 (1):46-49 2010	2 (4):2-7 2010
AKÇAY M. ....2 (3):7-13 2010	2 (4):15-20 2010	HASİPİRİ H. ....2 (1):10-13 2010	<b>Ş</b>
AKINCI M. ....2 (3):19-23 2010	ÇOŞGUN E. ....2 (2):32-37 2010	<b>İ</b>	ŞAHİN BALCIK Ö. ....2 (4):42-45 2010
AKPINAR SÜRENOĞLU Ü. ....2 (2):25-29 2010	<b>Ç</b>	İBİLİ İ. ....2 (1):18-20 2010	ŞAFAK M. ....2 (3):14-18 2010
AKŞAHİN A. ....2 (1):42-44 2010	ÇADALLI E. ....2 (2):25-29 2010	İÇLİ F. ....2 (2):51-55 2010	ŞAHİN İ. ....2 (3):28-32 2010
2 (1):50-53 2010	ÇAKIR E. ....2 (3):46-49 2010	İLERİ M. ....2 (1):28-32 2010	ŞAHİN N. ....2 (2):51-55 2010
2 (3):38-39 2010	ÇALIŞKAN M. ....2 (3):28-32 2010	İLHAN G. ....2 (4):40-41 2010	ŞAHİN S. ....2 (3):46-49 2010
2 (4):2-6 2010	ÇELEBİ H. ....2 (2):19-24 2010	İMAMOĞLU İ. ....2 (1):42-44 2010	ŞEKER D. ....2 (3):19-23 2010
AKTAŞ B. ....2 (3):50-52 2010	2 (3):40-42 2010	İRİZ A. ....2 (4):21-25 2010	ŞİMŞEK Z. ....2 (1):40-41 2010
AKDEMİR N. ....2 (1):14-16 2010	ÇELİK Z. ....2 (4):42-45 2010	<b>K</b>	<b>T</b>
2 (1):22-25 2010	ÇİÇEK C. ....2 (4):42-45 2010	KABAKÇI S. ....2 (3):14-18 2010	TELLİOĞLU A.T. ....2 (4):10-14 2010
2 (3):24-27 2010	ÇOBAN Ş. ....2 (2):30-31 2010	KARAKURT A. ....2 (1):10-13 2010	TEZ M. ....2 (1):18-20 2010
ALBAYRAK A. ....2 (3):40-42 2010	ÇOLAK D. ....2 (2):11-13 2010	KARAKUŞ S. ....2 (4):40-41 2010	TÜRE S. ....2 (1):14-16 2010
ALBAYRAK M. ....2 (3):40-42 2010	2 (1):42-44 2010	KAYABAŞI S. ....2 (4):15-20 2010	TURAN S. ....2 (2):6-8 2010
2 (4):42-45 2010	2 (1):50-53 2010	KELEŞ T. ....2 (3):7-13 2010	TOKATLI Z. ....2 (3):14-18 2010
ALTINBAŞ A. ....2 (1):40-41 2010	2 (3):38-39 2010	KOÇ M. ....2 (1):18-20 2010	TOPRAK S.K. ....2 (4):40-41 2010
2 (2):14-15 2010	2 (4):2-6 2010	KOÇ N. ....2 (4):37-39 2010	<b>U</b>
2 (2):14-15 2010	<b>D</b>	KÜLAH B. ....2 (3):19-23 2010	UÇANER A. ....2 (2):6-10 2010
2 (3):50-52 2010	DEMİR E. ....2 (1):41-44 2010	<b>M</b>	URVAY S. ....2 (1):42-44 2010
2 (4):7-9 2010	2 (2):11-13 2010	MİLANLIOĞLU A. ....2 (2):46-50 2010	2 (2):11-13 2010
ALTINBAŞ M. ....2 (1):42-44 2010	DERE H. ....2 (1):46-49 2010	2 (3):43-45 2010	2 (4):2-6 2010
2 (1):56-60 2010	DİNÇ S. L. ....2 (4):42-45 2010	2 (4):33-36 2010	<b>Y</b>
2 (2):11-13 2010	DİZEN H. ....2 (1):18-20 2010	<b>O</b>	YALÇIN B. ....2 (2):51-55 2010
2 (3):38-39 2010	DURGUN M. ....2 (4):10-14 2010	OCAK S. ....2 (1):18-20 2010	YARCI GÜRSOY A. ....2 (1):22-25 2010
2 (3):53-55 2010	DURMAZ T. ....2 (3):7-13 2010	OYMAK A. ....2 (4):42-45 2010	YAVUZCAN A. ....2 (4):7-9 2010
2 (4):2-6 2010	DURSUN E. ....2 (4):21-25 2010	<b>Ö</b>	YAZILITAŞ D. ....2 (1):42-44 2010
2 (4):46-47 2010	DURU N. ....2 (1):10-13 2010	ÖKTEM H.F. ....2 (4):10-14 2010	2 (2):11-14 2010
ANDIÇ N. ....2 (4):40-41 2010	<b>E</b>	ÖZAKPINAR H. R. ....2 (4):10-14 2010	2 (3):38-39 2010
ARSLAN B. ....2 (4):21-25 2010	EKİZ F. ....2 (1):40-41 2010	ÖZALP N. ....2 (1):18-20 2010	2 (4):2-6 2010
ARSLANTAŞ U. ....2 (3):7-13 2010	2 (2):14-15 2010	ÖZCAN K. M. ....2 (1):46-49 2010	YETER E. ....2 (3):7-13 2010
ASLAN V. ....2 (3):40-42 2010	2 (2):30-31 2010	ÖZDAŞ T. ....2 (1):46-49 2010	YILDIZHAN D. ....2 (2):16-18 2010
ASLAN Y. ....2 (2):43-45 2010	ERDOĞAN Y. ....2 (3):46-49 2010	ÖZDEMİR L. ....2 (2):16-18 2010	YILDIZ S. ....2 (3):24-27 2010
ATAN A. ....2 (2):43-45 2010	ERGÜL Z. ....2 (3):19-23 2010	ÖZKAN A. ....2 (2):51-55 2010	YILMAZ A. ....2 (3):46-49 2010
2 (3):33-37 2010	ERGÜN P. ....2 (3):46-49 2010	ÖZSOY M. ....2 (1):6-9 2010	YILMAZ AYDIN L. ....2 (3):46-49 2010
AVŞAR M. F. ....2 (2):32-37 2010	ERSOY U. ....2 (2):11-13 2010	<b>P</b>	YILMAZ B. ....2 (3):50-52 2010
AYTEN G. E. ....2 (3):46-49 2010	ERYILMAZ A. ....2 (4):21-25 2010	PAK İ. ....2 (4):42-45 2010	YILMAZ K. B. ....2 (3):19-23 2010
AYDIN E. ....2 (3):46-49 2010	<b>G</b>	<b>R</b>	YILMAZ TURAY Ü. ....2 (3):46-49 2010
AYGUN B. ....2 (4):7-9 2010	GÖKOSMANOĞLU F. ....2 (4):15-20 2010	RECEP Ö. F. ....2 (1):10-13 2010	YÜKSEL İ. ....2 (1):40-41 2010
AYHAN H. ....2 (3):7-13 2010	2 (3):28-32 2010	2 (2):14-15 2010	2 (2):14-15 2010
AYDIN A. Ö. ....2 (2):43-45 2010	GÖKTAŞ P. ....2 (3):28-32 2010	2 (3):30-31 2010	2 (3):50-52 2010
AYVA E. ....2 (2):38-42 2010	2 (3):28-32 2010	2 (4):2-6 2010	2 (4):42-45 2010
<b>B</b>	GÜL G. ....2 (1):6-9 2010	<b>S</b>	YÜKSEL O. ....2 (1):40-41 2010
BİBER Ç. ....2 (3):46-49 2010	<b>B</b>	SAĞLAM R. ....2 (3):14-18 2010	2 (2):14-15 2010
BİLİR C. ....2 (1):22-25 2010	BİBER Ç. ....2 (3):46-49 2010	SAKÇAK İ. ....2 (2):31-37 2010	2 (2):30-31 2010
2 (3):24-27 2010	2 (1):22-25 2010	SARIBACAK CAN E. ....2 (3):40-42 2010	2 (3):50-52 2010
2 (3):28-32 2010	2 (3):24-27 2010	SARIKATIPOĞLU H.Y. ....2 (1):10-13 2010	2 (4):42-45 2010
2 (4):15-20 2010	2 (3):28-32 2010	SAV M. Y. ....2 (2):16-18 2010	2 (1):40-41 2010

# SYNLAB & ANKALAB

## LABORATUVARLARI

- 4000'in üzerinde farklı laboratuvar testi
- Her türlü laboratuvar hizmet alımları
- Bilimsel projelere destek



SYNLAB + ANKALAB iki profesyonel laboratuvar gurubunun birleşiminden daha fazlası demektir.



  
lab services  
[www.synlab.com](http://www.synlab.com)

  
LABORATUVARLARI

[www.ankalab.com](http://www.ankalab.com)

# ORTADOĞU TIP DERGİSİ

## YAZIM KURALLARI

### YAZARLARIN DİKKATİNE

#### Kapsam

**Ortadoğu Tıp Dergisi**, üç ayda bir sayı olacak şekilde yılda 4 kez (Mart, Haziran, Eylül ve Aralık) yayınlanır. Dergi, tıbbın değişik alanlarında yapılan klinik veya deneysel araştırmaları, özgün olgu sunumlarını, editöre mektup yazılarını, teknik yazıları ve bir konu hakkında yazılmış davetli derlemeleri kabul eder. Bölgesel sıklık ve özellik gösteren tıbbi konular da yazılan araştırma ve olgu sunumu yazılarına öncelik verir. Ayrıca Dergide tıp alanında yapılacak olan ulusal ve uluslararası bi- limsel toplantı veya sempozyumlar da duyurulur. Yazarlar ve okuyucular arasındaki bilimsel iletişim yazılarını yayınlamak veya yayınlamamak editörün yetkisindedir. Editör ve Yayın Yürütme Kurulu burada belirtilen kuralları tam olarak karşılamayan bir yazıyı doğrudan ret etme, uygun değişiklikleri kendisi yapma veya bu değişiklikleri yapmak üzere yazara geri gönderme yetkisine sahiptir. Dergide daha önce başka yerde yayınlanmamış ve Dergi Yayın Kurulu ve Yazı İnceleme Kurulunca uygun görülen yazılar yayınlanır. Gönderilen yazılar konu ile ilgili üç yazı inceleme kurulu üyesinden ikisinin olumlu görüşü aldığında yayınlanmaya hak kazanır. Daha önce Kongrede poster veya sözlü sunumu yapılmış olan bildiriler, belirtilmek kaydıyla Dergide makale veya olgu sunumu olarak yayınlanabilir.

#### Yayın Dili

Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizcedir. Makalelerin İngilizce yazılmış “özet bölümü” olmalıdır. İngilizce hazırlanmış metinlerin (yabancı uyruklu olanlar hariç) “Türkçe özeti” olmalıdır. Editör, yayınlanmak üzere gönderilmiş ve değerlendirme sürecinin sonunda yayınlanma kararı verilmiş ve Türkçe yazılmış yazıların bire-bir İngilizce’ye çevrilmesini yazarlardan isteyebilir. İnsanlar üzerinde yapılan tüm çalışmalarda, “Yöntem ve Gereçler” bölümünde çalışmanın ilgili komite tarafından onaylandığı veya **çalışmanın Helsinki İlkeler Deklerasyonuna (www.wma.net/e/policy/b3.htm) uyularak gerçekleştirildiğine dair bir ibare yer almalıdır.** Çalışmaya dahil edilen tüm insanların bilgilendirilmiş onam formunu imzaladığı metin içinde belirtilmelidir. Yazının içeriğinden tüm yazarlar sorumludur, Ortadoğu Tıp Dergisi yazarlar tarafından ileri sürülen fikirler ve yapılan yorumlarla ilgili herhangi bir sorumluluk kabul etmez. Yayımlanan yazıların telif hakkı Ortadoğu Tıp Dergisine aittir. Yayınlanmış yazılar, kısmen veya tamamen, Dergi Editörlüğünün yazılı izni olmadan yeniden yayınlanamaz. Tüm yazarların çalışmaya aktif olarak katılmış olması gereklidir.

#### Yazı Metni Düzeni

Tüm yazı metni “iki aralıklı” olarak ve Times New Roman (TR) yazı tipinde yazılmalıdır. Harf boyutu Başlık için 12 punto, özetler için 9 punto, tablolar için 8 punto ve metnin diğer kısımları için 10 punto olmalıdır. Yazı metni aşağıdaki ana başlıkları sırasıyla içermelidir:

- **Özet:** Yapılandırılmış Özet (araştırman yazıları = makaleler için)
- **Giriş:** Uygun kaynaklarla desteklenen çalışmanın doğası ve amacı
- **Gereç (Hastalar) ve Yöntem [olgu sunumları için: olgu sunumu]:** Klinik ve teknik işlemlerin detaylarını, çalışma planını, örnek büyüklüğünü, dahil etme ve hariç tutma kriterlerini, kullanılan araçları, verinin nasıl elde edilip analiz edildiğini, kullanılan istatistik yöntemi belirtilir.
- **Bulgular (sadece araştırmalar için):** Çalışmadan elde edilen sonuçlar kısa, öz ve açık bir şekilde belirtilir.
- **Tartışma:** Elde edilen sonuçlar açıklanır, diğer yazarlar tarafından bulunanlarla ilişkileri ve pratik klinikteki anlamı açıklanır.
- **Sonuç:** Araştırmadan elde edilen sonuç kısaca ve net olarak açıklanır. Araştırmanın literatüre, varsa katkısı varsa belirtilir.
- **Teşekkür (varsa):** Yazının hazırlanmasına veya araştırmaya anlamlı katkıları bulunan kişilere teşekkür edilebilir.
- **Kaynaklar:** Sadece gerekli kaynaklar kullanılmalıdır. Kaynaklar metinde yerleşme sırasına göre numaralanmalı ve metin içinde kaynak numarası parantez içinde verilmelidir. Eğer kaynak gösterilen çalışmada 6’dan fazla yazar var ise ilk üç yazardan sonra ‘et al.’ (Türkçe kaynaklar için ‘ve ark’) yazılmalıdır. Dergi isimleri MEDLINE’ a göre kısaltılması (www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=journals), eğer Index Medicus tarafından taranmayan bir dergi kaynak gösterilecekse, bu derginin adı tam olarak yazılmalıdır. Kaynak sayısı mümkünse 15 ila 40 arasında olmalıdır.

#### Yazar Sıralaması

Yazıya katkı ölçüsünde yazar isimleri sıralanır. Yazarlar tanımlanırken üst rakam kullanılır (1,2,3..) ve altta açıklanır. Yazarların ünvanları kullanılmaz, yalnızca isimleri yazılır.



## ÖRNEK:

### KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİNDE VENA KAVA SÜPERİORUN NEDEN OLDUĞU SORUNLAR

Aslı GÜLER<sup>1</sup>, Saniye YURT<sup>2</sup>, Mehmet COŞKUN<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Ankara

<sup>2</sup> Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi Radyoloji Kliniği, Ankara

<sup>3</sup> Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara

### Yapılandırılmış özet ve anahtar kelimeler

Her yazılı eserde en az 100 en çok 200 kelimedenden oluşan Türkçe ve İngilizce özet bulunmalıdır. Ancak İngilizce yazılan ve Türkiye dışından gönderilen yazılarda Türkçe özet (ve Türkçe anahtar kelime) şartı aranmaz. Araştırma türü yazılarda özet, yapılandırılmış olmalı, Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç bölümlerini içermelidir. Olgu sunumu ve derlemelerin özetlerinin yapılandırılması gerekli değildir.

Özet bölümünde kısaltmalar kullanılmamalı, kaynak gösterilmemeli ve tablo olmamalıdır. Özet bölümünden sonra en fazla 5 olmak üzere anahtar kelime verilmelidir. Anahtar kelimeler, Medical Subject Headings (MeSH) of Index Medicus’ e göre hazırlanmalıdır.

### Kısaltmalar

Kısaltma, ilgili sözcüğün metin içinde ilk geçtiği yerde yapılmalı ve parantez içinde kısaltması gösterilmelidir. Başlık veya özette kısaltma yapılmamalıdır.

Ölçme birimleri – Metrik sistem birimleri kullanılmalıdır.

İlaçlar – İlaçların jenerik isimleri (ticari isimleri kullanılmamalı), dozu, uygulama yolu ve uygulama sıklığı ile birlikte yazılmalıdır.

Sayılar- 1-10 arasındaki sayılar yazı olarak (örn. beş, altı, yedi..), 10’dan daha büyükleri ise arabik (11, 13, 15...) yazılmalıdır. Cümle başına gelen sayılar yazıyla yazılmalıdır (örn. Onaltı hasta ....).

Bakteri isimleri örnekte olduğu gibi kısaltılmalı: “Eschericia coli” şöyle kısaltılabilir : E. coli.

### Tablolar

Her tablo, bir başlığa sahip olmalı, ayrı bir sayfada hazırlanmalı ve Romen rakamları ile numaralandırılmalıdır. Tablo başlığı, tablonun en üst kısmına yazılmalıdır.

### Şekil ve resimler

Tüm şekiller yazıda geçiş sırasına göre Arabi harflerle numaralandırılmalı ve bir başlığa sahip olmalıdır. Şekillerin elektronik uyarlamaları, yazı ile birlikte, ama ayrı bir dosya olarak jpg formatında olmalıdır. Sunulan çalışma yayına kabul edildiği zaman tüm şekillerin asılları yazarlardan istenir.

Eğer renkli resim veya şekil içeren bir çalışma yayınlanmak üzere kabul edilirse, yazarlardan renkli basım ücreti istenir. Mikroskop görüntüsü içeren resimlerde boyama tekniği ve kullanılan büyütme resim başlığında belirtilmelidir.

Şekil ve resimler için hazırlanan dosyalar online gönderme sistemine birer birer yüklenmeli ve bu dosyalara tercihen “manuscriptcode\_fig1.jpg” gibi bir isim verilmeli, yazar veya kurum adını içeren dosya adları kullanılmamalıdır.

### Eserlerin gönderilmesi

Metinlerin tamamı 3,5 inch’lik diskete ya da CD veya flash diske kopyalanmış olarak ve basılmış üç nüsha ile bir zarf içinde gönderilmelidir. Yazılar elektronik olarak da web sitemize gönderilebilir.

İlişikteki üst yazıda metnin tüm yazarlarca okunduğu ve onaylandığı, yazının yayına kabul edilmesi halinde telif hakkının Dergiye devredileceği belirtilmelidir.

Yazışma adresi makalenin sonunda belirtilmelidir.

Yazılar aşağıdaki adrese gönderilmeli ya da elden teslim edilmelidir.

### ADRES: DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.

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

www.dntortadoguyayincilik.com.tr

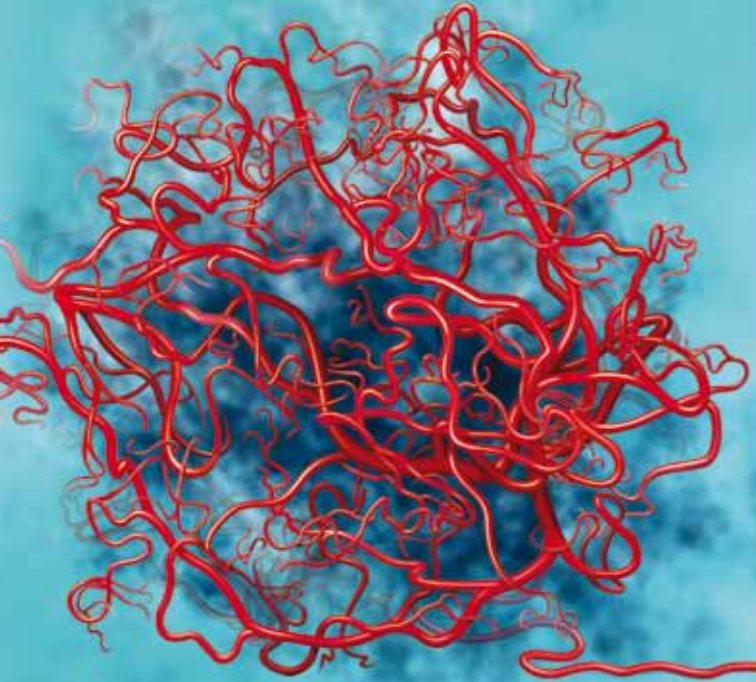
e-posta: bilgi@dntortadoguyayincilik.com.tr

Tel: 418 40 77 & Fax: 418 40 67





Anjiyogenezi durdurun



Sağkalımı artırın

Metastatik kolorektal kanser tedavisinde sağkalımı artırdığı kanıtlanmış ilk anti-anjiyojenik tedavi<sup>1</sup>

**ALTUZAN<sup>®</sup>**  
bevasizumab  
Anjiyenez  
inhibisyonunda lider

Referans: 1. Pohl et al. Oncology 2008 Apr 15;22(4):456-62.

**ALTUZAN<sup>®</sup> 400 mg / 16 ml ve 100 mg / 4 ml Konsantré infüzyon çözeltisi - Kısa Prospektüs Bilgisi**  
Formülü: Her bir flakon 16 ml'lik çözelti içinde 400 mg bevasizumab veya 4 ml'lik çözelti içinde 100 mg bevasizumab içerir. **Endikasyonları:** ALTUZAN (bevasizumab), 5-florourasil/folinik asit veya 5-florourasil/folinik asit/irinotekan ile kombine olarak metastatik kolon ve metastatik rektum kanserinin birinci basamak tedavisinde kullanılır. Daha önceki basamaklarda bevasizumab'ın kullanılmadığı durumlarda 5-florourasil/folinik asit veya 5-florourasil/folinik asit/irinotekan ile kombine olarak ikinci ve sonraki basamaklarda kullanılır. **Özellikleri:** ALTUZAN, insan vasküler endotelial büyüme faktörüne (VEGF) spesifik olarak bağlanan ve biyolojik aktivitesini nötralize eden bir rekombinant insan monoklonal antikordur. VEGF'nin biyolojik aktivitesini nötralize ederek tümörlerin damarlanmalarını ve dolayısıyla tümörlerin büyümelerini yavaşlatır. Metastatik hastalığın ilerlemesini inhibe edilmiş ve mikrovasküler geçirgenlik azaltılmıştır. **Kontrendikasyonları:** ALTUZAN'ın içerdiği herhangi bir maddeye, Chinese hamster over hücreleri üreten veya diğer rekombinant insan veya humanize edilmiş antikorlara aşırı duyarlılığı olan kişilerde kontrendikedir. ALTUZAN tedavi edilmemiş Santral Sinir Sistemi (SSS) metastazları bulunan hastalarda kontrendikedir. **Uyarılar/Önlemler:** Metastatik kolon veya rektum kanserli hastalar ALTUZAN ve kemoterapi ile tedavi edildiklerinde gastrointestinal perforasyon gelişme riski artabilir. ALTUZAN yara iyileşme sürecini olumsuz etkileyebilir. Beş klinik çalışmada yalnız kemoterapi uygulanan hastalarla karşılaştırıldığında kemoterapi ile kombine olarak ALTUZAN verilen hastalarda serebrovasküler olay, geçici iskemik atak ve miyokard enfarktüsünü içeren arteriyel tromboembolizm olaylarının görülme sıklığı daha yüksek olmuştur. Metastatik kolon veya rektum kanserli hastalarda tümörle ilişkili kanama riski artmış olabilir. **GEBELERDE KULLANILMAMALIDIR. Yan Etkiler:** En sık görülen advers etkiler: Gastrointestinal perforasyonlar, hemoraji, arteriyel tromboembolizm. ALTUZAN'ın kemoterapi ile birlikte veya kemoterapisiz alan hastalar üzerinde yapılan klinik çalışmalarda en sık gözlenen yan etkiler: ishal, bulantı ve non-spesifik ağrıdır. İlaç Etkileşimleri: Çalışma AVF2107'de JFL'yi (irinotekan/5-Florourasil/L-Asparagin) tek başına alan hastalardaki ve ALTUZAN ile kombine olarak alan hastalardaki irinotekan konsantrasyonları benzer olmuştur. Başka antineoplastik ajanlar ile formal ilaç etkileşimi çalışmaları yapılmamıştır. Bununla birlikte, mevcut veriler bevasizumabın, 5-florourasil, karboplatin, paklitaksel ve dokсорubisin'in farmakokinetiklerini etkilemediğini düşündürmektedirler. **Kullanım Şekli ve Dozu:** Önerilen ALTUZAN dozu, her 14 günde bir intravenöz infüzyon şeklinde verilen 5 mg/kg vücut ağırlığı dozudur. **DONDURMAYIN, ÇALKALAMAYIN.** Hazırlandıktan sonra hemen kullanılmalıdır. **Yasal kategorisi:** Reçete ile satılır. Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz. **Ruhsat Sahibi:** Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi, Güney Plaja Eski Büyükdere Asfaltı No:17/A, 34398 Maslak / İstanbul Tel: (212) 366 90 00 Üretim Yeri: F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, İsviçre İlanı ile Genentech Inc., Güney San Francisco, ABD'de üretilmiştir. **Ticari Şekli:** ALTUZAN ROCHE 400 mg / 16 ml konsantré infüzyon çözeltisi, 1 flakon ve ALTUZAN ROCHE 100 mg / 4 ml konsantré infüzyon çözeltisi, 1 flakon **Ruhsat Tarihi ve Numarası:** ALTUZAN ROCHE 400 mg / 16 ml konsantré infüzyon çözeltisi: 22.12.2005 - 118/94, ROCHE 100 mg / 4 ml konsantré infüzyon çözeltisi: 22.12.2005 - 118/92 **Prospektüs Onay Tarihi:** 31.07.2007 **ALTUZAN 400 mg / 16 ml konsantré infüzyon çözeltisi %8 KDV Dahil Perakende Fiyatı ve Onay Tarihi:** 2.837,75 TL / 02.04.2009 **ALTUZAN 100 mg / 4 ml konsantré infüzyon çözeltisi %8 KDV Dahil Perakende Fiyatı ve Onay Tarihi:** 731,01 TL / 02.04.2009 [www.roche.com.tr](http://www.roche.com.tr)

AVA004D408 • Dokümanlar için hazırlanmıştır.

# ÖZEL BÜYÜK ORTADOĞU TIP MERKEZİ



Sağlığınızı Ertelemeyin  
Sağlık İhmale Gelmez

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

Tel: 0 (312) 315 55 45 & Fax: 0 (312) 315 33 35 [www.buyukortadogutip.com.tr](http://www.buyukortadogutip.com.tr)

# Neo-adjuvan ve adjuvan tedavinin HER2'sinde de Herceptin® 1,2

şimdi de

52

hafta

geri ödemede

**Referanslar:** 1. Prospektüs bilgisi 2. NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology, Breast Cancer, V.1.2009

**Formülü:** Bir flakon 150 mg trastuzumab içerir. **Endikasyonları:** Herceptin HER2'yi yüksek düzeyde eksprese eden metastatik meme kanserli hastaların tedavisinde, metastatik hastalığı için bir veya daha çok kez kemoterapi gören hastaların tedavisinde tek ajan olarak, metastatik hastalığı için kemoterapi görmemiş hastaların tedavisinde taksanlarla kombine olarak endikedir. Ayrıca Herceptin HER2'yi yüksek düzeyde eksprese eden erken evre meme kanserli hastalarda, lenf nodu tutulumu olan hastaların adjuvan ve neoadjuvan tedavisinde, lokal ileri hastalık bulguları olan hastaların neoadjuvan tedavisinde, lenf nodu tutulumu olmayan ancak hormon reseptörlerinin negatif olması, tümör büyüklüğünün 2 cm'den fazla olması, grade 2 veya 3 olması ve yaşı 35'den küçük olması durumlarından birine sahip olan hastaların adjuvan tedavisinde endikedir. **Özellikleri:** Trastuzumab insan epidermal büyüme faktörü reseptör 2 proteininin (HER2) ekstraselüler bölgesini seçici olarak hedefleyen rekombinant DNA kökenli IgG yapısında bir insan monoklonal antikordur. In vitro deneyler ve hayvanlardaki çalışmalar trastuzumabın HER2'yi yüksek düzeyde eksprese eden insan tümör hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiğini göstermiştir. Ayrıca trastuzumab, antikora-bağlı hücreler sitotoksikite (ADCC) için güçlü bir araçtır. **Kontrendikasyonları:** Herceptin trastuzumab veya ilacın içerdiği diğer yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir. **Uyarılar/Önlemler:** Herceptin tedavisine, kanser hastalarının tedavisinde deneyimli doktorun gözetimi altında başlanmalıdır. Kardiyomyopati ve hipersensitivite reaksiyonları gözlenebilir. Herceptin tedavisine başlanmadan ve tedavi esnasında sol ventrikül fonksiyonu değerlendirilmelidir. Kardiyak disfonksiyonlu hastaların yaklaşık üçte ikisi kardiyak semptomlar için tedavi görmüş; çoğu tedaviyle iyileşmiştir. **Yan Etkiler:** Enfüzyon reaksiyonu, kardiyovasküler problemler, asteni, sırt ağrısı, göğüs ağrısı, üşüme, ateş, grip sendromu, baş ağrısı, anoreksi, konstipasyon, diyare, dispepsi, şişkinlik, bulantı ve kusma. **İlaç Etkileşimleri:** İnsanlarda Herceptin ile yapılmış hiçbir formel ilaç etkileşim çalışması yoktur; Klinik çalışmalarda kullanılan başka ilaçlarla klinik açıdan anlamlı etkileşim gözlenmemiştir. **Kullanım Şekli ve Dozu:** Herceptin tedavisine başlamadan önce HER2 testi yapılması şarttır. Haftalık doz rejiminde başlangıç için önerilen uygulamada, 4 mg/kg (vücut ağırlığı) yükleme dozundaki Herceptin 90 dakikalık intravenöz enfüzyon olarak uygulanır; sonraki dozlar için haftalık Herceptin dozu 2 mg/kg (vücut ağırlığı) dir. Başlangıçtaki yükleme dozu iyi tolere edilirse doz, 30 dakikalık enfüzyon olarak uygulanabilir. Alternatif 3 haftalık doz programında başlangıç için önerilen 8 mg/kg (vücut ağırlığı) yükleme dozu ve 3 hafta sonrasında 3 haftalık aralıklarla tekrarlanan 6 mg/kg (vücut ağırlığı) doz, 90 dakika süresince enfüzyon olarak uygulanır. Intravenöz yükleme veya bolus olarak uygulanmamalıdır. **Yasal Kategorisi:** Reçete ile satılır. Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz. **Ruhsat Sahibi:** Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi, Güney Plaza, Eski Büyükdere Asfaltı, No: 17/A, 34398 Maslak/İstanbul Tel: (212) 366 90 00, www.roche.com.tr. **Üretim Yeri İsim ve Adresi:** F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, İsviçre **Ticari Sekli:** Herceptin 150 mg tek dozlu liofilize toz içeren flakon, 1 adet **Ruhsat Tarihi ve Numarası:** 01.08.2003-114/34 **Güncel prospektüsün son güncelleme tarihi:** 12.08.2009 **Herceptin 150 mg flakon %8 KDV Dahil Perakende Fiyatı ve Onay Tarihi:** 1.426,07 TL / 02.04.2009

Roche Müstahzarları Sanayi A.Ş.  
Güney Plaza Eski Büyükdere Asfaltı No:17/A  
34398 Maslak-İstanbul [www.roche.com.tr](http://www.roche.com.tr)



Ortak Geleceğimiz İçin Keşfediyoruz



**Herceptin®**  
trastuzumab

Güç • Güven • Gelecek