

ORTADOĞU®



TIP DERGİSİ

ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL

Bilimsel Tıp Dergisi

EYLÜL 2017, Cilt:9 Sayı:3

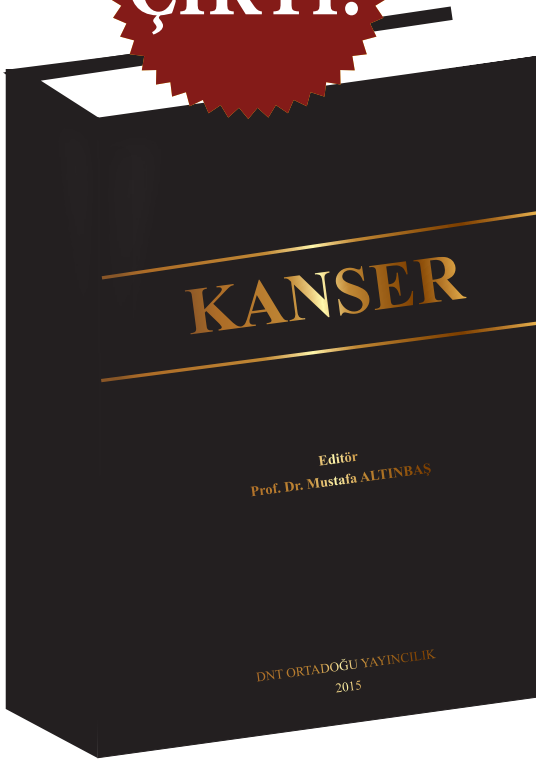
ISSN NO: 1309-3630

3 Ayda Bir Yayınlanır



Ortadoğu
Yayincılık

ÇIKTI!



TÜRKİYE'DE BİR İLK!

154 UZMAN DOKTORUN HAZIRLADIĞI

KAYNAK KİTAP

Satış Noktaları

Dost Kitabevi
Nobel Kitabevi
Güneş Kitabevi

SİPARİŞ HATTI: 0 554 571 56 52

ORTADOĞU TIP DERGİSİ

ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL

ONURSAL EDİTÖR / HONORARY EDITOR

Dr. Sadi KAYA

BAŞ EDİTÖR / EDITORS-in-CHIEF

Dr. Mustafa ALTINBAŞ

EDİTÖR/ EDITOR

Dr. Aydın ÇİFTÇİ

EDİTÖR YARDIMCILARI / CO-EDITORS

Dr. Mustafa PAÇ

Dr. Mitat KOZ

Dr. Murat ALBAYRAK

Dr. Salih CESUR

Dr. Remzi SAĞLAM

Dr. Mustafa Sancar ATAÇ

Dr. Serkan TURSUN

Dr. Esra YÜRÜMEZ

YAYIN YÜRÜTME KURULU / EDITORIAL BOARD

Dr. Mustafa ÖZTÜRK

Dr. Mehmet İLERİ

Dr. Süleyman GÖKDUMAN

Dr. Metin ÖZSOY

Dr. Şevki Mustafa DEMİRÖZ

İmtiyaz Sahibi / Franchise Owner

DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş. adına

Dr. Eyüp ÖZEREN

Genel Koordinatör / General Coordinator

Uğur C. SEVİM

Yazı İşleri-Redaksiyon (Redaction)

Dr. Metin ÖZSOY

Grafik Tasarım / Graphic Design

Başak AY KARABAK

Yayına Hazırlayan / Publisher

DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.

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

GSM: 0554 571 56 52

www.dntortadoguyayincilik.com

E-posta: dnt.ortadoguyayin@gmail.com

Eylül 2017, Cilt:9 Sayı:3

ÜÇ AYDA BİR YAYINLANIR

DERGİ ABONELİK ÜCRETİ: 120 TL (4 SAYI)

Yazılarınız Dergipark Üzerinden Dikkate Alınacaktır.

Makale Gönderim Adresi

http://dergipark.ulakbim.gov.tr/ortadogutipdersisi

ORTADOĞU TIP DERGİSİ

TÜRK TIP DİZİNİ, ULAKBİM, EBSCO ve TÜRKİYE ATIF DİZİNİ

KAPSAMINDADIR.

EDİTÖRDEN / EDITORIAL

Dergimizin 9. Yıl 3. Sayısı ile tekrar karşınızdayız. Dergimizde gerçekleştirdiğimiz Yönetim değişimi, Dergi kalitesine yansımaya başladı. Bu meyanda büyük emek gösteren Dergi Editörümüz Dr. Aydın Çiftçi'ye ve diğer mesai arkadaşlarıma teşekkür ediyor, gayretlerinin giderek artmasını temenni ediyorum.

Dergimizde yayımlanmasını istediğiniz araştırma makalelerini ve vaka sunumlarını DergiPark üzerinden bekliyoruz.

Bu sayımızda aşağıdaki klinik çalışmaları, derleme ve vaka sunumlarını siz okuyucularımıza sunuyoruz, umarım beğeni ile takip edersiniz.

MAKALELER:

1-Gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonu yapılan açıklanamayan infertil olgularda FSH/LH oranının rolü

2-Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının direnç profilleri: Beş yıllık değerlendirme

3-Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarında antibiyotiklere direnç oranı

4-Sezaryen öncesi tahmini fetal ağırlık ölçümünün sezaryen insizyon uzunluğuna etkisi

5-Mikropapiller tiroid kanserlerinde tümör çapına ve tek odak-çoklu odak oluşuna göre operasyon bulgularının değerlendirilmesi

DERLEME:

1-Kemik iyileşmesinde hyaluronik asitin etkinliğinin değerlendirilmesi: derleme

VAKALAR:

1-Yanakta soliter fibröz tümör

2-Familyal hipokalsiürik hiperkalsemili olgularımız

3-Kemirgen temas öyküsü olmayan bir olguda Hantavirüs hemorajik ateş renal sendrom

4-Portal ven trombozuna sekonder siroz gelişen MTHFR gen mutasyon olgusu

Dergimize göstermeye devam ettiğiniz yüksek alaka için çok teşekkür ediyorum. Tekraren altını çizmek isyiyorum ki, yeni yayın politikamızı desteklediğiniz için minnettarım. Dergimizin yaşaması için bu kararları almak durumunda kaldık. Buna karşılık Dergi kalitemizi artırarak beğeninizi üst düzeye çıkarmayı amaçladık ve de birlikte bunu başardık, mutluyuz.

Müteakip sayılarda buluşmak ümidiyle esen kalın !

Saygılarımla,

PROF. DR. MUSTAFA ALTINBAŞ

BAŞ EDITÖR



İÇİNDEKİLER

INDEX

EDİTÖRDEN

Orijinal Makale (Original Article)

Gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonu yapılan açıklanamayan infertil olgularda FSH/LH oranının rolü.....103

Role of FSH / LH ratio in unexplained infertile cases with ovulation induction with gonadotropin

Mehmet Çınar, Özlem Gün Eryılmaz, Ömer Hamid Yumuşak, Rifat Taner Aksoy, Hatice Çelik Kansu

Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının direnç profilleri: Beş yıllık değerlendirme.....108

Assessment of *Pseudomonas aeruginosa* resistance profiles in intensive care units: Five-year outcomes

Tuna Demirdal, Pınar Şen, Erkan Yula, Selçuk Kaya, Salih Atakan Nemli, Mustafa Demirci

Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarında antibiyotiklere direnç oranı.....113

Antimicrobial resistance of *Stenotrophomonas maltophilia* isolated from various clinical specimens

Pınar Şen, Erkan Yula, Hakan Er, Serdar Güngör, Rahim Özdemir, Nurten Baran, Tuna Demirdal, Mustafa Demirci

Sezaryen öncesi tahmini fetal ağırlık ölçümünün sezaryen insizyon uzunluğuna etkisi.....118

The effect of assessment of estimated fetal weight before cesarean on incision length

Sibel Mutlu, Ali Ramazan Benli

Mikropapiller tiroid kanserlerinde tümör çapına ve tek odak-çoklu odak oluşuna göre operasyon bulgularının değerlendirilmesi.....123

Evaluation of surgical results of micropapillary thyroid cancers according to tumor size and focality

Bekir Uçan, Muhammed Erkam Sencar, Muhammed Kızılgül, Mustafa Özbek, İlknur Öztürk Ünsal, Erman Çakal

Derleme (Review)

Kemik iyileşmesinde hyaluronik asitin etkinliğinin değerlendirilmesi: derleme.....127

Evaluate the effect of hyaluronic acid on bone healing: review

Mustafa Öztürk, Aykut Kahveci

Vaka Sunumu (Case Report)

Yanakta soliter fibröz tümör.....134

Solitary fibrous tumor in the malar area

Hatice Kaplanoglu, Özdemir Meriç Tüzün, Veysel Kaplanoglu, Alper Dilli, Baki Hekimoglu

Familiyal hipokalsiürik hiperkalsemili olgularımız.....137

Our cases with familial hypocalciuric hypercalcemia

Muharrem Bayrak, Kenan Çadırcı, Ayşe Çarlıoğlu, Hakan Sevimli, Şenay Durmaz

Kemirgen temas öyküsü olmayan bir olguda Hantavirüs hemorajik ateş renal sendrom.....141

Hantavirus haemorrhagic fever with renal syndrome case who did not have any history of contact with a rodent

Taliha Karakök, Neşe Demirci, Salih Cesur, Cemal Bulut, Çiğdem Ataman Hatipoğlu, Sami Kınıklı, Ali Pekcan Demiröz

Portal ven trombozuna sekonder siroz gelişen MTHFR gen mutasyon olgusu.....146

A case with MTHFR gene mutation after secondary cirrhosis to portal vein thrombosis

Kenan Çadırcı, Ahmet Yalçın

Dergi Yazım Kuralları (Instruction)

DANIŐMA KURULU / ADVISORY BOARD

Dr. Cengiz AKALAN	Dr. Osman Nuri DİLEK	Dr. Muhammad Amanullah KHAN	Dr. Murat SÖNMEZER
Dr. Hüseyin AKAN	Dr. Ömer DİZDAR	Dr. Muzaffer KIRIŐ	Dr. Ömer ŐAKRAK
Dr. Hakan AKBULUT	Dr. İbrahim DOĞAN	Dr. Hakan KORKMAZ	Dr. Mustafa ŐAHİN
Dr. İbrahim AKDAĞ	Dr. Ayőenur DOSTBİL	Dr. Faruk KÖSE	Dr. Őaziye ŐAHİN
Dr. Ramazan AKDEMİR	Dr. Emir DÖNDER	Dr. Tankut KÖSEOĞLU	Dr. İrfan ŐENCAN
Dr. İstemihan AKIN	Dr. Murat DURANAY	Dr. Bahadır KÜLAH	Dr. Dilek ŐENEN
Dr. Mehmet Ali AKKUŐ	Dr. Engin DURSUN	Dr. Sayoki G. MFINANGA	Dr. İrfan TAŐTEPE
Dr. Duygu AKSOY	Dr. Őamil ECİRLİ	Dr. Aysel MİLANLIOĞLU	Dr. OĞuz TEKİN
Dr. Didem ALİEFENDİOĞLU	Dr. Yahya Cem ERBAŐ	Dr. Jamal MUSAYEV	Dr. Ali Teoman TELLİOĞLU
Dr. Murat ALBAYRAK	Dr. Behzat Rüchan ERGÜN	Dr. Nermin MUTLUER	Dr. Yasin TOKLU
Dr. Murat ALPER	Dr. Fikret ERGÜNGÖR	Dr. Öner ODABAŐ	Dr. Ahmet TOLU
Dr. Mehmet Akif ALTINBAŞ	Dr. Salim ERKAYA	Dr. Dilek KOŐAN OĞUZ	Dr. Murat TULMAÇ
Dr. Őadıman KIYKAÇ ALTINBAŞ	Dr. Kuddusi ERKILIÇ	Dr. Abdurrahman OĞUZHAN	Dr. Sualp TURAN
Dr. Mustafa ALTINDİŐ	Dr. Mikhail EROPKIN	Dr. Harika OKUTAN	Dr. Sualp TURGUT
Dr. Ayşe Gül KOÇAK ALTINTAŐ	Dr. Hamit ERSOY	Dr. Metin ORHAN	Dr. Serkan TURSUN
Dr. Ömer ANLAR	Dr. Gülfem ERSÖZ	Dr. Mustafa ÖVDEN	Dr. Necla TÜLEK
Dr. Rajae El AOUAD	Dr. Ertuğrul ERTAŐ	Dr. İbrahim ÖZCAN	Dr. Hakan TÜRKÇAPAR
Dr. Turgut ANUK	Dr. Elif Gül YAPAR EYİ	Dr. Kürőat Murat ÖZCAN	Dr. Ahmet UÇANER
Dr. Levent ARAL	Dr. Lanfranco FATTORINI	Dr. Fatih ÖZCAN	Dr. Engin UÇAR
Dr. Ferda ARTÜZ	Dr. Ethem GELİR	Dr. Arif ÖZDEMİR	Dr. Mehmet Emin ULUDAĞ
Dr. Doğan ATLIHAN	Dr. Faysal GÖK	Dr. Ahmet ÖZET	Dr. Vasfi ULUSOY
Dr. Metin AYDIN	Dr. Erol GÖKA	Dr. Füsün ÖZMEN	Dr. Selman ÜNVERDİ
Dr. Nursel AYDIN	Dr. Ülker GÜL	Dr. Onur ÖZLÜ	Dr. Yaprak ÜSTÜN
Dr. Mehmet Deniz AYLI	Dr. Mustafa GÜLŐEN	Dr. Ayşe Gül YILMAZ ÖZPOLAT	Dr. Hakan YAKUPOĞLU
Dr. Murat BAVBEK	Dr. Mehmet GÜMÜŐ	Dr. Berkant ÖZPOLAT	Dr. Bülent YALÇIN
Dr. Fahri BAYRAM	Dr. Hamit HANCI	Dr. Cihan ÖZTOPÇU	Dr. Samet YALÇIN
Dr. Ünal BAYIZ	Dr. Őamil HIZLI	Dr. Adnan ÖZTÜRK	Dr. Ayşe Filiz YAVUZ
Dr. Aydın BİLGİN	Dr. Abdurrahim İMAMOĞLU	Dr. Faruk ÖZTÜRK	Dr. Metin YILDIRIMKAYA
Dr. Cemal BULUT	Dr. Levent İNAN	Dr. Figen ÖZTÜRK	Dr. Nesligül YILDIRIM
Dr. Mustafa CENGİZ	Dr. Mehmet İLERİ	Dr. Gülay ÖZTÜRK	Dr. Derviş YILMAZ
Dr. Mehmet CITIRIK	Dr. İsmail İŐLEK	Dr. Ayőenur PAÇ	Dr. Nezaha YILMAZ
Dr. Abdurrahman COŐKUN	Dr. Seyed Mohammad JAZAYERİ	Dr. Janusz Tadeusz PAWESKA	Dr. Ömer YILMAZ
Dr. Mustafa ÇETİN	Dr. Defne KALAYCI	Dr. Ömer Faruk RECEP	Dr. Özcan YILMAZ
Dr. Aydın ÇİFCİ	Dr. Süleyman KALMAN	Dr. Remzi SAĞLAM	Dr. Sinan YOL
Dr. S. Selçuk ÇOMOĞLU	Dr. Sefa KAPICIOĞLU	Dr. Sinan SARICAOĞLU	Dr. Tahir YOLDAŐ
Dr. Aliye ESMAOĞLU ÇORUH	Dr. Alp KARADEMİR	Dr. Hikmet SARIKATİPOĞLU	Dr. Fulden YUMUK
Dr. Nevzat DABAK	Dr. Nurettin KARAOĞLANOĞLU	Dr. Pathom SAWANPANYALERT	Dr. Yüksel YUTTAŐ
Dr. Bülent DEMİRBEK	Dr. Mustafa KARAOĞLANOĞLU	Dr. Meral SAYGUN	Dr. Nazmi ZENGİN
Dr. Birol DEMİREL	Dr. Erkan KAPTANOĞLU	Dr. İbrahim Serdar SERİN	Dr. Nurullah ZENGİN
Dr. Özgür DEREN	Dr. M. Evvah KARAKILIÇ	Dr. Birgül Asuman SEVİN	
Dr. Nesrin DİLBAZ	Dr. Oskay KAYA	Dr. Tezcan SEZGİN	

Gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonu yapılan açıklanamayan infertil olgularda FSH/LH oranının rolü

Role of FSH / LH ratio in unexplained infertile cases with ovulation induction with gonadotropin

Mehmet Çınar, Özlem Gün Eryılmaz, Ömer Hamid Yumuşak, Rıfat Taner Aksoy, Hatice Çelik Kansu

Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi: 07.06.2016

Kabul Tarihi: 02.02.2017

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.319733

Öz

Amaç: FSH/LH oranının gonadotropin ile yapılan kontrollü ovulasyon indüksiyonu sikluslarının sonuçları üzerindeki etkisini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya kliniğimizde açıklanamayan infertilite tanısı ile takip edilen ve gonadotropin ile kontrollü ovarian hiperstimulasyon, devamında intrauterin inseminasyon (IUI) yapılan 66 hasta dahil edildi. Hastaların yaş, BMI, infertilite süresi, indüksiyon için kullanılan total gonadotropin dozu, HCG günü estradiol (E2) düzeyi, HCG günü endometrium kalınlığı, bazal FSH, LH, E2 düzeyleri, indüksiyon süresi, gebelik oluşumu ve gelişen folikül sayısı gibi demografik ve klinik değişkenleri kaydedildi. Hastalar FSH/LH oranı 2'nin altında olanlar (grup 1, n=42); 2 ve üzerinde olanlar (grup 2, n=24) olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Gruplar belirtilen değişkenler açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 66 hastanın ortalama yaşı 26.71 ± 1.01 idi. Gruplar arasında yaş, BMI, FSH düzeyi, HCG günü bakılan endometrium kalınlığı gebelik sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). HCG günü bakılan estradiol seviyesi, LH düzeyi, folikül sayısı FSH/LH oranı düşük olan grupta anlamlı yüksek; total gonadotropin dozu, bazal estradiol düzeyi, indüksiyon süresi ise istatistiksel olarak anlamlı düşük idi ($p < 0.05$). FSH/LH oranı ile HCG günü estradiol düzeyi, total gonadotropin dozu, estradiol düzeyi, indüksiyon süresi ve folikül sayısı arasında pozitif korelasyon vardı.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçlarına göre; artmış bazal FSH/LH oranı, açıklanamayan infertilite nedeniyle ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalarda over yanıtının kötü olması ile ilişkilidir.

Anahtar Kelimeler: Infertilite, açıklanamayan infertilite, FSH/LH oranı

Abstract

Aim: To evaluate the association between FSH/LH ratio and assisted reproductive techniques treatment outcomes in patients with unexplained infertility.

Material and Method: Sixty six unexplained infertile patient who underwent ovarian stimulation and intrauterine insemination protocol were enrolled this study. Risk factors evaluated were; age, BMI, infertility period, induction period, total gonadotropin dosage, Estradiol level at HCG day, endometrial thickness at HCG day, basal FSH, LH, E2 levels, pregnancy rates and follicle count. Patients divided in two groups whether FSH/LH ratio <2 (group 1, n=42) and ≥ 2 (group 2, n=24).

Result: The mean age of the study population was 26.71 ± 1.01 . There was no statically significant difference between groups in terms of age, BMI, FSH levels and pregnancy rate ($p > 0.05$). Induction period, total gonadotropin dosage, Estradiol level at HCG day, LH, E2 levels and follicle count were statically significant between groups ($p < 0.05$). There was a positive correlation between FSH/LH ratio and total gonadotropin dosage, Estradiol level at HCG day, Estradiol level, induction period and follicle count.

Conclusion: According to our results; increased basal FSH/LH ratio associated with poor ovarian response in ART cycles.

Keywords: Infertility, unexplained infertility, FSH/LH ratio

Giriş

İnfertilite, üreme çağındaki çiftlerin yaklaşık %15-20 etkilemektedir [1]. İnfertilite, çiftlerin en az bir yıl korunmasız cinsel ilişki sonrası gebelik elde edememesi için kullanılan bir terimdir [2]. İnfertilite nedenleri beden sağlığı ile ilgili geniş bir aralığı içermesinin yanı sıra endometrial patolojilerde bağlıdır. Değerlendirmelere başlamak için bir yıllık infertilite süresi kesin gereklilik olmamalıdır. İnfertilite süresinden bağımsız olarak, 35 yaş üzeri kadınlarda, adet düzensizliği olanlarda, pelvik infeksiyon ve ya endometriozis öyküsü olanlarda, bilinen kötü semen kalitesi olanlarda bir an önce incelemeye başlanmalıdır [3]. İntrauterin inseminasyon (IUI) ile birlikte ovulasyon indüksiyonu özellikle açıklanamayan, şiddetli olmayan erkek faktörü kaynaklı, anovulasyon nedenli infertilite için birincil tedavi yöntemi olarak kullanılır olmuştur. [4].

Over rezervini tahmin etmek için en sık kullanılan test bazal 3. gün folikül uyarıcı hormon (FSH) seviyesidir [5]. Bazal FSH seviyelerinin normal olmasına rağmen bazı hastaların ovarian stimülasyonu kötü sonuçlanır. Reprodüktif yaşlanma ile beraber serum FSH seviyeleri artmakta, daha sonraki basamakta ise lüteinleştirici hormon (LH) seviyelerinde artış göstermektedir [6]. Sonuçta menstrual siklusun üçüncü günü normal FSH seviyeleri ile beraber FSH/LH oranının artması, over rezervinin ve kötü ovulasyon sonuçlarının bir belirleyicisi olarak gösterebilir [7,8]. Literatürde de iyi tanımlandığı gibi [9,10] FSH/LH oranını iki veya üzerine çıkması ve seks hormon binding

(SHBG) düzeylerinin artması oosit kalitesini bozmakta ve implantasyon başarısını azaltmaktadır [11].

Çalışmamızda, FSH/LH oranının gonadotropin ile yapılan kontrollü ovulasyon indüksiyonu sikluslarının sonuçları üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin infertilite kliniğinde, yerel etik komiteden izin alınmasını takiben Ocak-Haziran 2013 tarih aralığında yapıldı.

Bu kesitsel çalışmamıza, hastanemizin infertilite kliniğinde belirtilen tarih aralığında açıklanamayan infertilite tanısı alan ve gonadotropin ile kontrollü ovarian hiperstimülasyon, devamında intrauterin inseminasyon (IUI) yapılan 22-45 yaş arası 66 hasta dahil edildi. Açıklanamayan infertilite tanısı için, hastalara bazal ultrasonografik muayene, menstrüel siklusun 3. Günü serum Estradiol (E2), Folikül stimüle edici hormon (FSH), lüteinize edici hormon (LH), Prolaktin (PRL) tahlilleri, adet 21. Günü progesteron düzeyi, histerosalpingografi (HSG), ve hastanın eşinin spermiogram sonuçları incelendi. Bazal infertilite tetkik sonuçları, tiroid fonksiyon testleri ve andojenler (testosteron, serbest testosteron, dihidroepiandosteron-sülfat) değerlendirildi. Bu testlerinde herhangi bir anormallik saptanamayan hastalara açıklanamayan infertilite tanısı konuldu. Tedavi sırasında hiperstimüle olan, ovarian hiperstimülasyon sendromu gelişen ve herhangi bir nedenle IUI yapılamayan hastalar çalışma dışı tutuldu. Hastaların yaş, BMI, infertilite süresi,

indüksiyon için kullanılan total gonadotropin dozu, HCG günü estradiol (E2) düzeyi, HCG günü endometrium kalınlığı, bazal FSH, LH, E2 düzeyleri, indüksiyon süresi, gebelik oluşumu ve gelişen folikül sayısı gibi demografik ve klinik değişkenleri kaydedildi. Carone ve ark.[12] nin yaptıkları çalışmada ovulasyon indüksiyonu sikluslarında indüksiyona alınan yanıtın FSH/LH düzeyinin optimum 2 ve üzerine çıktığında farklılaştığını göstermişlerdir. Benzer şekilde bizde çalışmamızda hastalarımızı FSH/LH oranı 2'nin altında olanlar (grup 1, n=42); 2 ve üzerinde olanlar (grup 2, n=24) şeklinde iki gruba ayırdık ve grupları yaş, vücut kitle indeksi, İnfertilite süresi, Total gonadotropin dozu, HCG günü endometrium kalınlığı, HCG günü estradiol seviyesi, bazal serum FSH, LH, E2 düzeyleri, indüksiyon süresi ve klinik gebelik oranları açısından istatistiksel olarak karşılaştırdık.

Verilerin analizi SPSS 15.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Veriler uygun şekilde kodlanarak düzenlendikten sonra sürekli değişkenleri tanımlamak için ortalamalar ve yüzdeler hesaplandı. Kategorik

değişkenler için Pearson Chi-square ve Fishers Exact testi, sürekli değişkenlerdeki ortalamaları hesaplamak için ise Student-t testi kullanıldı. Korelasyon analizi için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. P değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı farklılık kabul edildi.

Bulgular

Hastaların demografik ve klinik özellikleri tablo 1'de özetlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen 66 hastaların ortalama yaşı 26.71±1.01 idi. Gruplar arasında yaş, BMI, FSH düzeyi, HCG günü bakılan endometrium kalınlığı, klinik gebelik sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05). HCG günü bakılan estradiol seviyesi ve LH düzeyi FSH/LH oranı düşük olan grupta anlamlı yüksek; total gonadotropin dozu, estradiol düzeyi, indüksiyon süresi ve folikül sayısı ise istatistiksel olarak anlamlı düşük idi (p<0.05). FSH/LH oranı ile HCG günü estradiol düzeyi, total gonadotropin dozu, estradiol düzeyi, indüksiyon süresi ve folikül sayısı arasında pozitif korelasyon vardı. Korelasyon analizi tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	Grup 1 Mean ± SD n=42	Grup 2 Mean ± SD n=24	P değeri
Yaş	27.97±4.63	29.20±5.50	0.333*
BMI	26.28±0.91	27.42±0.88	0.192*
HCG E2	820 ± 497	540 ± 214	0.011*
İnfertilite süresi	5.11 ± 2.45	5.25 ± 2.48	0.836*
Total gonadotropin dozu	632 ± 226	920 ± 509	0.002*
HCG günü endometrium kalınlığı	9.83 ± 2.32	8.75 ± 2.06	0.061*
HCG günü estradiol seviyesi	820 ± 497	540 ± 214	0.011*
FSH	5.49 ± 1.87	6.36 ± 1.82	0.064*
LH	6.91 ± 3.37	2.94 ± 0.85	<0.001*
E2	61.9 ± 16.7	82.3 ± 57.6	0.034*
İndüksiyon süresi (yıl)	6.30 ± 1.07	8.33 ± 2.91	<0.001*
Gebelik n, (%)	6 (%14.2)	3 (%12.5)	0.700**
Folikül sayısı	4.8 ± 1.4	2.3 ± 1.2	0.029*
Folikül sayısı	4.8 ± 1.4	2.3 ± 1.2	0.029*

Grup1: FSH/LH oranı <2, grup2 FSH/LH oranı ≥, BMI: Vücut kitle indeksi, FSH: Folikül stimulan hormon, LH: Lüteinizan Hormon, E2: Estradiol
*Student t test ile hesaplandı, ** Fisher's Exact test, Chi Squire test uygulaması ile hesaplandı

Tablo 2. FSH/LH oranı ile değişkenlerin korelasyon analizi

	HCG günü E2		Total gn.dozu		E2		İndüksiyon süre		Folikül sayısı	
	CC	P	CC	P	CC	P	CC	P	CC	P
FSH/LH oranı	0,116	0.001	0.279	0.021	0.320	0.009	0.420	0.001	-0.431	<0.001

Tartışma

Reprodüktif dönemdeki kadınların yaşları yükseldikçe oosit sayısının düşmesi ile birlikte gerçekleşen endokrin değişiklikler üreme yeteneğinde azalmaya yol açmaktadır [13]. Yaşlanmanın bir sonucu olarak erken foliküler fazda normal estradiol salınımı ile birlikte geçici FSH yükseklikleri görülür. FSH konsantrasyonunun artması ile siklus süresi kısalır ve foliküler gelişim akselere olur; sonrasında LH seviyeleri yükselmeye başlar. Yüksek serum FSH düzeyleri FSH/LH oranını artırır ve serum estradiol konsantrasyonunu yükseltir. Bu durum yardımcı üreme tekniklerinin kullanıldığı sikluslarda kötü over cevabı olarak karşımıza çıkar [14]. Ancak, tek başına bir test ya da testlerin kombinasyonu stimülasyona yanıtı predikte edememektedir [15]. İnfertil çiftlerin yardımcı üreme teknikleri ile tedavisinde konsepsiyon şansını öngörmek önem arz etmektedir [16]. Bu yüzden tedavi öncesi danışmanlıkta prediktif değere sahip uygun parametreler kullanılır. Siklusun 3. Günü ölçülen serum FSH seviyeleri bu amaç için tercih edilir. Serum FSH düzeyi, inhibin B'nin ve foliküllerden üretilen estradiolün pitüiter bezdeki feedback etkilerinin bir sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu yüzden bazal FSH düzeyleri over rezervinin dolaylı bir göstergesi olarak kabul edilir ve infertilite tedavilerinde başarının bir belirteci olarak düşünülür. Bazal FSH düzeyleri ovulasyon indüksiyonuna başlamadan önce kullanılan bir belirteçtir [17]. Tedavi sırasında kullanılacak gonadotropin dozunun ve uygulanacak indüksiyon protokolünün seçiminde bazal FSH düzeyleri fikir vericidir. Özellikle düşük over rezervi olan hastalarda sikluslar arasında değişen bazal FSH düzeyleri, indüksiyona yanıtın kötü olacağı ve over cevabının sınırlı kalacağı da bir göstergesidir [18].

Çalışmamızda, açıklanamayan infertilite tanısı ile tedavi edilen 66 hastanın gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonu sonuçları incelendi. Hastaların tedaviye verdikleri cevaplar FSH/LH oranı ikinin üzerinde olan ve olmayan iki grup olacak şekilde incelendi. FSH/LH oranı ikinin üzerinde olan grupta serum LH düzeylerinin ve gelişen folikül sayılarının daha düşük olduğu ve indüksiyonda kullanılan total gonadotropin dozunun ve estradiol düzeylerinin daha yüksek olduğu görüldü. Serum FSH düzeyleri ve gebelik oranları bakımından gruplar arasında fark yoktu. FSH/LH oranı folikül sayısı, total gonadotropin dozu, estradiol düzeyi ve folikül sayısı ile korele idi.

Artmış FSH/LH oranının ovulasyon indüksiyonunda cevabı öngörmedeki rolü birçok geçmiş çalışmalarda tartışılmıştır. Mukherjee ve ark. [19] yaptıkları 74 hastadan oluşan çalışmada; FSH/LH oranının 3,6'nın üzerinde olmasını kötü ovarian cevap ile ilişkilendirmiştir. Barroso ve ark. [20] 28 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada benzer sonuçlara ulaşmıştır. Shrim ve ark. [21] yaptıkları çalışmada kötü ovarian yanıtı öngörmeye FSH/LH oranı için cut-off değeri 3 olarak bulmuştur. Biz çalışmamızda; FSH/LH oranı için daha önceki çalışmalara paralel şekilde cut-off değeri iki olarak aldık ve ikinin üzerindeki değerlerde; gelişen folikül sayısının düştüğü, kullanılan gonadotropin miktarının ise arttığını bulduk.

Mukherjee ve ark. [19] yaptıkları çalışmada bazal FSH düzeyleri arasında fark olmayan hastalarda düşük bazal LH düzeylerinin ovarian stimülasyona kötü cevap ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da FSH düzeyleri bakımından gruplar arasında fark olmamasına rağmen stimülasyona yanıtı düşük olan hastalarda bazal LH düzeylerinin daha düşük olduğunu gösterdik.

Sonuç olarak; artmış bazal FSH/LH oranı, açıklanamayan infertilite nedeniyle ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalarda kötü over cevabı ile ilişkilidir. Açıklanamayan infertilite nedeniyle yardımcı üreme teknikleri uygulanan hastaların FSH/LH oranları yüksek ise hastalara tedavi sırasında oluşacak over yanıtının düşük olabileceği konusunda danışmanlık hizmeti verilmesi hasta-hekim uyumu açısından önem arz etmektedir.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Roudebush WE, Kivens WJ, Mattke JM. Biomarkers of Ovarian Reserve. Biomark Insight. 2008;3:259-68.
2. Evers JL. Female subfertility. Lancet 2002;13:151-9.
3. Rouchou B. Consequences of infertility in developing countries. Perspect Public Health 2013;133:174-9.
4. Steures P, van der Steeg JW, Hompes PG, et al; Collaborative effort on the clinical evaluation in reproductive medicine. Intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation versus expectant management for couples with unexplained subfertility and an intermediate prognosis: a randomised clinical trial. Lancet 2006;368:216-21.

5. Scott RT Jr, Hofmann GE. Prognostic assessment of ovarian reserve. *Fertil Steril* 1995;63:1-11.
6. Lee SJ, Lenton EA, Sexton L, Cooke ID. The effect of age on the cyclical patterns of plasma LH, FSH, oestradiol and progesterone in women with regular menstrual cycles. *Hum Reprod*. 1988;3:851-5.
7. Lenton EA, Sexton L, Lee S, Cooke ID. Progressive changes in LH and FSH and LH: FSH ratio in women throughout reproductive life. *Maturitas*. 1988;10:35-43.
8. Orvieto R, Meltzer S, Rabinson J, Gemer O, Anteby EY, Nahum R. Does day 3 luteinizing-hormone level predict IVF success in patients undergoing controlled ovarian stimulation with GnRH analogues? *Fertil Steril*. 2008;90:1297-300.
9. Insler V, Shoham Z, Barash A, et al. Polycystic ovaries in non-obese and obese patients: possible pathophysiological mechanism based on new interpretation of facts and findings. *Hum Reprod* 1993;8:379-84.
10. Pagán YL, Srouji SS, Jimenez Y, Emerson A, Gill S, Hall JE. Inverse relationship between luteinizing hormone and body mass index in polycystic ovarian syndrome: investigation of hypothalamic and pituitary contributions. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1309-16.
11. Gordon UD, Harrison RF, Fawzy M, Hennelly B, Gordon AC. A randomized prospective assessor-blind evaluation of luteinizing hormone dosage and in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 2001;75:324-31.
12. Carone D, Caropreso C, Vitti A, Chiappetta R. Efficacy of different gonadotropin combinations to support ovulation induction in WHO type I anovulation infertility: clinical evidences of human recombinant FSH/human recombinant LH in a 2:1 ratio and highly purified human menopausal gonadotropin stimulation protocols. *J Endocrinol Invest* 2012;35:996-1002.
13. McClure N, McDonald J, Kovacs GT, et al. Age and follicular phase estradiol are better predictors of pregnancy outcome than luteinizing hormone in menotropin ovulation induction for anovulatory polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1993;59:729-33.
14. Sharara FI, Scott RT Jr, Seifer DB. The detection of diminished ovarian reserve in infertile women. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:804-12.
15. Tarlatzis BC, Zepiridis L, Grimbizis G, Bontis J. Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2003;9:61-76.
16. Barnhart K, Osheroff J. Follicle stimulating hormone as a predictor of fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998;10:227-32.
17. Bukman A, Heineman MJ. Ovarian reserve testing and the use of prognostic models in patients with subfertility. *Hum Reprod Update* 2001;7:581-90.
18. Creus M, Peñarrubia J, Fábregues F, et al. Day 3 serum inhibin B and FSH and age as predictors of assisted reproduction treatment outcome. *Hum Reprod* 2000;15:2341-6.
19. Mukherjee T, Copperman AB, Lapinski R, Sandler B, Bustillo M, Grunfeld L. An elevated day three follicle-stimulating hormone:luteinizing hormone ratio (FSH:LH) in the presence of a normal day 3 FSH predicts a poor response to controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril*. 1996;65:588-93.
20. Barroso G, Oehninger S, Monzó A, Kolm P, Gibbons WE, Muasher SJ. High FSH:LH ratio and low LH levels in basal cycle day 3: impact on follicular development and IVF outcome. *J Assist Reprod Genet* 2001;18:499-505.
21. Shrim A, Elizur SE, Seidman DS, Rabinovici J, Wiser A, Dor J. Elevated day 3 FSH/LH ratio due to low LH concentrations predicts reduced ovarian response. *Reprod Biomed Online* 2006;12:418-22.

Sorumlu Yazar: Mehmet Çınar, Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Talatpaşa Bulvarı, Samanpazarı, Ankara, Türkiye
E-mail: drmcinar@gmail.com

Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının direnç profilleri: Beş yıllık değerlendirme

Assessment of Pseudomonas aeruginosa resistance profiles in intensive care units: Five-year outcomes

Tuna Demirdal¹, Pınar Şen¹, Erkan Yula², Selçuk Kaya², Salih Atakan Nemli¹, Mustafa Demirci².

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir, Türkiye

Geliş Tarihi: 11.11.2016

Kabul Tarihi: 28.11.2016

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.265426

6. EKMUD Kongresi, 11-15 Mayıs 2016 tarihinde poster olarak sunulmuştur.

Öz

Amaç: *Pseudomonas* cinsi bakteriler doğada yaygın olarak bulunan, fırsatçı enfeksiyonlar ve hastane enfeksiyonlarına yol açan non-fermantatif Gram negatif basillerdir. Hastanelerde özellikle yoğun bakımlarda izole edilen bu etken mekanik ventilatöre bağlı, kemoterapi ve antibiyotik tedavisi alan bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Bu çalışmanın amacı yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* (*P.aeruginosa*) suşlarında antibiyotik duyarlılık profilinin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2011 – Ekim 2015 tarihleri arasında hastanemizde yoğun bakım ünitelerinde izlenmiş olan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen toplam 1056 *P.aeruginosa* suşu çalışmaya dahil edildi. Suşların tanımlaması ve antibiyogram profili BD Phoenix™ Automated Microbiology System (Becton-Dickinson, Amerika) cihazı kullanılarak 2011-2014 yılları arasında CLSI, 2015 yılında EUCAST önerileri doğrultusunda gerçekleştirildi.

Bulgular: İzolatlarda en yüksek direnç görülen antibiyotikler sırasıyla sefaperazon-sulbaktam, aztreonam, seftazidim, piperasilin-tazobaktam ve sefepim olarak bulundu. Kolistin, amikasin, moksifloksasin, netilmisin ise en duyarlı bulunan antibiyotikler olarak saptandı.

Sonuç: Hastanemizde yoğun bakımlardan izole edilen *P.aeruginosa* suşlarında direnç oranları ülkemizden bildirilen verilerle uyumlu olarak yüksek bulundu. Her merkezin kendi etken ve antibiyotik duyarlılıklarını takip etmesi; ampirik tedavide yoğun bakım ünitelerinin florasına uygun antibiyotik kombinasyonları seçilmesine, geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımının kısıtlanması suretiyle dirençli mikroorganizmaların azaltılmasına katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: *Pseudomonas aeruginosa*, antimikrobiyal duyarlılık, yoğun bakım.

Abstract

Aim: (*P. aeruginosa*) is a non-fermentative Gram-negative bacilli which infections in hospitals have high morbidity and mortality rates. The aim of this study is to determine the antimicrobial susceptibility profiles of *P.aeruginosa* strains isolated in Izmir Katip Celebi University Atatürk Training and Research Hospital between January 2011 and October 2015.

Material and Method: In our hospital, between January 2011- October 2015, 1056 *P.aeruginosa* strains isolated from various clinical specimens of patients who have been in intensive care units were included in the study. The strains were isolated and identified by the BD Phoenix™ Automated Microbiology System (Becton-Dickinson, USA) system. Antibiotic susceptibilities were established by disk diffusion and were evaluated according to the Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) criteria in 2011-2014 and EUCAST criteria in 2015.

Results: The highest antibiotic resistance rates were found for cefoperazone/sulbactam, aztreonam, ceftazidime, piperacillin/ tazobactam and cefepime.

Conclusion: In our hospital, resistance rates of *P. aeruginosa* strains isolated from intensive care unit were higher consistent with data reported in our country. The results of this study will help the establishment of more appropriate treatment protocols against *P.aeruginosa* infections and will aid in preventing the development of a high number of resistant strains.

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa*, antimicrobial susceptibility, intensive care unit.

Giriş

Pseudomonas cinsi bakteriler doğada yaygın olarak bulunan, fırsatçı enfeksiyonlar ve hastane enfeksiyonlarına yol açan non-fermantatif gram negatif basillerdir. *Pseudomonas aeruginosa* (*P.aeruginosa*), çeşitli antibiyotiklere çoklu direnç geliştirebilmekte ve özellikle yoğun bakım hastalarında oluşturduğu enfeksiyonlara bağlı yüksek morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır [1,2].

P.aeruginosa antistafilokokal penisilinler, amoksisilin-klavulonat, ampicilin-sulbaktam, birinci ve ikinci kuşak sefalosporinler ve sefotaksim, seftriakson gibi bazı üçüncü kuşak sefalosporinlere, trimetoprim-sulfametoksazole ve nalidiksik aside karşı doğal dirençlidir. Makrolidler, tetrasiklin, rifampin ve sefiksime karşı ise yüksek oranda direnç gösterir. Hızlı direnç gelişiminde rol oynayan mekanizmalar arasında beta-laktamaz üretimi, dış membran geçirgenliğinde azalma ve aktif pompalama sistemleri sayılabilir [3-5]. *P. aeruginosa* çoklu antibiyotik direnci gösterebilmesi ve kullanılan antimikrobiyal ajanlara karşı hızlı direnç geliştirebilmesi nedeniyle özellikle yoğun bakımda izlenen hastaların tedavilerinde sorunlara neden olmaktadır [6,7]. Bu nedenle kullanımda olan antibiyotiklere karşı duyarlılığın izlenmesi önem taşımaktadır.

Çalışmamızda hastanemizde son beş yıl içerisinde çeşitli yoğun bakım ünitelerinden gönderilen örneklerde üretilen *P. aeruginosa* suşlarının antibiyotik direnç profilinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Izmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na yoğun bakım ünitelerinden Ocak 2011 ile Ekim 2015 tarihleri arasında gönderilen ve kültür sonucu *P. aeruginosa* izole edilen 1056 suş retrospektif olarak incelenmiştir. Her hasta için tek bir örnek değerlendirmeye alınmış olup tekrarlayan üremeler çalışma dışı bırakılmıştır. Klinik örnekler %5 koyun kanlı agara ve EMB (Eozin Metilen Mavisi) agara ekilmiştir. Etüvde 18-24 saat boyunca 37°C' de inkübe edilen plaklarda üreyen bakteriler koloni morfolojisi, aromatik koku varlığı, Gram boyama özelliklerine göre belirlenmiş ve oksidaz aktivitesi ile *P. aeruginosa* olduğu düşünülen bakterilerin identifikasyonu yapılmıştır. Aerobik kültür sonucu üreyen kolonilerden suş tanımlama ve antibiyogram profili agar disk difüzyon yöntemi ve BD Phoenix™ Automated Microbiology System (Becton-Dickinson, Amerika) cihazı kullanılarak belirlenmiştir. Müller-Hinton agar besiyerine 0,5 McFarland bulanıklıkta hazırlanan bakteri süspansiyonu inoküle edilerek antibiyotik duyarlılıkları 2011-2014 yılları arasında CLSI, 2015 yılında EUCAST önerileri doğrultusunda gerçekleştirilmiştir.

Bulgular

P. aeruginosa izole edilen klinik örnekler sırasıyla 206 idrar kültürü, 66 yara ve vücut sıvısı kültürü, 640 balgam kültürü, 142 kan kültürü, 2 kulak kültürü olarak belirlendi (Tablo

1). Örneklerin 695 (%65,8)' i erkek, 361 (%34,2)' i kadın hastalardan izole edildi. Örneklerin gönderildiği servisler: anestezi yoğun bakım (n=577), acil yoğun bakım (n=12), beyin cerrahisi yoğun bakım (n=72), dahiliye yoğun bakım (n=101), kalp-damar cerrahisi yoğun bakım (n=53), koroner yoğun bakım (n=21) ve nöroloji yoğun bakım (n=220) olarak belirlendi. İzole edilen suşların direnç oranları; amikasin %4,2 (38/912), gentamisin %12,5 (113/901), seftazidim %40,4 (374/925), sefepim %27,7 (248/894), sefoperazon-sulbaktam %5,8 (140/270), siprofloksasin %15,4 (132/855), levofloksasin %17,6 (113/643), moksifloksasin %7,7 (1/13), amoksisilin-klavulonat %97,6 (83/85), piperasilin-tazobaktam %32,1 (304/948), imipenem %29,4 (281/954), meropenem %26,3 (242/919), kolistin %1 (3/302), netilmisin %7,2 (19/263), tobramisin %21 (54/257), aztreonam %48,1 (438/911) idi. (Tablo 2).

Tablo 1. *P. aeruginosa* izole edilen örneklerin sayısı ve yüzde dağılımı

Klinik örnek	Sayı (n)	Yüzde (%)
Solunum yolu örnekleri	640	60,6
İdrar	206	19,5
Kan	142	13,4
Yara	66	6,3
Kulak	2	0,2
Toplam	1056	100

Tablo 2. Yoğun bakımlardan izole edilen *P. aeruginosa* suşlarında direnç oranlarının dağılımı [n (%)].

Antibiyotik	Duyarlı	Dirençli	Orta Duyarlı
Amikasin	855 (93,7)	38 (4,2)	19 (2,1)
Gentamisin	771 (85,6)	113 (12,5)	17 (1,9)
Netilmisin	242 (92,0)	19 (7,2)	2 (0,8)
Kolistin	298 (98,7)	3 (1,0)	1 (0,3)
Seftazidim	520 (56,2)	374 (40,4)	31 (3,4)
Sefepim	559 (62,6)	248 (27,7)	87 (9,7)
Sefoperazon-sulbaktam	127 (47,1)	140 (51,8)	3 (1,1)
Piperasilin-tazobaktam	630 (66,4)	304 (32,1)	14 (1,5)
Siprofloksasin	704 (82,4)	132 (15,4)	19 (2,2)
Levofloksasin	466 (72,5)	113 (17,6)	64 (9,9)
İmipenem	623 (65,3)	281 (29,4)	50 (5,3)
Meropenem	608 (66,2)	242 (26,3)	69 (7,5)
Aztreonam	327 (35,9)	438 (48,1)	146 (16,0)

Tartışma

P.aeruginosa tedavi başarısızlığı nedeniyle özellikle yoğun bakım ünitelerinde yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan nozokomiyal bir patojendir [1,6,8]. Tedavi başarısızlığında asıl neden bakteriye intrinsek direnç kazandıran yapısal özellikleri ve antibiyotiklere hızlı direnç geliştirmesidir. *P. aeruginosa*, antibiyotiklerin geçişine izin vermeyen hücre duvarına ve içeri girebilen antibiyotiklerin dışarı atılmasını sağlayan efflux pompasına sahiptir. Bu yapısal özellikleri bakteriye antibiyotiklere karşı intrinsek direnç kazandırmaktadır [3,5]. Kritik hastaların hastanede yatış süresinin uzaması, aynı grup antibiyotiğin sürekli kullanımı ve dirençli kolonilerin seçilmesi ise, tedavi başarısızlığına neden olan diğer faktörler olarak göze çarpmaktadır [7,9]. Yoğun bakım ünitelerinde izlenen bilinci kapalı ve entübe genel durumu kötü hastaların uzun süre yatmasının, uygulanan invaziv girişimlerin, yoğun ve uygunsuz antibiyotik kullanımının dirençli *P. aeruginosa* suşlarına bağlı invaziv enfeksiyonların artmasına neden olduğu bildirilmektedir [10,11].

Ülkemizde yapılan çalışmalarda *P. aeruginosa* suşlarının en sık solunum yolu örneklerinden (balgam, bronkoalveoler lavaj, trakeal aspirat) izole edildiği, bunu yara ve idrar örneklerinin takip ettiği bildirilmektedir [7,10-12]. Bizim çalışmamızda da *P. aeruginosa* suşları en sık solunum yolu örneklerinden izole edilmiş olup bunu idrar, kan ve yara örnekleri izlemiştir (Tablo 1). *Pseudomonas* izolasyonunun en sık solunum yollarında saptanması beklenen bir bulgu olmasına rağmen, kan kültürlerinden izolasyon oranının yüksek olmasını hastaların yoğun bakım ünitesinde izlenmelerine ve genellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar olmalarına bağlamaktayız. Yoğun bakım ünitelerinde enfeksiyon kontrol yöntemlerinin titiz şekilde uygulanması, gereksiz invaziv girişimlerden kaçınılması, yoğun bakım ihtiyacı kalmayan hastaların ilgili birimlere yönlendirilmesi ve akılcı antibiyotik kullanımı ile *P. aeruginosa* suşlarına bağlı enfeksiyonlarda azalma sağlanabilir [13].

Yoğun bakım hastalarında ampirik tedavide karbapenemler, florokinolonlar ve üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanılması *Pseudomonas* gibi dirençli bakterilerin etken olduğu enfeksiyonların artmasına neden olmaktadır [4,14]. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde çoklu ilaca dirençli *P. aeruginosa* suşlarının dünya genelinde artmakta olduğu bildirilmektedir [10,15]. Ülkemizde yapılan çalışmalarda *Pseudomonas* direnç oranlarının farklılık gösterdiği

görülmekle birlikte, sık kullanılan antibiyotiklerden olan imipeneme %57, siprofloksasine %47 gibi yüksek direnç oranları bulunduğu göze çarpmaktadır [10,16]. Aktaş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 5 yıllık veriler incelendiğinde *Pseudomonas* suşlarında seftazidim, sefepim, amikasin, piperasilin-tazobaktam ve sefoperazon-sulbaktam direncin arttığı görülmektedir [17]. Çalışmamızda belirtilen direnç oranlarının son yıllarda yapılan çalışmalarla benzer olarak daha yüksek olması direnç oranlarının hastanemizde de arttığını desteklemektedir. Bu nedenle hastanemizde mevcut direnç oranlarını düşürme amacıyla özellikle anti-pseudomonal antibiyotiklerin rasyonel kullanımına yönelik önlemler alınması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anti-pseudomonal tedavide ilk basamak antibiyotiklerden olan üçüncü kuşak sefalosporinlerden seftazidimin ülkemizde yapılan çalışmalarda direnç oranlarının %15-77 arasında seyrettiği bildirilmektedir [11,12,18]. Avrupa’ da 23 ülkenin verilerinin incelendiği EARSS çalışmasında seftazidime direnç oranlarının %4-48,5 arasında olduğu bildirilmiştir [19]. Bizim çalışmamızda yoğun bakımlarda seftazidim direnci %40,4 olarak bulunmuş olup ülkemiz ve Avrupa verileriyle uyumlu olarak yüksek olduğu gözlenmiştir. Seftazidimin ampirik kullanımdan ziyade kanıtlanmış pseudomonal enfeksiyonlarda kullanılması ile direnç oranlarında düşüş sağlanacağı kanısındayız.

Çalışmamızda yoğun bakım örneklerinden izole edilen *Pseudomonas* suşlarında en az direnç saptanan antibiyotikler amikasin, kolistin ve florokinolonlar olarak bulunmuş olup, tedaviye yanıtız hastaların ampirik tedavisinde bu ilaçların tek başına ya da birlikte kullanımının uygun olabileceğini düşünmekteyiz. (Tablo 2). *Pseudomonas* enfeksiyonlarının tedavisinde direnç gelişimini önlemek için kombinasyon tedavileri de önerilmektedir [12]. Yoğun bakım ünitelerinde izlenen, özellikle tedaviye yanıtız hastaların ampirik tedavisinde kolistin ile birlikte amikasin ve siprofloksasinin kombine kullanımının uygun olabileceği belirten çalışmalar bulunmaktadır [10,12].

Yoğun bakımlarımızdan izole edilen *Pseudomonas* suşlarında sefoperazon sulbaktam direnç oranı ülkemizden bildirilen diğer çalışmalara oranla yüksek (%51,8) bulunmuştur [9,11,17,18,20]. Bunun nedeni olarak, özellikle yoğun bakımlarımızda sık görülen solunum yolu enfeksiyonlarında ampirik olarak sefoperazon-sulbaktam kullanımının tercih edilmesi gösterilebilir.

Karbapenem direncinin incelendiği ülkemizde yapılan çalışmalarda direnç oranlarının %3-71 arasında değiştiği belirtilmektedir [7,12,18]. Avrupa’ da yapılmış çok merkezli çalışmalardan olan SMART çalışmasında ise imipenem direnci %69 olarak belirtilmiştir [21]. Ülkemizde yapılmış olan bir çalışmada yoğun bakımlarda izlenen hastalardan izole edilen *P. aeruginosa* suşlarında imipenem direnci %28,6 olduğu gösterilmiştir [22]. Bizim çalışmamızda imipenem direnci %29,4 iken meropenem direnci %26,3 olarak bulunmuştur. Hastanemizde özellikle yoğun bakım ünitelerinde yüksek direnç oranlarının genel durumu bozuk hastaların ampirik tedavisinde karbapenem kullanımı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak, ülkemizden ve Avrupa’dan bildirilen *P. aeruginosa* suşlarının direnç oranlarıyla hastanemiz yoğun bakımlarından izole edilen suşların direnç oranları benzer olarak yüksek bulunmuştur. Direnç oranlarımızın yüksekliğini yoğun bakım ünitemizin üçüncü basamak yoğun bakım birimi olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Enfeksiyon kontrol programlarının etkin şekilde uygulanması, her merkezin kendi direnç oranlarını belirleyerek ampirik tedaviye yön vermesi ve akılcı antibiyotik kullanımının sağlanması ile direnç oranlarında azalmanın yanısıra hem ampirik hem de etken-spesifik tedavide daha yüksek oranda başarı sağlanabileceğini öngörmekteyiz.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkarı dayalı bir ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Sligl WI, Dragan T, Smith SW. Nosocomial Gram-negative bacteremia in intensive care: epidemiology, antimicrobial susceptibilities, and outcomes. *Int J Infect Dis.* 2015;37:129-34.
2. Negi N, Prakash P, Gupta ML, Mohapatra TM. Possible role of curcumin as an efflux pump inhibitor in multi drug resistant clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Diagn Res.* 2014;8:DC04-7.
3. Lambert PA. Mechanisms of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *J R Soc Med* 2002;95:22-6.
4. Ramakrishnan K, Rajagopalan S, Nair S, Kenchappa P, Chandrakesan SD. Molecular characterization of metallo- β -lactamase producing multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* from various clinical samples. *Indian J Pathol Microbiol.* 2014;57:579-82.

5. Shanthi J, Pazhanimurugan R, Gopikrishnan V, Balagurunathan R. Mechanism of drug resistance, characterization of plasmid-borne determinants and transformation study in *P. aeruginosa* from burn and ICU units-its susceptibility pattern. *Burns*. 2013;39:643-9.
6. Royer S, Faria AL, Seki LM, et al. Spread of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* clones in patients with ventilator-associated pneumonia in an adult intensive care unit at a university hospital. *Braz J Infect Dis*. 2015;19:350-7.
7. Berktaş M, Çıkman A, Parlak M, Yaman G, Güdücüoğlu H. Nozokomiyal kökenli *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarında antibiyotiklere direnç. *Van Tıp Derg* 2011;18:192-6.
8. Babu KV, Visweswaraiah DS, Kumar A. The influence of Imipenem resistant metallo-beta-lactamase positive and negative *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial infections on mortality and morbidity. *J Nat Sci Biol Med*. 2014;5:345-51.
9. Kireççi E, Sevinç İ. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının çeşitli antibiyotiklere in-vitro duyarlılıkları. *Ankem Derg* 2008;22:209-12.
10. Üstün C. Antibacterial resistance rates of carbapenem resistant and sensitive nosocomial *pseudomonas aeruginosa* strains. *Ankem derg* 2010;24:1-6.
11. Dündar D, Tamer GS. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antimikrobiyal direnci: Üç yıllık değerlendirme, *Ankem Derg* 2009;23:17-21.
12. Uludağ Altun H, Ak S. İkinci basamak bir hastanede izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *Ege Journal of Medicine* 2012;51:249-52.
13. Öztürk CE, Türkmen Albayrak H, Altınöz A, Ankaralı H. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotiklere direnç ve beta-laktamaz oranları. *Ankem derg* 2010;24:117-23.
14. Pfeifer Y, Cullik A, Witte W. Resistance to cephalosporins and carbapenems in Gram-negative bacterial pathogens. *Int J Med Microbiol*. 2010;300:371-9.
15. Voor In 't Holt AF, Severin JA, Lesaffre EM, Vos MC. A systematic review and meta-analyses show that carbapenem use and medical devices are the leading risk factors for carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:2626-37.
16. Kalem F, Gündem NS, Feyzioğlu B, Arslan U, Turncer İ. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci, *Ankem Derg* 2008;22:123-6.
17. Aktaş E, Terzi A, Kūlah C, et al. *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi: Çeşitli antibiyotiklere azalan duyarlılık. *Ankem Derg* 2010;24:188-92.
18. Arabacı F, Oldaçay M. Yoğun bakım servisinde yatan hastalardan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci ve metallo-beta-laktamaz oranlarının araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2010;40:37-40.
19. Souli M, Galani I, Giamarellou H. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. *Euro Surveill Euro Surveill*. 2008;13.
20. Durmaz S, Özer TT. Antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from clinical specimens. *Abant Med J*. 2015;4:239-42.
21. Hawser S, Hoban D, Bouchillon S, Badal R, Carmeli Y, Hawkey P. Antimicrobial susceptibility of intra-abdominal Gram-negative bacilli from Europe: SMART Europe 2008. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30:173-9.
22. Motor VK, Evirgen Ö, Yula E, Erden EŞ, Ocak S, Önlen Y. The evaluation of health-care associated infections in intensive care unit of Mustafa Kemal University Medical School in 2011. *Ankem Derg* 2012;26:137-42.

Sorumlu Yazar: Pınar Şen, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

E-mail: pinarozdemirsen@gmail.com

Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarında antibiyotiklere direnç oranı

Antimicrobial resistance of Stenotrophomonas maltophilia isolated from various clinical specimens

Pınar Şen¹, Erkan Yula², Hakan Er², Serdar Güngör², Rahim Özdemir², Nurten Baran², Tuna Demirdal¹, Mustafa Demirci².

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir, Türkiye

Geliş Tarihi: 11.11.2016

Kabul Tarihi: 31.12.2016

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.265431

3. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi, 18-22 Kasım 2016 tarihinde bildiri olarak sunulmuştur.

Öz

Amaç: *Stenotrophomonas maltophilia*, (*S.maltophilia*) özellikle hastanede uzun süre izlenen hastalarda fırsatçı enfeksiyonlara neden olan çoklu ilaca dirençli non-fermentatif gram negatif basildir. Klinik örneklerden izole edilen *S.maltophilia* suşları rutinde test edilen penisilin, sefalosporin, aminoglikozid, kinolon, karbapenem gibi antibiyotiklere yüksek düzeyde çoğul direnç göstermekte, bu nedenle tedavisi oldukça zor olmaktadır. Çalışmamızda hastanemizde çeşitli klinik örneklerden izole edilmiş olan *S.maltophilia* suşlarının direnç profilini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda altı yıllık dönemde servis ve polikliniğe başvuran hastalardan izole edilmiş 202 *S.maltophilia* suşunun dağılımı ve antibiyotik duyarlılığı retrospektif olarak incelenmiştir. Antibiyotik duyarlılıkları ve suş tanımlama konvansiyonel yöntemler ve BD Phoenix 100 otomatize sistemi (Becton-Dickinson, ABD) kullanılarak belirlenmiştir. Antibiyotik duyarlılığını belirlemede zon çapları 2010-2014 tarihleri arasında CLSI, 2015 yılında EUCAST kriterleri doğrultusunda değerlendirilmiştir.

Bulgular: Toplam 202 suşun 126 (%62,4)'sü servisten, 58 (%28,7)'i yoğun bakım ünitesinden ve 18 (%8,9)'i poliklinikten takip edilen hastalardan izole edildi. Bu hastaların 122 (%60,4)'ü si erkek, 80 (%39,6)'i kadın hastalardan oluşmaktaydı. Bu suşlar en sık solunum yolu örneklerinden (n=69) izole edilmiştir. Bu suşların en duyarlı olduğu antibiyotik %1 (2/193) direnç oranı ile trimetoprim-sulfametoksazol olarak belirlenmiştir.

Sonuç: *S.maltophilia* suşlarında direnç oranlarımız ülkemizde bildirilen oranlarla kıyaslandığında trimetoprim-sulfametoksazolda düşük, levofloksasin ve siprofloksasinde kısmen yüksek, diğer antibiyotiklerde benzer olduğu bulunmuştur. Direnç oranları merkezler arasında farklılık gösterebildiğinden; her merkezin kendi direnç oranlarını belirlemesi, hangi hastada *stenotrophomonas* enfeksiyonunun düşünülmesi gerektiğinin bilinmesi gibi oldukça önemlidir.

Anahtar Kelimeler: *Stenotrophomonas maltophilia*, antibiyotik, direnç

Abstract

Aim: *Stenotrophomonas maltophilia* (*S.maltophilia*) is a multi-drug resistant non-fermentative gram negative bacilli that causes opportunistic infections especially in hospitalized patients. *S.maltophilia* strains show a high level of resistance to routinely tested antibiotics such as penicillins, cephalosporins, aminoglycosides, quinolones and carbapenems therefore the treatment of this strains is quite difficult. The aim of this study to determine the resistance patterns of *S.maltophilia* strains isolated from various clinical specimens during a six year period.

Material and Method: The antimicrobial resistance patterns and distribution of 202 *S.maltophilia* strains isolated from services and outpatients during a period of six years (2010-2015) were analyzed retrospectively. Identification and antimicrobial susceptibilities of the isolates were determined by conventional methods and BD Phoenix 100 (Becton-Dickinson, USA) automated systems. Antibiotic susceptibilities were established by disk diffusion and were evaluated according to the CLSI criteria in 2011-2014 and EUCAST criteria in 2015.

Results: A total of 202 strains were isolated from services (62.4%), intensive care units (28.7%) and outpatient clinics (8.9%). 122 patients (60.4%) were male and 80 (39.6%) of them were female. Respiratory tract specimens (n=69) were the most common specimens that *S. maltophilia* strains were isolated. These strains were found most resistant to meropenem (92.8%) and most sensitive to trimethoprim-sulfamethoxazole (1%).

Conclusion: Our resistance rates in *S.maltophilia* strains were found lower for trimethoprim-sulfamethoxazole, relatively higher for levofloxacin and ciprofloxacin and similar to the other antibiotics compared with the rate in our country. Antimicrobial resistance rates of *S.maltophilia* strains vary among centers. We believe that it is important to determine their resistance rate of each center for deciding empirical antibiotherapy.

Key words: *Stenotrophomonas maltophilia*, antibiotic, resistance

Giriş

Stenotrophomonas maltophilia (*S.maltophilia*) doğada yaygın olarak bulunan aerobik, non-fermentatif, Gram negatif basildir. İlk kez 1943 yılında izole edilmiş olup *Bacterium bookeri* adı verilmiş, sonrasında *Pseudomonas maltophilia* olarak isimlendirilmiştir [1]. Yapılan moleküler çalışmalar sonrasında bakteri *S.maltophilia* olarak adlandırılmıştır.

S.maltophilia genellikle bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde fırsatçı enfeksiyonlara neden olmaktadır. İnsanlarda enfeksiyon etkeni olarak saptandığı bölgeler en sık solunum yolu, kan dolaşımı, üriner sistem, kemik-eklem-yumuşak doku, safra yolu, göz ve merkezi sinir sistemi olarak belirtilmiştir [1-3]. İnsidansında son yıllarda artış olduğu bildirilmekte, toplum kökenli enfeksiyonlarda izole edildiği bildirilse de özellikle hastane kökenli enfeksiyonlarda etken olarak daha sık saptanmaktadır [4,5]. Hastanelerden en sık izole edilen non-fermentatif gram negatif bakteriler arasında *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter* türlerinden sonra üçüncü sıklıkta %8 oranda bulunduğu bildirilmektedir [6]. Bu bakteri, birçok antibiyotige doğal dirençli olduğundan tedavisinde zorluklarla karşılaşmaktadır. Dirençli olduğu

antibiyotikler; trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMZ), β -laktam antibiyotikler, makrolidler, florokinolonlar, karbapenemler, sefalosporinler, aminoglikozidler, tetrasiklinler, kloramfenikol ve polimiksinlerdir. Antibiyotiklerin çoğuna karşı intrinsek dirence neden olan mekanizmalar ise β -laktamlara dirençten sorumlu olan düşük membran geçirgenliği, kromozomlarca kodlanan çoklu ilaç direncine neden olan effluks pompası, β -laktamaz enzimi ve antibiyotik modifiye edici enzim varlığıdır [7].

Özellikle son yıllarda *S.maltophilia* suşlarının hastane kökenli enfeksiyonlarda immünsüpresif, kronik hastalığı olan ve genel durumu bozuk hastalarda etken olarak izole edilme ve mortalite oranlarında artış mevcuttur [8]. Bu çalışma çoklu-ilaca dirençliliği nedeniyle tedavisinde zorluklar yaşanan hastanemizden izole edilen *S.maltophilia* suşlarının direnç profilini belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda Ocak 2010-Ekim 2015 tarihleri arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi servislerinde yatarak izlenen ve polikliniğe ayaktan başvuran hastalardan izole edilmiş 202 *S.maltophilia* suşunun dağılımı ve antibiyotik

duyarlılığı retrospektif olarak incelenmiştir. Her hasta için tek bir örnek değerlendirmeye alınmış olup tekrarlayan üremeler çalışma dışı bırakılmıştır. Klinik örnekler %5 koyun kanlı agara ve EMB (Eozin Metilen Mavis) agara ekilmiştir. Etüvde 18-24 saat boyunca 35-37°C' de aerobik olarak inkübe edilen plaklarda üreyen bakteriler koloni morfolojisi, Gram boyama özelliklerine göre belirlenmiştir. Üreyen kolonilerden suş tanımlama ve antibiyotik duyarlılıkları konvansiyonel yöntemler ve BD Phoenix 100 otomatize sistemi (Becton-Dickinson, Amerika) kullanılarak belirlenmiştir. Disk difüzyon yöntemi Mueller-Hinton agar besiyeri kullanılarak yapılmıştır. Bulanıklığı 0,5 McFarland standardına uygun olarak hazırlanmış koloni süspansiyonu Mueller-Hinton agara inoküle edilerek antimikrobik duyarlılık test diskleri yerleştirilmiştir. Bu agarlar inkübatörde 20-24 saat boyunca 35-37°C' de bekletilerek inkübasyon sonrası disklerin çevresindeki zon inhibisyon çapları milimetre olarak ölçülmüştür. Antibiyotik duyarlılıkları 2011-2014 yılları arasında CLSI, 2015 yılında EUCAST önerileri doğrultusunda belirlenmiştir.

Bulgular

Çalışmamıza toplam 202 *S.maltophilia* suşu dahil edilmiştir. Elde edilmiş olan suşların yıllara göre dağılımı incelendiğinde 2010 yılında 9 izolat, 2011' de 31 izolat, 2012' de 39 izolat, 2013' te 43 izolat, 2014' te 52 izolat ve 2015 yılında 28 izolat saptandığı bulunmuştur. Yıllara göre artış oranları değerlendirildiğinde 2015 yılı dışında suş sayısının her geçen yıl artmakta olduğu görülmektedir. Bu suşların 126 (%62,4)' sı serviste yatan, 58 (%28,7)' i yoğun bakımda yatan ve 18 (%8,9)' i poliklinikte ayakta takip edilen hastalardan izole edilmiştir. Bu hastaların 122 (%60,4)' si erkek, 80 (%39,6)' i kadın hastalardan oluşmaktaydı. Suşlar izole edilme sıklıklarına göre sırasıyla en sık solunum yolu örneklerinden (n=69) olmak üzere bunu kan (n=67), yara örnekleri (n=34), idrar yolu örnekleri (n=25) ve kateter kültürleri (n=7) izlemiştir (Tablo 1). Bu suşların %1' i (2/193) TMP-SMZ' ye, %14,3' ü (8/56) levofloksasine, %42,8' i (3/7) siprofloksasine, %69,2' si (45/65) seftazidime, %75' i (12/16) gentamisine, %92,8' i (13/14) meropeneme, %72,7' si (8/11) piperasilin-tazobaktama dirençli olarak bulunmuştur. Direnç oranları hesaplanırken orta duyarlı suşlar dirençli olarak kabul edilmiştir. İzole edilen suşların direnç oranları ve sayıları Tablo 2' de belirtilmiştir.

Tablo 1. *S.maltophilia* izole edilen örneklerin sayı ve yüzde dağılımı.

Örnek	Sayı (%)
Solunum yolu	69 (34,1)
Kan	67 (33,2)
Yara	34 (16,8)
İdrar	25 (12,4)
Kateter	7 (3,5)
Toplam	202 (100)

Tablo 2. İzole edilen *S.maltophilia* suşlarında direnç oranlarının dağılımı [n (%)].

Antibiyotik	Duyarlı	Dirençli
Trimetoprim-sulfametoksazol	191 (99,0)	2 (1,0)
Levofloksasin	48 (85,7)	8 (14,3)
Seftazidim	20 (30,8)	45 (69,2)
Siprofloksasin	4 (57,2)	3 (42,8)
Amikasin	5 (31,3)	11 (68,7)
Aztreonam	2 (15,4)	11 (84,6)
Sefepim	1 (10,0)	9 (90,0)
Gentamisin	4 (25,0)	12 (75,0)
İmipenem	2 (12,5)	14 (87,5)
Meropenem	1 (7,2)	13 (92,8)
Piperasilin tazobaktam	3 (27,3)	8 (72,7)
Tikarsilin-klavulonat	20 (57,2)	15 (42,8)

Tartışma

S.maltophilia özellikle hastane kaynaklı enfeksiyonlarda görülme sıklığı artan, fırsatçı enfeksiyonlara neden olan önemi gittikçe artan bir patojendir. Son yıllarda immünsüpresif hasta sayısında artış olması, hastanede uzun süreli yatış ve geniş etkili antibiyotiklerin kullanımının artması nedeniyle *S.maltophilia* enfeksiyonlarının görülme sıklığı artmaktadır [8]. Malignite, nötrojeni, komorbidite, immünsüpresif ajan kullanımı, kalıcı kateter varlığı, geçirilmiş cerrahi öyküsü risk faktörleri olarak tanımlanmıştır [9,10]. Çalışmamızda elde edilen suşların yıllara göre dağılımı incelendiğinde literatürde belirtildiği gibi her yıl izole edilen suş sayısında 2015 yılı dışında artma olduğu göze çarpmaktadır. Elde edilen düşük sayının ise 2015 yılının tümünün incelenmemiş olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Etken olduğu enfeksiyonların en sık kan dolaşımı ve solunum

yolu enfeksiyonları olduğu bildirilmekte, bunların dışında idrar yolu enfeksiyonu, yara yeri enfeksiyonu, biyofilm oluşturması nedeniyle kateter enfeksiyonunda etken olarak saptandığı da yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [11]. Daha nadir görülse de farklı enfeksiyon odaklarında da etken olarak izole edildikleri bildirilmektedir. Parkins ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kistik fibröz hastalarında kolonize olduğu ve enfeksiyon etkeni olarak daha sık saptanmaya başladığı belirtilmiştir [12]. Özellikle cerrahi sonrası endoftalmit, kronik dakriyosistit gibi göz enfeksiyonları, plastik kapak endokarditlerinde etken olarak buldukları da yapılan çalışmalarda saptanmıştır [13-15]. Bizim çalışmamızda izole edilmiş olan suşlar literatür ile uyumlu olarak en sık solunum yolu örneklerinden olmak üzere bunu kan, yara örnekleri, idrar yolu örnekleri ve kateter kültürleri izlemiştir. Nozokomiyal bakteriyemi ve pnömoninin ampirik tedavisinde kullanılan bata-laktam ve aminoglikozit gibi antibiyotiklerin *S.maltophilia* üzerine etkisi doğal direnç nedeniyle kısıtlıdır. Bu nedenle *S.maltophilia*'ya bağlı nozokomiyal bakteriyemi ve pnömonide bildirilen mortalite oranları oldukça yüksektir [4]. Hastanelerde özellikle yataklı servislerde kolonizasyonu engelleyici önlemler alınarak mortalite oranları yüksek olan *S.maltophilia*'ya bağlı pnömoni ve bakteriyemi insidansında azalma sağlanacağını düşünmekteyiz.

S.maltophilia enfeksiyonlarının tedavisinde en etkili ajanın TMP-SMZ olduğu kabul edilmektedir. Yurtdışından ve ülkemizden yapılan çalışmalarda değişik direnç oranları bildirilmektedir. Yunanistan'da yapılan çalışmada TMP-SMZ'ye karşı bildirilen direnç oranı %14,7, Brezilya'da %32,8, Macaristan'da %1 olarak bildirilmiştir [16-18]. Ülkemizden bildirilen direnç oranları incelendiğinde İstanbul'da yapılan bir çalışmada TMP-SMZ'ye karşı direnç saptanmadığı, Gaziantep'te yapılan bir çalışmada %2,7 direnç olduğu, Diyarbakır'da yapılan çalışmada ise duyarlılığın %57 oranında bulunduğu gösterilmiştir [19-21]. Bizim çalışmamızda TMP-SMZ'ye karşı %1 oranında direnç geliştiği bulunmuştur. Hastanemizden izole edilen suşlarda TMP-SMZ'ye karşı direnç oranlarının bildirilen bu çalışmalardan daha düşük olmasının nedeninin, sık görülen enfeksiyonların profilaksisinde bu ajanın sık kullanılmaması olduğunu düşünmekteyiz. *S.maltophilia* enfeksiyonlarının tedavisinde ilk planda önerilen bu ajana karşı direnç oranımızdaki düşüklük, bu suşlara bağlı enfeksiyonların insidansındaki ve mortalitesindeki artış ile çoklu ilaç direnci nedeniyle tedavisindeki zorluklar düşünüldüğünde oldukça sevindiricidir.

Florokinolon grubu antibiyotikler, özellikle *S.maltophilia*

gibi çoklu ilaç direnci geliştiren non-fermentatif bakterilere bağlı enfeksiyonlarda önemli tedavi alternatifleri arasında sayılmaktadır. Gatifloksasin, moksifloksasin, levofloksasin gibi yeni kuşak kinolonların tedavide siprofloksasinden daha etkili oldukları bildirilmektedir [22]. Çok merkezli bir çalışmada levofloksasin direnci Avrupa'da %8,5, Kuzey Amerika'da %8,4, Latin Amerika'da %3,8 ve Asya-Pasifik bölgesinde %11,7 olarak saptanmıştır [23]. Çalışmamızda TMP-SMZ'den sonra en etkili antibiyotüğün levofloksasin olduğu bulunmuş, suşlarımızın levofloksasin direnci %14,3 iken siprofloksasin direnci %42,8 olarak belirlenmiştir. Öngüt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *S.maltophilia* suşlarının siprofloksasine %72 oranında duyarlı olduğu bildirilmiştir [24]. Levofloksasine direnç oranı siprofloksasine kıyasla nispeten düşük olsa da genel olarak bildirilen direnç oranlarına bakıldığında her iki antibiyotiğe olan direncin yüksek olduğu gözlenmiştir. Bulduğumuz bölgede bu suşa bağlı dirençli enfeksiyonlarda kombinasyon tedavisinde kinolon grubu ilaçlardan levofloksasinin seçilmesinin daha uygun olacağını düşünmekteyiz.

S.maltophilia suşlarının intrinsek direnç özellikleri nedeniyle bu bakterilere bağlı enfeksiyonların tedavisinde sefalosporinler ve karbapenemlerin kullanımı önerilmemektedir [25]. Dizbay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *S.maltophilia* suşlarında disk difüzyon yöntemi ile belirlenen imipenem direnci %79,8, seftazidim direnci %45,1 olarak bulunmuştur [8]. Batman'da yapılan bir çalışmada ise imipenem ve meropenem direnci %100, seftazidim direnci %78, piperasilin-tazobaktam direnci %80 olarak saptanmıştır [9]. Çalışmamızda izole edilen suşların direnç oranları seftazidime %69,2, imipeneme %87,5, meropeneme %92,8, piperasilin-tazobaktama %72,7, tikarsilin-klavulonata %42,8 olarak bulunmuştur.

Sunmuş olduğumuz çalışmada hastanemizden izole edilen *S.maltophilia* suşlarının en duyarlı olduğu antibiyotik, ilk planda tercih edilmesi önerilen TMP-SMZ olarak bulunmuştur. Son yıllarda özellikle genel durumu kötü hastalarda ciddi enfeksiyonlardan izole edilme oranlarında ve mortalite oranlarında artışa neden olan, çoğu antibiyotiğe dirençli olması nedeniyle tedavisinde zorluklar yaşanan bu bakterinin enfeksiyonlarında ilk tercih olarak önerilen TMP-SMZ'ye karşı direnç oranımızın düşük bulunmuş olması oldukça sevindiricidir. Tedaviye dirençli hastalarda önerilen kombinasyon tedavisinde levofloksasinin de iyi bir seçenek olduğunu düşünmekteyiz. Hastane kökenli enfeksiyon etkeni olarak önümüzdeki günlerde daha sık karşılaşılabileceğini düşündüğümüz *S.maltophilia* gibi dirençli bakterilerle enfeksiyonu önlemede ve direnç

gelişimini en aza indirmede enfeksiyon kontrol komitesi ile birlikte hareket edilerek korunma ve kontrol stratejilerinin belirlenmesi, her merkezin kendi direnç profilini düzenli aralıklarla belirlemesi önem taşımaktadır.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Brooke JS. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2012;25:2-41.
2. Nseir S, Di Pompeo C, Cavestri B, et al. Multiple-drug-resistant bacteria in patients with severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence, risk factors, and outcome. *Crit Care Med* 2006;34:2959-66.
3. Hotta G, Matsumura Y, Kato K, et al. Risk factors and clinical characteristics of *Stenotrophomonas maltophilia* bacteremia: a comparison with bacteremia due to other glucose-non fermenters 2013;87:596-602.
4. Gokhan Gozel M, Celik C, Elaldi N. *Stenotrophomonas maltophilia* infections in adults: Primary bacteremia and pneumonia. *Jundishapur J Microbiol* 2015;8:e23569.
5. Falagas ME, Kastoris AC, Vouloumanou EK, Dimopoulos G. Community-acquired *Stenotrophomonas maltophilia* infections: a systematic review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:719-30.
6. Jones RN. Global epidemiology of antimicrobial resistance among community-acquired and nosocomial pathogens: a five-year summary from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001). *Semin Respir Crit Care Med* 2003;24:121-34.
7. Sanchez MB, Hernandez A, Martinez JL. *Stenotrophomonas maltophilia* drug resistance. *Future Microbiol* 2009;4:655-60.
8. Dizbay M, Tunçcan ÖG, Maral I, Aktaş F, Şenol E. Five year surveillance of nosocomial *Stenotrophomonas maltophilia* infections in Gazi University Hospital. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2009;29:1406-11.
9. Dağı HT, Arslan U, Tuncer İ. Antibiotic Resistance of *Stenotrophomonas maltophilia* Strains Isolated from Blood Cultures. *Ankem Derg* 2011;25:27-30.
10. Paez JI, Costa SF. Risk factors associated with mortality of infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia*: a systematic review. *J Hosp Infect* 2008;70:101-8.
11. Çaycı YT, Karadağ A, Yılmaz H, Yanık K, Günaydın M. *Stenotrophomonas maltophilia* Klinik Suşlarında Antimikrobiyal direnç. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2013;43:22-5.
12. Parkins MD, Floto RA. Emerging bacterial pathogens and changing concepts of bacterial pathogenesis in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2015;14:293-304.
13. Ji Y, Jiang C, Ji J, Luo Y, Jiang Y, Lu Y. Post-cataract endophthalmitis caused by multidrug-resistant *Stenotrophomonas maltophilia*: clinical features and risk factors. *BMC Ophthalmol* 2015;15:14.

14. Comez AT, Koklu A, Akcali A. Chronic dacryocystitis secondary to *Stenotrophomonas maltophilia* and *Staphylococcus aureus* mixed infection. *BMJ Case Rep* 2014;2014.
15. Ucak A, Goksel OS, Inan K, et al. Prosthetic aortic valve endocarditis due to *Stenotrophomonas maltophilia* complicated by subannular abscess. *Acta Chir Belg* 2008;108:258-60.
16. Samonis G, Karageorgopoulos DE, Maraki S, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* infections in a general hospital: patient characteristics, antimicrobial susceptibility, and treatment outcome. *PLoS One* 2012;7:e37375.
17. Flores-Treviño S, Gutiérrez-Fernan JL, Morfin-Otero R, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* in Mexico: antimicrobial resistance, biofilm formation and clonal diversity. *J Med Microbiol* 2014;63:1524-30.
18. Juhász E, Krizsán G, Lengyel G, Grósz G, Pongrácz J, Kristóf K. Infection and colonization by *Stenotrophomonas maltophilia*: antimicrobial susceptibility and clinical background of strains isolated at a tertiary care centre in Hungary. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2014;13:333.
19. Zer Y, Karaoğlu İ, Çevik S, Erdem M. *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının irdelenmesi. *Klinik Derg* 2009;22:21-4.
20. Yıldırım Ş, Yaşar KK, Şengöz G, Yamanlar R, Nayman F, İdin K. Control of *Stenotrophomonas maltophilia* infection in an adult intensive care unit. *Ankem Derg* 2009;23:166-71.
21. Tekin A, Dal T, Tekin R, et al. Klinik örneklerden izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının in vitro antibiyotik duyarlılık paterni. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2014;16:4-7.
22. Valdezate S, Vindel A, Loza E, Baquero F, Cantón R. Antimicrobial susceptibilities of unique *Stenotrophomonas maltophilia* clinical strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1581-4.
23. Farrell DJ, Sader HS, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of a worldwide collection of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates tested against tigecycline and agents commonly used for *S. maltophilia* infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:2735-7.
24. Ongut G, Ozcan A, Kandiser A, Ogunc D, Colak D, Gultekin M. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Stenotrophomonas maltophilia* suşlarının antimikrobiyal duyarlılıklarının E-test ile araştırılması. *İnfeksiyon Derg* 2005;19:425-8.
25. Nicodemo AC, Paez JI. Antimicrobial therapy for *Stenotrophomonas maltophilia* infections, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:229-37.

Sorumlu Yazar: Pınar Şen, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye
E-mail: pinarozdemirsen@gmail.com

Sezaryen öncesi tahmini fetal ağırlık ölçümünün sezaryen insizyon uzunluğuna etkisi

The effect of assessment of estimated fetal weight before cesarean on incision length

Sibel Mutlu¹, Ali Ramazan Benli²

¹Özel Medikar Hastanesi, Karabük, Türkiye

²Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye

Geliş Tarihi: 08.12.2016

Kabul Tarihi: 09.12.2016

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.275274

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı sezaryen öncesi bakılan tahmini fetal ağırlığın (TFA), sezaryen insizyon uzunluklarına olan etkisinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif çalışma, 2014-2016 yılları arasında özel bir hastanede gerçekleştirildi. Çalışmaya sezaryen ile doğum yapan 380/7-406/7 hafta arasında toplam 238 gebe dahil edildi. Tüm gebelerde gestasyonel yaş, son adet tarihinden itibaren hesaplandı ve ilk trimester ultrasonografileri ile doğrulandı. Hastalar iki gruba randomize edildi. Birinci grup sezaryenden önce abdominal ultrasonografi ile değerlendirildi ve tahmini fetal ağırlık (TFA) ölçümü yapıldı. İkinci gruba sezaryen öncesi TFA ölçümü yapılmadı. Çalışmamızda her 2 gruptaki sezaryen insizyon uzunlukları, preoperatif ve postoperatif hemoglobin değerlerinin farkı, vizuel analog skala (VAS) skoru, hastanede kalış süreleri ve mobilizasyon süreleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda 1. gruptaki hastalardaki insizyon uzunluğu ortalaması; 14,755±0.864 iken VAS ortalaması 50,200±9,462 bulundu. 2. Gruptaki hastalarda, insizyon uzunluğu ortalaması 15,925±0,5839 iken VAS ortalaması 59,890±6,1280 bulundur. Birinci grupta ki hastalar ile 2. gruptaki hastaların insizyon uzunluğu ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.000$). İkinci grubun insizyon uzunlukları birinci gruba kıyasla daha fazla idi. VAS ortalamaları 2. Grupta anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.001$). Preoperatif ve postoperatif hemoglobin farkı, mobilizasyon süreleri ve hastanede kalış süreleri bakımından 1.grup ile 2. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Sezaryen öncesi yapılan ultrasonografide TFA belirlenmesi ile sezaryen insizyonları daha küçük olmaktadır. Sezaryen insizyon uzunluğu arttıkça muhtemel damar ve sinir hasarına bağlı ağrı ve insizyon skar izinde artış görülmektedir. İnsizyon uzunluğunun küçülmesi ile kozmetik açıdan hasta memnuniyetinin artması ve postoperatif ağrı skorlarının daha az olması da ek avantaj olarak bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Tahmini fetal ağırlık, vizuel analog skalası, sezaryen

Abstract

Aim: The purpose of this study is to determine the effect of estimated fetal weight before cesarean section to cesarean incision length.

Material and method: This prospective study has been carried out between 2014 and 2016 in a private hospital. 238 pregnant women who had cesarean between 38th and 40th gestational weeks have been included in this study. All of the gestational ages were calculated after last menstrual date and confirmed at first trimester via ultrasonography. Patients were randomized in the groups. First group evaluated with abdominal ultrasonography before cesarean, and estimated fetal weight calculated. Other group didn't get estimated fetal weight calculated. In our study, we compared cesarean incision lengths, preoperative and postoperative hemoglobin differences, visual analog scale (VAS) scores, mobilization times and hospitalization times between groups.

Results: We found statistically significant ($p<0.001$) difference between incision length. It was longer in second group. VAS scores were statistically significantly ($p<0.001$) higher in second group. There were no statistically significant difference at preoperative and postoperative hemogram differences, mobilization times and hospitalization times between groups.

Conclusion: Cesarean incisions are shorter if preoperative estimated fetal weight is calculated. Additionally cosmetic patient satisfaction is increased and postoperative pain is lowered.

Keywords: Visual analog scale, cesarean, estimated fetal weight, incision length

Giriş

Sezaryen doğum; vajinal doğumun anne ve bebek için riskli olduğu veya mümkün olmadığı durumlarda bebeğin ve annenin sağlığını korumak için uygulanan alternatif bir yöntemdir. Sezaryen operasyonu tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de en sık yapılan abdominal operasyonlardan biridir. Ülkemizdeki sezaryen doğum oranları %51'ler civarındadır. Bu oran tüm dünyada %17 iken, Avrupa bölgesinde %25'ler civarındadır [1]. Sezaryen esnasındaki ciltteki insizyonun büyüklüğü; cerrahın deneyimi, annenin obezite derecesine göre değişiklik göstermekle birlikte en önemli faktörler arasında tahmini fetal ağırlık yer almaktadır [2].

Tüm abdominal cerrahilerde olduğu gibi, sezaryende da yapılan insizyon iyi bir görüş için yeterli uzunlukta yapılmalıdır. Ancak komplikasyonlardan kaçınmak için de olabildiğince kısa olmalıdır. Sezaryen insizyon uzunluğu arttıkça damar ve sinir yaralanma riski artmakta ve buna bağlı ağrı, kanama ve yara yeri enfeksiyonu gibi komplikasyonlarda da artış gözlenmektedir.

Çalışmamızın amacı, sezaryen öncesi yapılan ultrasonografi ile tahmini fetal ağırlığı belirleyerek, sezaryen insizyon boyutlarında küçülmeyi sağlamak ve buna bağlı oluşan postoperatif ağrı, kanama, yara yeri enfeksiyonu ve kozmetik sonuçlarda iyileşme sağlamaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma, 15 Ocak 2014 - 18 Mart 2016 tarihleri arasında özel hastanede gerçekleştirildi. Çalışmaya 380/7-406/7 haftalık, primer sezaryen olan (Sezaryen endikasyonları; sefalopelvik uyumsuzluk, ilerlemeyen eylem, fetal distres) 238 gebe dahil edildi. Sefalopelvik uyumsuzluk tanısı; vajinal tuşede, fetal başın seviyesi, pozisyonu, maternal pelvik çaplar ve ultrasonografide fetal baş çevresi ölçümleri ortak değerlendirilerek konmuştur. Tüm gebelerde gestasyonel yaş son adet tarihinden itibaren hesaplandı ve ilk trimester USG ile doğrulandı. Hastaların yaşları, gebelik öyküsü, gebelik haftaları ve vücut kitle indeksi (VKİ) kaydedildi. Hastalar 2 gruba randomize ayrıldı. İlk grup hasta sezaryen operasyonundan önce ultrasonografi (USG) ile değerlendirildi, tahmini fetal ağırlık (TFA) ölçümü yapıldı. İkinci gruptaki hastalarda, sezaryen öncesi yapılan USG değerlendirilmesinde TFA bakılmadı. Her iki gruptaki hastaların TFA'ları vücut ağırlıklarına göre 4 grupta incelendi. 1. grup: 2000gr-2500gr, 2. grup; 2500-3000gr, 3. grup: 3000-3500gr, 4. grup: ≥ 3500 gr olarak belirlendi. Çoğul gebelik, makat prezentasyon, gestasyonel diyabeti olan, plasental yerleşim anomalisi ve VKİ>30 olan gebeler ve sezaryen sırasında distosiye bağlı insizyonun genişletildiği hastalar çalışma dışı bırakıldı. Operasyon, spinal anestezi ile,

aynı cerrah tarafından, Pfannestiel insizyonu ile aynı cerrahi teknik kullanılarak yapıldı. 1. gruptaki hastalarda sezaryen insizyon uzunlukları TFA göre belirlenirken, 2. gruptaki hastalardaki insizyon uzunluğu; cerrah tarafından fundus pubis uzunluğu ölçüm ve hesap yapılmadan sadece inspeksiyon ile değerlendirme sonucu belirlenmiştir. Hastaların insizyon uzunlukları postoperatif 1. gününde mezura ile ölçüldü. Operasyon sonrası her iki grubun; operasyon öncesi ve sonrası hemoglobin değerleri, mobilize olma süreleri, postoperatif ağrı skorları (kasık bölgesinde), hastanede yatış süresi karşılaştırıldı. Her iki gruptaki hastalara standart; 8 saat ara ile 1 gr parasetamol (Perfalgan infüzyon sol.100ml flakon,(Fransa, Bristol Meyers Squibe) 15 dakika içinde intravenöz infüzyon şeklinde verildi. Parasetamol infüzyonuna rağmen ağrısı devam eden hastalara postoperatif 8. saatten sonra ek olarak 75 mg diklofenak sodyum intramüsküler olarak uygulandı. Hastaların ağrı hisleri 100 milimetrelik visual analog skala (VAS) yöntemiyle postoperatif 8. saatte tespit edildi [3, 4]. Her iki grupta yara yeri infeksiyonu gözlenmedi.

İstatistiksel Analiz: Verilerin analizi SPSS 22.0 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler kesikli ve sürekli sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma şeklinde gösterildi. Sayısal değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uygun dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk testi ile araştırıldı. İki kategorisi olan değişkenlerin kategorilerinin ikisinde normalliği sağlayanların karşılaştırılmasında t-testi kullanıldı. Test istatistiğinin tercihi varyansların homojenliği için yapılan Levene testine göre yapıldı. Normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerin karşılaştırılmasında ise parametrik olmayan yöntem olan Mann-Whitney testi kullanıldı. İki kategorisi olan sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında ilk olarak normallik varsayımına bakıldı. Değişkenlerin kategorilerinin hepsi aynı anda normal dağılıma sahip değilse o değişkenler için parametrik olmayan yöntem olan Kruskall Wallis testi kullanıldı. Eğer değişkenlerin kategorileri aynı anda normal dağılıma

sahipse ANOVA yapıldı. Ancak ANOVA sonucunda elde edilen artıklar Levene testi sonuçlarına göre homojen varyansa sahip değilse ANOVA yerine yine Kruskall Wallis testi kullanıldı. Aksi belirtilmedikçe $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Her iki gruptaki hastaların yaşı, gebelik sayısı, parite ve VKİ arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p=0.798$). Birinci gruptaki hastalarda doğum ağırlığı aralıklarına göre insizyon uzunluğu ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$, Tablo 1). En yüksek insizyon uzunluğu ortalaması 3500 gr üzeri doğumlarda gerçekleşirken en düşük insizyon uzunluğu ortalaması 2000-2500 gr arası doğumlarda gerçekleşmiştir. Doğum ağırlığı aralıklarına göre VAS ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.000$, Tablo1). En yüksek VAS ortalaması 3500 gr üzeri doğumlarda gerçekleşirken en düşük VAS ortalaması 2000-2500 gr arası doğumlarda gerçekleşmiştir. Diğer değişkenlerin doğum ağırlığına göre ortalamalar arasındaki farkları istatistiksel olarak anlamlı değildir.

İkinci gruptaki hastalarda; doğum ağırlığı aralıklarına göre insizyon uzunluğu ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.003$, Tablo2). En yüksek insizyon uzunluğu ortalaması 3500 gr üzeri doğumlarda gerçekleşirken en düşük insizyon uzunluğu ortalaması 2000-2500 gr arası doğumlarda gerçekleşmiştir (Tablo 2). Bu sonuçta göstermektedir ki sadece inspeksiyonla bile olsa fundus pubis uzunluğu, tahmini fetal ağırlığı belirlemede klinik tanı yöntemi olarak kullanılabilir (10). Doğum ağırlığı aralıklarına göre VAS ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.025$, Tablo 2). En yüksek VAS ortalaması 3500 gr üzeri doğumlarda gerçekleşirken en düşük VAS ortalaması 2000-2500 gr arası doğumlarda bulundu (Tablo 2). Diğer değişkenlerin doğum ağırlığına göre ortalamalar arasındaki farkları istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tablo 1: Birinci grupta doğum ağırlığına göre sezaryen insizyon uzunlukları ve ameliyat sonu değerlendirme sonuçları

Değişkenler	Doğum ağırlığı (Ortalama \pm SS)				P Değeri
	2000-2500 gr	2500-3000 gr	3000-3500 gr	3500 gr üzeri	
İnsizyon Uzunluğu (cm)	13,30 \pm 0,35	13,90 \pm 0,36	14,81 \pm 0,41	15,75 \pm 0,37	0,001
Pre-Postop HB Farkı	1,15 \pm 0,54	1,26 \pm 0,40	1,20 \pm 0,56	1,31 \pm 0,11	0,945
VAS (0-100)	38,33 \pm 3,31	42,50 \pm 3,06	50,28 \pm 4,89	61,16 \pm 4,99	0,000
Mobilizasyon Süresi (h)	6,75 \pm 0,95	6,16 \pm 0,28	6,51 \pm 0,88	6,86 \pm 0,43	0,429
Hastanede Kalma Süresi (h)	40,25 \pm 8,42	43,33 \pm 7,23	37,14 \pm 8,32	36,17 \pm 6,52	0,554

Tablo 2: İkinci grupta doğum ağırlığına göre sezaryen insizyon uzunlukları ve ameliyat sonu değerlendirme sonuçları

Değişkenler	Doğum ağırlığı (Ortalama±SS)				P Değeri
	2000-2500gr	2500-3000 gr	3000-3500 gr	3500 gr ve üzeri	
İnsüzyon uzunluğu (cm)	14,36±0,32	15,32±0,45	15,98±0,27	16,45±0,38	0,003
Pre-Postop_HB farkı	1,66±0,37	1,25±0,61	1,10±0,46	1,14±0,49	0,945
VAS (0-100)	54,00±5,71	57,50±6,61	59,55±5,48	64,57±3,35	0,025
Mobilizasyon süresi (h)	6,00±0,050	6,75±0,50	7,00±0,89	6,57±0,78	0,255
Hastanede kalma süresi (h)	39,66±6,65	41,25±8,30	33,66±8,14	37,00±7,68	0,486

Her iki gruptaki insizyon uzunluğu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.000$, Tablo 3). En yüksek insizyon uzunluğu ortalaması 2.grup hastalarda gerçekleşirken en düşük insizyon uzunluğu ortalaması 1.grup doğumlarda gerçekleşmiştir. 1.grubun, 2. gruba göre VAS ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak

anlamlıdır ($p<0.001$ Tablo 3). En yüksek VAS ortalaması TFA bakılmayanda izlenirken, en düşük VAS ortalaması USG ile TFA bakılan hastalarda görülmüştür. Diğer değişkenlerin TFA bakılan ve bakılmayanlarda farkları istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tablo 3: Grupların değişkenlere göre karşılaştırılması

Değişkenler	1.grup	2.grup	P Değeri
	Ortalama±SS		
Doğum ağırlığı (gr)	3134,50±62,94	3182,80±563,41	0,798
İnsüzyon Uzunluğu (cm)	14,75±0,86	15,92±0,58	0,000
Pre-Postop HB Farkı	1,23±0,41	1,23±0,49	0,973
VAS (0-100)	50,20±9,46	59,89±6,12	0,001
Mobilizasyon süresi (h)	6,61±0,71	6,65±0,74	0,873
Hastanede kalma süresi (h)	38,40±7,51	37,25±7,74	0,652

Tartışma

Sezaryen tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde en sık uygulanan jinekolojik abdominal operasyondur. Sezaryende uygulanan insizyon tipi olan pfannenstiel insizyon; symphysis pubisin 3 cm üzerinden horizontal olarak yapılır. Cilt insizyonu, sezaryende distoziye neden olmadan bebeğin çıkışına izin verecek uzunlukta yapılmalıdır; ancak laterale yapılabilecek uzatma işleminde iliohipogastrik sinir ve ilioinguinal sinirlerin hasarlanma riski bulunduğu unutulmamalıdır [5]. Bebeğin abdomenden çıkarılmasındaki gecikme cerrahı; fetal asfiksi ve abdomenin artmış basıncına sekonder fetal travma riski nedeniyle strese sokmaktadır [6, 7]. Sezaryen insizyon uzunluğuna etki eden faktörler arasında; annenin VKİ, TFA ve cerrahın deneyimi sayılabilir. Annenin VKİ ve TFA arttıkça insizyon uzunluğu artmakta, cerrahın

deneyimi artıkça insizyon uzunluğu azalmaktadır [2]. Sezaryen insizyon uzunluğu ile ilgili literatürde benzer veriler mevcuttur. İlk olarak Ayers ve Morley insizyon uzunluğu için cut off değerin 15 cm olması gerektiğini önermişlerdir [8]. Daha sonra Finan ve arkadaşları insizyon uzunluğu için Allis testinin uygulanmasını önermişlerdir [9,10], Allis testinde; Allis forsepsinin uzunluğu insizyon uzunluğu ölçüsü olarak kullanılmıştır, bu forsepsin uzunluğuda yaklaşık olarak 15 cm'dir, ancak literatürde optimal insizyon uzunluğu konusunda fikir birliği yoktur.

Sezaryen insizyon uzunluğu arttıkça muhtemel damar, sinir hasarına bağlı ağrı ve insizyon skar izinde artış görülmektedir. Çalışmamızda sezaryen insizyon uzunluğu kısaltıkça hissedilen ağrı hissede azalmaktadır, her iki grupta insizyon uzunlukları ile kanama miktarı arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır.

Sonuç

Doğum öncesi ultrasonografi ile TFA belirlenmesi hekimi yönlendirerek sezaryen insizyonunun bebeğin kilosuna uygun olmasını sağlar. Böylece kısa insizyon uzunluğu, postoperatif dönemde daha az ağrı oluşmasını ve kozmetik açıdan daha iyi görünmesini sağlayacaktır.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkarı dayalı bir ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Turkish Health Ministry. Health Statistics Yearbook 2013. Ankara: Turkish Health Ministry;2014, DSÖ World health statistic 2015.
2. M. Ulubay., M. Öztürk, U. Fidan., U. Keskin, F.B. Fıratgil, M.F. Kınıcı, M.C. Yenen. Skin incision lengths in caesarean section. Cukurova Med J 2016;41:82-86
3. Cline ME, Herman J, Show F, Marton RD Standardization of the visual analogue scale, Nurs Res 1992; 41:378-9.
4. Collins SL, Moore AR, Mc Quay HJ The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimetres? Pain 1997;72:95-7.
5. Rahn D, Phelan JN, Roshanravan SM, White AB, Corton MM. Anterior abdominal wall nerve and vessel anatomy: clinical implications for gynecologic surgery. Am J Obstet Gynecol. 2010;202:234.
6. Tan EK. Difficult caesarean delivery of an impacted head and neonatal skull fracture: can the morbidity be avoided? J Obstet Gynaecol. 2007 May;27:427-8.
7. Blickstein I. Difficult delivery of the impacted fetal head during cesarean section: intraoperative disengagement dystocia. J Perinat Med. 2004;32:465-9.
8. Ayers JW, Morley GW. Surgical incision for caesarean section. Obstet Gynecol. 1987;70:706-8
9. Finan MA, Mastrogiannis DS, Spellacy WN. The "Allis" test for easy caesarean delivery. Am J Obstet Gynecol. 1991;164:772-5.
10. H. Görgen, U. Kuyumcuoğlu, B. Ergün, M. Api. Perinatoloji Dergisi 1994;2:85-88.

Sorumlu yazar: Sibel Mutlu, Kadın hastalıkları ve doğum kliniği, Özel Medikal Hastanesi, Karabük, Türkiye
E-mail: sibelmutlu@gmail.com

Mikropapiller tiroid kanserlerinde tümör çapına ve tek odak-çoklu odak oluşuna göre operasyon bulgularının değerlendirilmesi

Evaluation of surgical results of micropapillary thyroid cancers according to tumor size and focality

Bekir Uçan, Muhammed Erkam Sencar, Muhammed Kızılgül, Mustafa Özbek, İlknur Öztürk Ünsal, Erman Çakal

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi: 16.11.2016

Kabul Tarihi: 01.01.2017

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.266085

Öz

Amaç: Mikropapiller kanserlere önerilen cerrahi şekli veya radyoaktif iyot (RAİ) verilip verilmemesi konusunda görüş birliği yoktur. Bu çalışmadaki amaç, mikropapiller tiroid kanserlerinde, tümör çapı ≤ 5 mm veya > 5 mm olanlarda, ayrıca tek odak ve çok odak varlığında öncelikle cerrahi bulguların ve patoloji sonuçlarının dökümanite edilmesidir.

Gereç ve Yöntem: 2008-2012 yılları arasında Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji polikliniğine başvuran toplam 209 mikropapiller tiroid kanserli hasta retrospektif olarak taranıp çalışmaya dahil edildi. Hastalar öncelikle tümör çapı ≤ 5 mm ve > 5 mm olacak şekilde gruplandırıldı, ayrıca tümörün tek odak ya da çoklu odak oluşuna göre de sınıflandırıldı.

Bulgular: 209 hastadan 103 (13 erkek, 90 kadın) hastada tümör çapı ≤ 5 mm olup grup 1, 106 (12 erkek, 94 kadın) hastada tümör çapı > 5 mm olup grup 2 olarak sınıflandırıldı. Grup 1 için 20 (%22.2) hastada santral lenf nodu diseksiyonu yapılırken, grup 2 için bu sayı 40 (%43.5) hastaydı ($p=0.002$). Kapsül invazyonu grup 1'de 6 (%6) hastada, grup 2'de 20 (%19.4) hastada tespit edildi ($p=0.004$). Çoklu odak varlığı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (grup 1'de 24 (%23.8), grup 2'de 33(%32); $p=0.18$). Lenf nodu metastazı grup 1'de 4 (%4) hastada, grup 2'de 13 (%12.6) hastada mevcut olup iki grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.027$). Grup 1'de hiçbir hastada cerrahi sınırdaki tümör tespit edilmemişken, grup 2'de 5 (%5.1) hastada cerrahi sınırdaki tümör tespit edildi ($p=0.025$)

Sonuç: Operasyon ve patoloji sonuçları değerlendirildiğinde 1 cm'nin altındaki tümörler her ne kadar mikropapiller kanserler başlığı altında tek olarak değerlendirilse de, tümör boyutunun 5 mm'nin üzerinde olması kötü prognoz göstergesi olabilir.

Anahtar Kelimeler: Mikropapiller tiroid kanseri, tümör boyutu, prognoz

Abstract

Aim: There is no consensus regarding the recommended surgical approach in the treatment of micropapillary thyroid carcinoma (MTC) or whether additional treatment with radioactive iodine is necessary or not. The aim of this study was to investigate the surgical findings and pathological results of micropapillary thyroid cancer with tumor size of ≤ 5 mm or >5 mm and also in the presence of unifocal or multifocality.

Material and Method: We enrolled 209 patients with MTC who underwent surgery at the Diskapi Training and Research Hospital between 2008 and 2012, in a retrospective study design. We divided patients into two groups according to whether tumor size of ≤ 5 mm or >5 mm and also categorized based on the presence of unifocal or multifocality.

Results: One hundred and three patients (13 male, 90 female) with tumor size of ≤ 5 mm were categorized as group 1 and 106 patients (12 male, 94 female) with tumor size of >5 mm were categorized as group 2. Central lymph node dissection was more often performed in group 2 (40 (43.5%) to 20 (22.2%), $p=0.002$). Capsule invasion were identified in 6 (6%) of the patients in group 1 and in 20 (19.4%) of the patients in group 2 ($p=0.004$). There was no statistically significant difference between the two groups regarding the presence of multifocality (24 (%23.8) patients in group 1 and 33 (%32) patients in group 2; $p=0.18$). Lymph node metastasis was more common in group 2 when compared to group 1 (4 (%4) to 13 (%12.6), $p=0.027$). Five patients (5%) with microscopically positive surgical margins were found group 2 however, none of the patients in group 1 had microscopically positive surgical margins ($p=0.025$).

Conclusion: Although all tumors lower than 1cm categorized as micropapillary cancer, the recurrence of the disease is may more common in the presence of tumor greater than 5 mm.

Keywords: Micropapillary thyroid cancer, tumor size, prognosis

Giriş

Papiller tiroid kanserlerinin (PTK) çapı 1 cm ve altı olanlar papiller tiroid mikrokarsinomu (MPTK) olarak tanımlanmaktadır. PTK insidansı son yıllarda giderek artmaktadır. Bu artış görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşması ve gelişmesi ile ilgilidir [1]. MPTK prognozu genellikle papiller tiroid kanserlerinden daha iyi seyretmektedir. Ancak bazı MPTK'lar loko-rejyonel ve lenf nodu rekürrensi göstermektedir. Eğer tanı geç kalırsa daha yüksek oranda uzak metastazlara yol açabilmektedir [2]. PTK'nde büyük yaş, lenf nodu metastazı, ekstratiroidal uzanım, multifokalite veya bilateralite yüksek risk faktörleri olarak bilinmektedir [3]. Mikropapiller kanserlere önerilen cerrahi şekli veya radyoaktif iyot (RAİ) verilip verilmemesi konusunda görüş birliği yoktur [4]. MPTK'nin tedavi modalitesini belirlemede tümör çapı ve multifokalitenin önemi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir [5,6]. MPTK hastalarında ekstratiroidal uzanım ve multifokalite varlığı rekürrensi riskini arttırmaktadır [7]. Bu çalışmadaki amaç, mikropapiller tiroid kanserlerinde (MPTK), tümör çapı ≤ 5 mm ve >5 mm olanlarda, ayrıca tek odak ve çok odak varlığında öncelikle cerrahi bulguların ve patoloji sonuçlarının dökümente edilmesidir.

Gereç ve Yöntem

2008-2012 yılları arasında Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji polikliniğine başvuran toplam 209 mikropapiller tiroid kanserli hasta retrospektif olarak taranıp çalışmaya dahil edildi. Etik kurul onayı ve katılımcıların yazılı bilgilendirilmiş gönüllü oluru çalışma öncesinde alındı. Hastaların patoloji sonuçları ve ameliyat notlarından operasyon tipi, santral lenf nodu disseksiyonu yapıp yapılamadığı, tümör çapı, multifokalite, kapsül invazyonu, lenf nodu metastazı, cerrahi sınırdaki tümör varlığı bilgileri kaydedildi. Yaş, cinsiyet, tümör boyutu, operasyonun yaygınlığı, tümör kapsül invazyonu, multifokalite ve lenf nodu metastazı iki grup arasında karşılaştırıldı. Hastalar öncelikle tümör çapı ≤ 5 mm ve >5 mm olacak şekilde gruplandırıldı, ayrıca tümörün tek odak ya da çoklu odak oluşuna göre de sınıflandırılıp istatistiksel analizler yapıldı.

İstatistiksel Analizler: Tüm istatistiksel analizler SPSS (The Statistical Package for Social Sciences) sürüm 18.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapılmıştır. Veriler ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi. İki bağımsız grup arasındaki farklılıklar student t testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin frekanslarını karşılaştırmak için ki-kare testi uygulandı. $P \leq 0.05$ değeri anlamlı düzeyde farklılık olarak kabul edildi.

Bulgular

209 hastadan 103 (%49.3) (13 erkek, 90 kadın) hastada tümör çapı ≤ 5 mm olup grup 1, 106 (%50.7) (12 erkek, 94 kadın) hastada tümör çapı >5 mm olup grup 2 olarak sınıflandırıldı. Grup 1 için 20 (%22.2) hastada santral lenf nodu diseksiyonu yapılırken, grup 2 için bu sayı 40 (%43.5) hastaydı ($p=0.002$). Kapsül invazyonu grup 1'de 6 (%6) hastada, grup 2'de 20 (%19.4) hastada tespit edildi ($p=0.004$). Çoklu odak varlığı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (grup 1'de 24 (%23.8), grup 2'de 33(%32); $p=0.18$). Lenf nodu metastazı grup 1'de 4 (%4) hastada, grup 2'de 13 (%12.6) hastada mevcut olup iki grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.027$). Grup 1'de hiçbir hastada cerrahi sınırdaki tümör tespit edilmemişken, grup 2'de 5 (%5.1) hastada cerrahi sınırdaki tümör tespit edildi ($p=0.025$) (Tablo 1).

Tablo 1. Tümör çapı 5 mm ve altında olan (Grup 1) ile 5 mm 'nin üstünde olan (Grup 2) hastalarda operasyon sonrası patoloji bulgularının karşılaştırılması

Özellik	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	P değeri
Cinsiyet			
Kadın	90 (87)	94 (88)	>0.05
Erkek	13 (13)	12 (12)	
Santral lenf nodu diseksiyonu	20 (22.2)	40 (43.5)	0.002*
Kapsül invazyonu	6 (6)	20 (19.4)	0.004*
Çoklu odak	24 (23.8)	33 (32)	0.18
Lenf nodu metastazı	4 (4)	13 (12.6)	0.027*
Cerrahi sınırdaki tümör varlığı	0 (0)	5 (5.1)	0.025*

* $p<0.05$

Çoklu odak olan toplam 57 hasta (3 erkek, 54 kadın) ile tek odak tümörü olan toplam 147 hasta (22 erkek, 125 kadın) arasında da ayrıca aynı bulgular açısından değerlendirme yapıldı. Santral diseksiyon çoklu odak olan 18 (%36) hastaya olmayan 39 (%30.2) hastaya yapılmıştı ($p=0.45$). Kapsül invazyonu çoklu odak olan 11 (%19.3) hastada, tek odak olan 15 (%10.3) hastada tespit edildi ($p=0.08$). Lenf nodu tutulumu çoklu odak olan 5 (%8.8) hastada varken, tek odak olan 12 (%8.2) hastada mevcuttu ($p>0.05$). Cerrahi sınırdaki tümör varlığı çoklu odak olanlar için 2 (%3.7), tek odak olanlar için 3 (%2.1) oranında tespit edildi ($p>0.05$).

Tartışma

Mikropapiller kanserlere önerilen cerrahi şekli veya radyoaktif iyot (RAİ) verilip verilmemesi konusunda görüş birliği yoktur. Bu çalışmada mikropapiller tiroid kanserlerinde (MPTK), tümör çapı ≤ 5 mm ve >5 mm olanlarda, ayrıca tek odak ve çok odak varlığında öncelikle cerrahi bulguları ve patoloji sonuçları dökümente edildi. Tümör çapı 5 mm üzerinde olan hastalarımızda kapsül invazyonu, lenf nodu metastazı, cerrahi sınırdaki tümör varlığı tümör çapı 5 mm'den küçük olan hastalara göre anlamlı yüksek olarak saptandı. Fakat multifokal olan hastalarımız ile unifokal olanlar arasında anlamlı bir fark bulunamadı. John AM ve arkadaşlarının MPTK hastalarını derledikleri çalışmada multifokalitenin tümör rekürrensinde önemli bir faktör olduğunu göstermişlerdir [8]. Diğer bir çalışmada da MPTK hastalarında multifokalitenin tümörün agresif davranışıyla önemli korelasyon saptanmıştır [6]. Chang YW ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada MPTK'inde santral lenf nodu metastazı erkek cinsiyet, tümör çapı ≥ 5 mm, ekstratiroidal uzanım ve multifokalite olanlarda yüksek prevalansa sahip bulmuşlardır [9]. Bizim çalışmamızda ise multifokalitenin kötü risk faktörleri ile ilişkisi gösterilememiştir. Bu sonuç diğer çalışmalara göre hasta sayısının az olmasından kaynaklanabilir. Hasta sayısı artırılarak tekrar değerlendirilmesi planlanmaktadır. Siddiqui S ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada MPTK'nın sessiz bir hastalık olmakla birlikte lenf nodu metastazı ve lokal rekürrens yol açabildiğini göstermişlerdir. Aynı çalışmada kötü özellikler (yaş <45 , multifokalite, ekstratiroidal uzanım) gösterenler için agresif tedavi ve sıkı bir takip önermişlerdir. Özellikle operasyon sırasında görülen lenf nodlarının rekürrens riskini arttırdığını bildirmişlerdir [7]. Bizim çalışmamızda da 5 mm'den büyük olan MPTK'ler benzer bulguları desteklemiştir. Başka bir çalışmada tümör çapı 5 mm'den büyük hastalarda tümör çapı 5 mm'den küçük olan papiller tiroid kanserli hastalar karşılaştırılmış ve lenf nodu metastazı ile kapsül invazyonu 5 mm'den büyük tümörlerde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [5]. Bu çalışma, bizim çalışmamızda değindiğimiz 5 mm üstü hastaların daha dikkatli değerlendirilmesi, bu hastalara daha agresif bir tedavi uygulanması ve daha yakın takibini destekler niteliktedir. Kim E ve arkadaşlarının MPTK hastalarının beş yıllık takibini yayınladıkları çalışmada ≤ 5 mm ve >5 mm arasında klinikopatolojik özellikler açısından fark saptamamışlardır. Sadece cinsiyet ve ekstratiroidal

uzanım dışında anlamlı farklılık bulmamışlardır. 5 yıllık rekürrens oranı arasında farklılık gösterilmemiştir [10]. Bizim çalışmamızda >5 mm olan MPTK'lar lenf nodu metastazı, kapsül metastazı gibi yüksek risk faktörleri göstermiştir. Uzun dönem takiplerimizde rekürrens ve metastaz durumuna katkısını değerlendirerek raporlamayı planlamaktayız. MPTK tümör çapı eşiği 7 mm alınarak klinikopatolojik değerlendirme yapılan bir çalışmada ise ≤7 mm olan hastalarda daha az agresif özellikler, santral lenf nodu metastazı, kapsül invazyonu, ekstratiroidal uzanım ve lenfovasküler invazyon saptanmıştır [11]. Bizim çalışmamızda ise tümör çapı ≤5 mm daha iyi özellikler gösterilmiştir. Daha düşük bir eşik değerinde de anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Bu yüzden tümör çapı >5 mm olan hastalarda daha agresif bir tedavi ve daha yakın bir takip yapılmasının daha uygun olacağı görüşündeyiz. Total tiroidektomi uygulanmış 5 mm ve >5 mm MPTK hastalar arasında prognozu için klinik ve patolojik risk faktörlerini karşılaştıran çalışmalar yapılmıştır [12,13]. Bir çalışmada >5 mm grubunda lenf nodu metastazı, ekstratiroidal uzanım ve multifokalite ≤5 mm olanlara göre daha yüksek oranda bulunmuştur (12). Diğer çalışmada ise >5 mm grubunda lenf nodu metastazı daha yüksek olarak bulunurken ekstratiroidal uzanım açısından fark gösterilmemiştir. Ayrıca >5 mm grubundaki 3 hastada uzak metastaz saptanmıştır [13].

Sonuç olarak; operasyon ve patoloji sonuçları değerlendirildiğinde 1 cm'nin altındaki tümörler her ne kadar mikropapiller kanserler başlığı altında tek olarak değerlendirilse de 5 mm ve altında olan tümörlerle, 5 mm'nin üzerinde olan tümörlerin, ayrıca tek odak ya da çoklu odak olan tümörlerin de ayrı gruplar olarak değerlendirilmesi ve buna göre tedavi modalitesinin belirlenmesi yararlı olabilir.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkarıya dayalı bir ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Mercante G, Frasoldati A, Pedroni C, et al. Prognostic factors affecting neck lymph node recurrence and distant metastasis in papillary microcarcinoma of the thyroid: results of a study in 445 patients. *Thyroid* 2009;19:707-16.
2. Mazzaferri EL. Managing small thyroid cancers. *JAMA* 2006; 295: 2179-82.

3. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-214.
4. Dietlein M, Luyken WA, Schicha H, Larena-Avellaneda A. Incidental multifocal papillary microcarcinomas of the thyroid: is subtotal thyroidectomy combined with radioiodine ablation enough? *Nucl Med Commun* 2005;26:3-8.
5. Lee HS, Park HS, Kim SW et al. Clinical characteristics of papillary thyroid microcarcinoma less than or equal to 5 mm on ultrasonography. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013 Nov;270:2969-74.
6. Pyo JS, Sohn JH, Kang G. Detection of Tumor Multifocality Is Important for Prediction of Tumor Recurrence in Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Retrospective Study and Meta-Analysis. *J Pathol Transl Med.* 2016 Jul;50:278-86.
7. Siddiqui S, White MG, Antic T et al. Clinical and Pathologic Predictors of Lymph Node Metastasis and Recurrence in Papillary Thyroid Microcarcinoma *Thyroid.* 2016 Jun;26:807-15.
8. John AM, Jacob PM, Oommen R, Nair S, Nair A, Rajaratnam S. Our experience with papillary thyroid microcancer. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014 May;18:410-3.
9. Chang YW, Kim HS, Kim HY, Lee JB, Bae JW, Son GS. Should central lymph node dissection be considered for all papillary thyroid microcarcinoma? *Asian J Surg.* 2016 Oct;39:197-201.
10. Kim E, Choi JY, Koo do H, Lee KE, Youn YK. Differences in the characteristics of papillary thyroid microcarcinoma ≤ 5 mm and >5 mm in diameter. *Head Neck.* 2015 May;37:694-7.
11. Lee KJ, Cho YJ, Kim SJ, et al. Analysis of the clinicopathologic features of papillary thyroid microcarcinoma based on 7-mm tumor size. *World J Surg.* 2011 Feb;35:318-23
12. Vasileiadis I, Karakostas E, Charitoudis G, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: clinicopathological characteristics and implications for treatment in 276 patients. *Eur J Clin Invest* 2012;42:657-64.
13. Friguglietti CU, Dutenthefner SE, Brandao LG, Kulcsar MA. Classification of papillary thyroid microcarcinoma according to size and fine-needle aspiration cytology: behavior and therapeutic implications. *Head Neck* 2011; 33:696-701.

Sorumlu Yazar: Bekir Uçan, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği Altındağ/Ankara, Türkiye, E-mail: uzm.dr.bekir@hotmail.com

Kemik iyileşmesinde hyaluronik asitin etkinliğinin değerlendirilmesi: derleme

Evaluate the effect of hyaluronic acid on bone healing: review

Mustafa Öztürk, Aykut Kahveci

Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi: 23.03.2017

Kabul Tarihi: 01.05.2017

Doi:10.21601/ortadogutipdergisi.300072

Öz

Kemik defektleri; tümör cerrahisi, kist enükleasyonları, enfeksiyonlar, konjenital ve gelişimsel malformasyonlar, travma, kist enükleasyonları gibi çeşitli nedenlerle oluşabilmektedir. Kemik defektlerinin onarımında çeşitli greft materyalleri, distraksiyon ve yönlendirilmiş doku rejenerasyonu gibi teknikler uygulanmaktadır. Özellikle boyutları artan kemik defektlerinin iyileşme süresinin uzun olması, bu defektlerde estetik ve fonksiyonel olarak tam bir onarımın zorluğu araştırmacıları bu süreci hızlandırmak ve uygulanan tekniklerin etkinliğini arttırmak için yeni materyal arayışlarına yönlendirmiştir. Bu derlemede hyaluronik asitin kemik iyileşmesine olan etkilerinden ve hyaluronik asitle yapılan hayvan deney çalışmalarındaki etkinliğinden bahsedilecektir.

Anahtar Kelimeler: Hyaluronik asit, kemik iyileşmesi

Abstract

Bone defects could occur in various circumstances such as tumor surgery, cyst enucleation, infections, congenital and developmental malformations and trauma. Bone defects may be reconstructed with various grafting materials, distraction osteogenesis and guided tissue regeneration. The delayed healing process in greater defects cause esthetic and functional problems; thus researchers have started a pursuit of new materials to enhance both the healing process and the techniques applied. In this review, effects of hyaluronic acid on bone healing and efficiency of hyaluronic acid in animal model studies in the literature will be discussed.

Keywords: Hyaluronic acid, bone healing

Giriş

Hyaluronik asit, ismini üronik asit içeren glassy (camlı) anlamına gelen Yunanca 'hyalos' kelimesinden almıştır. Hyaluronan ya da hyaluronat olarak da bilinen hyaluronik asit lineer, non-sülfat, yüksek molekül ağırlıklı, dalsız bir glikozaminoglikandır. İlk olarak Meyer ve Palmer 1934 yılında göz merceğinin arkasındaki boşlukta keşfetmişlerdir [1,2].

Hyaluronik asit, β -1,4-D-glukuronik asit ve β -1,3,N-asetil-D-glukozamin zincir halkasıyla birbirine bağlanmış bir

polisakkarittir. Hyaluronik asitin, düşük molekül ağırlıklı ve yüksek molekül ağırlıklı türevleri vardır [3,4].

Hyaluronik asitin; morfogenez hücre sinyali, matriks organizasyonu ve yara iyileşmesinde görev yapmakta olduğu, fibroblast ve miyofibroblastik proliferasyon sağlayarak TGF β -1'lerin (taşıyıcı büyüme faktörü) düzenlenmesinde rol aldığı belirlenmiştir. Tüm dokuların hücre dışı matriksinde bulunan hyaluronik asitin bilinen hiçbir yan etkisi bulunmamaktadır [5,6].

Hyaluronik Asitin Kemik Onarımına Etkisi

Kemik iyileşmesi enflamasyon, onarım ve yeniden şekillenme olmak üzere üç aşamada gerçekleşir [7]. Tablo I ve Tablo II 'de çeşitli deney hayvanlarında oluşturulan kemik defektlerinde hyaluronik asitin etkilerine örnekler verilmiştir.

Yapılan çalışmalarda hyaluronik asitin enflamasyonda önemli rol oynadığı açıklanmıştır. Hyaluronik asitin enflamasyondaki bu aktivitesinin dokudan dokuya farklılık gösteren moleküler ağırlığıyla ilgili olduğu düşünülmektedir. Düşük moleküler ağırlıklı hyaluronik asitin çeşitli sitokinleri uyardığı bilinmektedir [8]. Ayrıca hyaluronik asit, ekstraselüler matriks hücrelerinin yara bölgesine göçünü sağlayarak ve hyaluronik asit-fibrin pıhtı geçici iskeletini oluşturarak yara iyileşmesinin ilk basamağını organize etmektedir [6,9].

Kırık oluşumundan sonra 3-5 gün içerisinde oluşan granülasyon dokusu içinde yüksek molekül ağırlıklı hyaluronik asit bol miktarda ve dağınık bir şekilde bulunur. Kırık iyileşmesi, granülasyon dokusunu takiben yumuşak kallus ve sert kallus oluşumu ile devam eder. Granülasyon doku matriksi enflamasyon bölgesi içine hücre migrasyonunu kolaylaştırır ve granülasyon dokusunun organizasyonunu sağlar [9].

Hyaluronik asit hem hücrelerle karşılıklı etkileşimde bulunarak hem de fizikokimyasal özellikleri sayesinde, hücre migrasyonunda fonksiyon görmektedir. Artan hyaluronik asit seviyesinin fibroblastların matriksten ayrılması ve mitozisin gerçekleşmesi için temel teşkil ettiği gösterilmiştir. Direkt mitojenik aktivitesi ortaya konulmasa da indirekt bile olsa hücre proliferasyonunda önemli bir role sahiptir. Granülasyon doku matriksinin stabilizasyonuna imkan sağlamak için enflamasyonun hafifletilmesi gerekmektedir. Hyaluronik asit, serbest radikallerin hücrelere zarar vermesini engelleyerek enflamasyonun hafifletilmesine yardımcı olmaktadır [10,11].

Yüksek molekül ağırlıklı hyaluronik asitin, osteoprogenitör hücrelerin diferansiyasyonunda ve proliferasyonunda rol aldığı düşünülmektedir. Düşük molekül ağırlıklı olarak bulunan hyaluronik asit anjiyojenik etkisi ile vaskülerizasyonda rol alır, ayrıca bölgeye enflamatuar hücrelerin göç etmesini sağlayan faktörlerin başında gelmektedir [12].

Hyaluronik asitin CD44 reseptörü aracılığı ile rezorbsiyon bölgesinde yer alan hücrelerce parçalandığı ve hücre içine alındığı düşünülmektedir. Rezorbsiyon bölgesinde osteoklast artışının, düşük molekül ağırlıklı hyaluronik asitin makrofaj hücrelerinin osteoklast hücrelerine dönüşümünü

tetikleme sonucu olduğu düşünülmektedir [12]. Hyaluronik asitin kemik metabolizması üzerine olan etkisi birçok hücre ve protein ile etkileşimi sonucu olmaktadır [2]. Hyaluronik asit; kondrosit, fibroblast, osteosit, osteoklast, osteoblast gibi hücreler ve OPN, kemik sialoproteini gibi proteinler ile etkileşime girer ve etkisinin büyük bir kısmını CD44 reseptörü aracılığı ile gerçekleştirir [13,14].

Hyaluronik asitin kemik rezorbsiyonunu artırıcı yöndeki etkisini osteoklastlara bağlanarak yaptığı belirtilmektedir. Osteoklastların kemik yüzeyine tutunmada OPN gibi hücre adezyonunu sağlayan proteinlerin yanı sıra hyaluronik asiti de kullandığı bildirilmiştir [15].

Yüksek molekül ağırlıklı hyaluronik asitin M-CSF yolağını osteoklastlar üzerinde bulunan reseptörlere bağlanarak engellediği belirtilmiştir. MCS-F yolağının engellenmesi ile RANKL yolağının aktifleşmesini sağlayan enzimlerin salınımı bloke olur. Bu sayede yüksek molekül ağırlıklı hyaluronik asitin, osteoklastik matürasyonu engelleyerek kemik rezorbsiyonunu önlediği rapor edilmiştir [16].

Hyaluronik asit pek çok hayvan deney çalışmasında kullanılmıştır [17-34]. Tablo 1'de yalnızca hyaluronik asit kullanılarak yapılan hayvan deney çalışmalarına örnekler gösterilmiştir. Bu çalışmalarda rat, tavşan ve köpek gibi çeşitli hayvan türleri kullanılarak kemik iyileşmesine etkileri değerlendirilmiştir. Maksillofasiyal kemiklerde, femurda, kafatası parietal kemiklerde çeşitli defektler oluşturulmuş, bir çalışmada da overektomi sonrası genel kemik yıkımı üzerindeki etkisine bakılmıştır. Maksillofasiyal alan hyaluronik asit uygulamalarında trabeküler kemiğin daha erken oluştuğu, kemik matriksinin daha fazla organize olduğu, hücre çekirdeği sayısının daha az, BMP-2 ve OPN gibi osteojenik proteinlerin daha fazla olduğu [17], osteoblast ve kapiller hücre oranının arttığı [18], TGF- β 4 by osteoblastların salgısı, osteositlerin ve kemik iliği hücrelerinin arttığı [19], mineralize kemik miktarı ve kemik iliği miktarının arttığı, osteoblast çizgilerinin daha yoğun olduğu [20] görülmüştür.

Femurda yapılan çalışmada, kavite tabanı ve duvarlarında daha kısa sürede yeni kemik oluşumu görüldüğü ve granülasyon dokusunun yerini hızla yeni kemik iliğine bıraktığı görülmüştür [21]. Overektomi sonrası, kemik yıkımını önlediği, kemik mineral miktarını artırarak kemik yoğunluğunu koruduğu bildirilmiştir [22]. Parietal kemiklerde, kemik yoğunluğunun daha fazla olduğu bildirilmiştir [23,24].

Tablo 1. Yalnızca hyaluronik asitle yapılan hayvan deneyi kemik onarım çalışmaları

Çalışmanın Tipi ve Kullanılan Hayvan	Hyaluronik Asit Tipi ve Dozu	Sonuçlar
Erkek Holtzman ratlarda 1. sağ molar çekilip hyaluronik asit uygulanmış, sol taraf kontrol grubu olarak normal iyileşme sürecine bırakılmıştır.	%1 Hyaluronik Asit Jel (~0.1ml)	Trabeküler kemiğin daha erken oluştuğu ve kemik matriksinin daha fazla organize olduğu görülmüştür. Hücre çekirdeği sayısı daha az, BMP-2 ve OPN gibi osteojenik proteinlerin daha fazla olduğu görülmüştür [17].
24 erkek Sprague Dawley ratında intermaksiller suturalara, 1. grup yüksek molekül ağırlıklı hyaluronik asit, 2. grupta düşük molekül ağırlıklı hyaluronik asit ve 3. gruba kontrol grubu olarak aynı miktarda salin solüsyonu uygulanmıştır.	Yüksek Molekül Ağırlıklı Hyaluronik Asit ve Düşük Molekül Ağırlıklı Hyaluronik Asit	Yüksek molekül ağırlıklı hyaluronik asit uygulanan hayvanlarda, istatistiksel olarak yüksek osteoblast ve kapiller hücre skoru bulunmuştur. Kontrol grubunda ve düşük molekül ağırlıklı hyaluronik asit uygulanan hayvanlarda istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmamıştır ($p > 0.05$) [18].
32 erkek Yeni Zelanda tavşanında sağdaki defekte hyaluronik asit uygulanmış soldaki defekt kontrol grubu olarak bırakılmıştır.	0.1 ml Hyaluronik Asit Jel	Yapılan immünohistokimyasal analizde hyaluronik asitle tedavi edilen tarafta kontrol grubuna göre TGF- β 4 osteoblastların salgısı, osteositler, ve kemik iliği hücreleri özellikle 1 ve 2. haftalık dönemde anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur [19].
5 tazi köpeğinin her iki taraf alt çene 3. premolar dişlerine hemiseksiyon uygulanmış ve distal kökleri çıkarılmıştır. 4 ay sonra periodontal ve endodontal lezyonlar birleştiğinde mesial kökte çıkarılmıştır. Bir taraftaki çekim soketine hyaluronik asit uygulanmıştır.	%1 Hyaluronik Asit Jel	Kontrol grubunda mineralize kemik miktarı ($47.80\% \pm 6.60\%$), kemik iliği miktarı ($50.47\% \pm 6.38\%$) bulunurken test grubunda $63.29\% \pm 9.78\%$ ve $34.73\% \pm 8.97\%$ olarak bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Test grubundaki osteoblast çizgilerinin çekim soketinin apikal ve orta 1/3'ünde daha yoğun olduğu görülmüştür [20].
Dişi Sprague-Dawley ratlarının femurlarında kemik iliği çıkarılıp hyaluronik asit uygulanmıştır. Kontrol amacıyla bir defekt daha açılıp kemik iliği uzaklaştırılarak kapatılmıştır.	Yüksek Molekül Ağırlıklı Hyaluronik Asit (1900 kDa MA)	Hyaluronik asit grubunda 4. günden itibaren kavite tabanında ve duvarlarda yeni kemik oluşumu görülmeye başladığını, 1. haftanın sonunda kavitenin tamamen trabeküler kemik ile dolduğunu ve ilk dönemde oluşan granülasyon dokusunun yerini hızla yeni kemik iliği dokusuna bıraktığını bildirmişlerdir. Kontrol grubunda ise yeni oluşan kemik dokunun 7. Günün sonunda görülmeye başladığını, 14. gün sonunda tamamen trabeküler kemik ile dolduğunu belirtmişlerdir [21].
Overektomi yapılmış sıçanlara oral olarak farklı dozlarda ve farklı moleküler ağırlıklarda (1,62 MDa 1mg/kg/gün ve 0,5mg/kg/gün, 0,75 MDa 1 mg/kg/gün) 8 gün boyunca verilen hyaluronik asitin etkilerini incelemişlerdir.	1,62 MDa 1mg/kg/ gün ve 0,5mg/kg/ gün, 0,75 MDa 1 mg/kg/gün, Hyaluronik Asit	Yüksek molekül ağırlıklı hyaluronik asit gruplarında (1,62 MDa MA) overektomi sonrası görülen kemik yıkımını önlediği, kemik mineral miktarını artırarak, kemik yoğunluğunu koruduğunu bildirmiştir [22].
Sıçanların parietal kemikleri üzerinde oluşturdukları kemik boşluklarına bakteri eksopolisakkaritlerinden üretilen hyaluronik asit uygulamış, kontrol grubundaki kemik boşluklarını boş bırakmışlardır.	Yüksek Molekül Ağırlıklı Hyaluronik Asit	21 gün sonunda her iki grupta boşlukların tamamen kemik ile dolduğunu bildirmiştir [23].
Sıçanların parietal kemiklerinde, bakteri eksopolisakkaritinden üretilen hyaluronik asit ile kontrol grubu kollajen ile doldurmuşlardır.	Hyaluronik Asit Türevi (800 kDa)	15 gün sonunda radyografik ve histolojik olarak değerlendirdikleri kesitlerde, deney gruplarının kemik yoğunluğunun $95,9 \pm 6,2$ iken, kontrol gruplarında $17,8 \pm 18,1$ oranında olduğunu bildirmişlerdir [24].

Tablo 2’de hyaluronik asitin bir karışımın parçası olarak kullanıldığı çalışmalara örnekler verilmiştir. Tavşan, rat ve domuzlarda açılan kemik defektlerinde hyaluronik asit içeren karışımların kemik iyileşmesine etkinliği değerlendirilmiştir. Hyaluronik asit ve allogreft kullanıldığında anlamlı olarak daha iyi iyileşme görülmüştür [25]. Spongioz kemik greftiyle kullanıldığında her aşamada daha yüksek iyileşme dereceleri elde edilmiştir [26]. Emilebilir kollajen süngerle kullanıldığında kemik iyileşmesine anlamlı bir etkisi bulunamamıştır [27]. Karbon nanotüpleri ile kullanıldığında kemik trabekül oluşum yüzdesi ve hücre çekirdeği sayısı artmıştır [28]. Jelatin hidrojel ve bifazik kalsiyum fosfat seramikle kullanıldığında daha hızlı kemik formasyonu ve kollajen mineralizasyonu görülmüş, osteopontin, osteokalsin ve kollajen tip-1’in pozitif boyandığı görülmüştür [29]. Polivinil alkol ve hidroksiapatit nanopartikülle karıştırıldığında kemik hacmi artışı yüzde yüz fazla bulunmuş, kompakt kemik trabekülleri arasında fibrotik doku oluşumu gözlenmemiş, defekt tamamen iyileşmiştir [30]. Kondroitin 6-sülfat, dermatan sülfat ve %2.5 NaCl ile karıştırıldığında kemik iyileşmesinin ve histolojik yapılanmanın

daha iyi olduğu gözlenmiştir [31]. Megagen sentetik kemik ve amin gruplarını içeren jelle karıştırıldığında etkili bir kemik onarımı görülmüş ve kemik yapım yıkımıyla yeniden düzenlenmenin dengesinin sağlandığı görülmüştür [32]. Kollagen sünger, otojen kemik ve Tri-LA ile karıştırıldığında kemik onarımının daha fazla olduğu görülmüş, kansellöz greftle karıştırıldığında çok daha fazla iyileşme görülmüştür [33].

Sonuç

Hyaluronik asit; osteoartritte, göz cerrahisinde, plastik cerrahide, doku mühendisliğinde, periodontolojide, maksillofasiyal cerrahide, temporomandibular eklem rahatsızlıklarının tedavisinde geniş bir kullanım alanına sahiptir. Bu makalede kemik iyileşmesindeki etkinliği incelenen 19 hayvan deney çalışmasının sadece 1’inde istatistiksel olarak anlamlı yararı bulunamamıştır. Hyaluronik asit preparatları, kemik onarımında etkili olan, bilinen herhangi bir yan etkisi bulunmayan güvenli bir medikamenttir. Maksillofasiyal bölge kemik onarımında etkinliğini anlamaya yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Tablo 2. Hyaluronik asitin bir karışımın parçası olarak kullanıldığı hayvan deneyi kemik onarım çalışmaları

Çalışmanın Tipi ve Kullanılan Hayvan	Hyaluronik Asit İçeren Karışım Tipi ve Dozu	Sonuçlar
Yeni Zellenda tavşanın proksimal tibia metafizinin ön bölümünde 5 mm çapında 4 boşluk. Defektler boş, hyaluronik asit, allogreft, allogreft+hyaluronik asit olacak şekilde kapatılmıştır.	Hyaluronik Asitin Benzil Esteri Allogreft	Grup 2 ve 4'te 3.haftada grup 1'den anlamlı olarak daha iyi iyileşme görülmüştür (p<0.05). 3 ve 6. Haftalarda grup 4'te grup 2'yle karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha iyi iyileşme görülmüştür. 6.haftada sadece grup 4 grup 1'e kıyasla daha iyi iyileşme göstermiştir (p<0.05). Radyolojik olarak, 3 ve 6. haftalarda grup 2 ve 4'te grup 1'e kıyasla daha iyi iyileşme gözlenmiştir (p<0.05) [25].
30 tane erkek tavşanın sağ tibiasında 3mm derinlik ve genişliğinde 2 kavite açılmıştır. Kavitelere biri hyaluronik asit ve kemik greftiyle diğer kavite ise sadece kemik greftiyle doldurulmuştur.	Hyaluronik Asit Spongioz Kemik Grefti	Kruskal- Wallis testiyle yapılan istatistiksel analizde, hyaluronik asit ve kemik greftiyle doldurulan kavitelere çalışmanın her aşamasında kontrol grubuna göre daha yüksek derecelerde elde edilmiştir [26].
30 Wistar ratının kafatasında 6 mm 4 defekt açılmış, defektlere 1) %1 hyaluronan, 2)%1'lik hyaluronik asit eklenmiş emilebilir kollajen sünger 3) salin 4) emilebilir kollajen sünger konup kapatılmıştır.	%1 Hyaluronan Emilebilir Kollajen Sünger	4. ve 8. Haftalarda tedavi grupları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0.05). Bu çalışmanın sınırlamalarına rağmen, %1 hyaluronik asit tek başına ya da başka bir taşıyıcıyla kullanıldığında kemik iyileşmesine anlamlı bir etkisi bulunamamıştır [27].
Streptozosinle diyabet yapılan ratların çekim soketleri; normal kontrol, diyabetik kontrol, %1 hyaluronik asitle tedavi edilen diyabetli, hyaluronik asit-karbon nanotüp karışımıyla tedavi edilen diyabetli olarak gruplara ayrılmıştır.	%1 Hyaluronik Asit Karbon Nanotüpleri	14 gün sonra diyabetik kontrol hayvanlarında (%11.16 ± 5.10) kemik trabekül oluşum yüzdesi normal hayvanlardan (%41.92 ± 6.34) daha az bulunmuştur. Hyaluronik asit ya da hyaluronik asit- karbon nanotüplerinin karışımıyla tedavi edilen diyabetik soketli hayvanlarda kemik trabekülü oluşum yüzdesi fazla bulunmuştur (%HY: 29.43 ± 3.29; %HY-CNT: 36.90 ± 3.07). Hyaluronik asit ya da hyaluronik asit- karbon nanotüpleriyle tedavi edilen diyabetik rat soketlerinde hücre çekirdeği sayısı daha fazla bulunmuştur [28].
Yeni Zellanda türü beyaz tavşanda femurun yan yüzünde 4x5 mm olacak şekilde defekt açılmış hyaluronik asitle bifazik kalsiyum fosfat yerleştirilmiştir.	Hyaluronik Asit jel Bifazik Kalsiyum Fosfat Seramik Jelatin Hidrojel	Daha hızlı kemik formasyonu ve kollajen mineralizasyonu olduğunu göstermiştir. Kemik matriksinin immünohistokimyasal incelemesinde; osteopontin, osteokalsin ve kollajen tip-1'in pozitif boyandığı görülmüştür [29].
14 minik domuzda 2x4 cm boyutlarında kranyal defektler oluşturulmuştur. Grup 1, 5 ml hidrojel ve 1.25 mg BMP-2, grup 2, 5 ml hidrojel ve grup 3, kontrol grubu olarak belirlenmiştir.	5 ml Hidrojel (hyaluronik asit, polivinil alkol, hidroksiapatit nanopartikül) BMP-2	Kontrol grubunda ve hidrojel grubunda, olağan ossifikasyon görülmüş tam bir kemikleşme olmamıştır. Hidrojelle 1.25 mg BMP-2 eklenen grupta, kemik hacmi artışı yüzde yüz daha fazla bulunmuştur (p=0.003) ve defekt tamamen iyileşmiştir. Histolojik incelemelerde, BMP eklenen grupta kompakt lameller kemik trabekülleri arasında fibrotik doku bulunmazken diğer gruplarda fibrotik dokulara rastlanmıştır. Hidrojel, 3 ay içinde tamamen rezorbe olmuş ve herhangi bir yan etkiye neden olmamıştır [30].
5 mm genişliğinde defektler Wistar ratlarının her bir pariyetal kemiğine uygulanmıştır. Sağ pariyetal kemik hyaluronik asit, kondroitin 6 -sülfat, dermatan sülfat ve %2.5 NaCl solüsyonu karışımıyla doldurulmuş, sol taraftaki defekt kontrol grubu olarak bırakılmıştır.	Hyaluronik Asit, Kondroitin 6 -Sülfat, Dermatan Sülfat ve %2.5 NaCl	Her iki defektte sinir ve damarlanmanın oluşumu gözlenmiştir. Anormal bir kemikleşme ya da bağ dokusuyla iyileşmeye rastlanmamıştır. Tedavi edilen tarafta kontrol tarafına göre kemik iyileşmesinin (%95.1±3.2) ve histolojik yapılanmanın daha iyi olduğu gözlenmiştir [31].
Yeni Zellanda türü beyaz erkek tavşanda kafatasının her iki tarafında 9 mm genişliğinde defektler açılmıştır. Bir taraftaki defekte hyaluronik asit, amin gruplarını içeren jel ve megagen sentetik kemik karıştırılarak konulmuş diğer defekt kontrol grubu bırakılmıştır.	Sodyum Hyaluronat Megagen sentetik kemik Amin gruplarını içeren jel	4 hafta sonra kesitlerde yapılan incelemede etkili bir kemik onarımı görülmüştür. 8 hafta sonraki incelemelerde olgun kemiğin oluştuğu, kemik yapım ve yıkımıyla kemikte yeniden düzenlenmenin dengesinin sağlandığı görülmüştür.[32]
ZDF türü erkek ratların sol femurunda 3 mm genişliğinde defekt açılmıştır. 1. boş, 2. kollajen sünger ve kemik defektinden alınan kemik parçaları 3. TriLA yok 4. TriLA ve kollajen, 5. kollajen, hyaluronik asit ve TriLA, 6. kollajen, sülfatlanmış hyaluronik asit ve TriLA yapı eklenmiştir.	Streptokoklardan Üretilmiş Yerli Hyaluronik Asit Sülfatlanmış Hyaluronik Asit Kollajen sünger Otojen Kemik TriLA	12 hafta sonunda, defekt bölgesine kollajen, sülfatlanmış hyaluronik asit ve TriLA materyali eklenen diyabetli ratlarda kemik onarımının diyabeti olmayan ratlara göre daha fazla olduğu görülmüştür [33].
42 tane erkek Yeni Zellanda türü tavşanın tibiasında 3 mm büyüklüğünde defekt açılmıştır. Hayvanlar 3 gruba ayrılmıştır. 1.defekt boş, 2.defekt kansellöz greftle doldurulmuştur. 3.defekt kansellöz greft ve hyaluronik asit ile doldurulmuştur.	Hyaluronik Asit (Sodyum Hyaluronat, 15 mg/ml) Kansellöz Greft	Grup 2'de grup 1'e göre daha iyi kemik iyileşme görülürken, grup 3'te grup 1 ve 2'ye göre çok daha fazla iyileşme görülmüştür [34].

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkarıya dayalı bir ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Meyer K, Palmer JW. On the nature of the ocular fluids. *Am J Ophthalmol* 1936;19:859-65.
2. Necas J, Bartosikova L, Brauner P, et al. Hyaluronic acid (hyaluronan): a review. *Vet Med (Praha)* 2008;53:397-411.
3. Kobayashi, Y, Okamoto A, Nishinari K. Viscoelasticity of hyaluronic acid with different molecular weights. *Biorheology* 1993;31:235-44.
4. Tezel A, Fredrickson GH. The science of hyaluronic acid dermal fillers. *J Cosmet Laser Ther* 2008;10:35-42.
5. Burdick JA, Prestwich GD. Hyaluronic acid hydrogels for biomedical applications. *Advanced Materials* 2011;23.
6. Wight TN, Kinsella MG, Qwarnström EE. The role of proteoglycans in cell adhesion, migration and proliferation. *Curr Opin Cell Biol* 1992;4:793-801.
7. Junqueira LC, Carneiro J. Basic histology text and atlas. 2005; London: McGraw Hill, 2005
8. McKee CM, Penno MB, Cowman M, et al. Hyaluronan (HA) fragments induce chemokine gene expression in alveolar macrophages. The role of HA size and CD44. *J Clin Invest* 1996;98:2403.
9. Weigel PH, Fuller GM, LeBoeuf RD. A model for the role of hyaluronic acid and fibrin in the early events during the inflammatory response and wound healing. *J Theor Biol* 1986;119:219-34.
10. Chen WJ, Abatangelo G. Functions of hyaluronan in wound repair. *Wound Repair and Regeneration* 1999; 7: 79-89.
11. Moseley R, Waddington RJ, Embery G. Hyaluronan and its potential role in periodontal healing. *Dental Update London* 2002; 29: 144-7
12. Ariyoshi W, Okinaga T, Knudson CB, et al. High molecular weight hyaluronic acid regulates osteoclast formation by inhibiting receptor activator of NF- κ B ligand through Rho kinase. *Osteoarthritis Cartilage* 2014;22:11120.
13. Luo N, Knudson W, Askew EB, et al. CD44 and Hyaluronan Promote the Bone Morphogenetic Protein 7 Signaling Response in Murine Chondrocytes. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1547-58.
14. Pavasant P, Shizari TM, Underhill CB. Distribution of hyaluronan in the epiphyseal growth plate: turnover by CD44-expressing osteoprogenitor cells. *J Cell Sci* 1994;107:2669-77.
15. Prince CW. Roles of hyaluronan in bone resorption. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2004;5: 12.
16. Chang EJ, Kim HJ, Ha J, et al. Hyaluronan inhibits osteoclast differentiation via Toll-like receptor 4. *J Cell Sci* 2007;120:166-76.
17. Mendes RM, Silva GA, Lima MF, et al. Sodium hyaluronate accelerates the healing process in tooth sockets of rats. *Arch Oral Biol* 2008;53:1155-62.
18. Sadikoglu T, Nalbantgil D, Ulkur F, et al. Effect of hyaluronic acid on bone formation in the expanded interpremaxillary suture in rats. *Orthod Craniofac Res* 2016;19:154-61.
19. Radhi IH, Al-Ghaban NM. Evaluation the effect of hyaluronic acid on bone healing process in rabbits (Immunohistochemical study for TGF- β). *J Bagh College Dentistry* 2015;27:111-6.
20. Kim JJ, Song HY, Ben Amara H, et al. Hyaluronic Acid Improves Bone Formation in Extraction Sockets With Chronic Pathology: A Pilot Study in Dogs. *J Periodontol* 2016;87:790-5.
21. Sasaki T, Watanabe C. Stimulation of osteoinduction in bone wound healing by high-molecular hyaluronic acid. *Bone* 1995;16:9-15.
22. Stancikova M, Svik K, Istok R, et al. The effects of hyaluronan on bone resorption and bone mineral density in a rat model of estrogen deficiency-induced osteopenia. *J Tissue React* 2003;26:9-16.
23. anchetta P, Lagarde N, Guezenec J. Systemic effects on bone healing of a new hyaluronic acid-like bacterial exopolysaccharide. *Calcif Tissue Int* 2003;73:232-6.
24. Zanchetta P, Lagarde N, Guezenec J. A new bone-healing material: a hyaluronic acid-like bacterial exopolysaccharide. *Calcif Tissue Int* 2003;72:74-9.
25. Ayanoğlu S, Esenyel CZ, Adanır O, et al. Effects of hyaluronic acid (Hyalonect) on callus formation in rabbits. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2015;49:319-25.

26. Aslan M, Şimşek G, Dayi E. The effect of hyaluronic acid-supplemented bone graft in bone healing: experimental study in rabbits. *J Biomater Appl* 2006;20:209-20.
27. Brazão MAM, Bezerra BB, Casati MZ, et al. Hyaluronan does not improve bone healing in critical size calvarial defects in rats-a radiographic evaluation. *Braz J Oral Sci* 2015;9:124-7.
28. Sa MA, Andrade VB, Mendes RM, et al. Carbon nanotubes functionalized with sodium hyaluronate restore bone repair in diabetic rat sockets. *Oral Dis* 2013;19:484-93.
29. Nguyen TBL, Lee BT. A combination of biphasic calcium phosphate scaffold with hyaluronic acid-gelatin hydrogel as a new tool for bone regeneration. *Tissue Engineering Part A* 2014;20:1993-2004.
30. Docherty-Skogh AC, Bergman K, Waern MJ, et al. Bone morphogenetic protein-2 delivered by hyaluronan-based hydrogel induces massive bone formation and healing of cranial defects in minipigs. *Plast Reconstr Surg* 2010;125:1383-92.
31. Zanchetta P, Lagarde N, Uguen A, et al. Mixture of hyaluronic acid, chondroitin 6 sulphate and dermatan sulphate used to completely regenerate bone in rat critical size defect model. *J Craniomaxillofac Surg* 2012;40:783-7.
32. Yeom J, Hwang BW, Yang DJ, et al. Effect of osteoconductive hyaluronate hydrogels on calvarial bone regeneration. *Biomaterials Research* 2014;18:8.
33. Picke AK, Salbach-Hirsch J, Hintze V, et al. Sulfated hyaluronan improves bone regeneration of diabetic rats by binding sclerostin and enhancing osteoblast function. *Biomaterials* 2016;96:11-23.
34. Sağlıyan A, Han MC, Karabulut E, et al. Research of the effects of autologous cancellous bone graft and hyaluronic acid on the healing of bone defects experimentally induced in rabbits. *Turk J Vet Anim Sci* 2016;40:374-81.

Sorumlu Yazar: Aykut Kahveci, Gazi Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi, Bişkek Caddesi, Çankaya, Ankara, Türkiye
E-mail: aykutkahveci-@hotmail.com

Yanakta soliter fibröz tümör

Solitary fibrous tumor in the malar area

Hatice Kaplanoglu¹, Özdemir Meriç Tüzün¹, Veysel Kaplanoglu², Alper Dilli¹, Baki Hekimoglu¹

¹ Department of Radiology, Diskapi Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

² Department of Radiology, Keciören Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

Geliş Tarihi: 20.12.2016 Kabul Tarihi: 09.03.2017 Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.279763

Abstract

A 15 year old patient presented with a two year old mass on her right malar area that started growing in the last few months. On physical exam, subcutaneous, solid, non-tender, mobile nodül was palpated. On ultrasonography; in the subcutaneous fat tissue of the right malar area a hypoechoic solid nodül with lobulated contours and microcalcifications, was seen. On magnetic resonance imaging; identified the characteristics of the nodül enhancement. The group performed with magnetic resonance imaging enhancement features were identified. Excisional biopsy was performed and diagnosed as solitary fibrous tumor.

Keywords: Malar area, solitary fibrous tumor, magnetic resonance imaging

Öz

Sağ yanağında iki yıldır ağrısız kitesi olan 15 yaşında kadın hasta, kitle boyutlarında son aylarda artış şikâyeti ile başvurdu. Fizik muayenede sağ yanakta, cilt altında sert, hareketli hassas olmayan kitle palpe edildi. Olgunun yüzünde hissizlik veya fasiyal paralizi yoktu. Ultrasonografi incelemesinde; sağ yanakta cilt altı yağ dokuda, içerisinde mikrokalsifikasyonların izlendiği, lobüle konturlu, hipoekoik solid nodül lezyonu saptandı. Yapılan manyetik rezonans görüntüleme ile kitlenin kontrastlanma özellikleri tanımlandı. Olguya eksizyonel biyopsi yapılarak soliter fibröz tümör tanısı patolojik olarak doğrulandı.

Anahtar Kelimeler: Malar bölge, soliter fibröz tümör, manyetik rezonans görüntüleme

Introduction

Solitary fibrous tumor (SFT), is a non-aggressive, spindle cell neoplasm, originating from mesothelial surfaces such as the pleura or peritoneum [1]. However, may be localized in the thorax or head and neck region. Most common extrapleural localization is the oral cavity [2]. Orbita, nasopharynx, salivary glands and paranasal sinuses are also site of localization. Our aim was to present a case of radiologically and pathologically diagnosed solitary fibrous tumor of the [2,3].

Case Report

A 15 year old patient presented with a two year old nodül on her right malar area that started growing in the last few months. She had no pain or loss of sensation. On physical exam, subcutaneous, solid, non-tender, mobile nodül was palpated. There was no sensory loss or facial paralysis. The skin structure was normal. No oropharyngeal ulceration had been detected.

On superficial ultrasonography (US); in the subcutaneous fat tissue of the right malar area a hypoechoic solid nodül

27x13 mm in size, with lobulated contours and microcalcifications, with blood flow on color Doppler US (Image 1) was seen. Magnetic resonance imaging: T1 weighted images showed a slightly heterogeneous hypointense (similar intensity with the neighbouring muscle tissue) multilobular, approximately 27x22 mm sized nodül (Image 2) and the same nodül on T2 weighted images were seen as heterogeneous hypointense (Image 3), contrast enhanced (Image 4). Excisional biopsy was performed and diagnosed as solitary fibrous tumor. The macroscopical appearance was capsulated, off-white colored in cross sections. On microscopical evaluation no mytosis or necrosis was detected. Immunohistochemical evaluation was CD34 positive, vimentin positive, cytokeratin negative, S-100 negative.

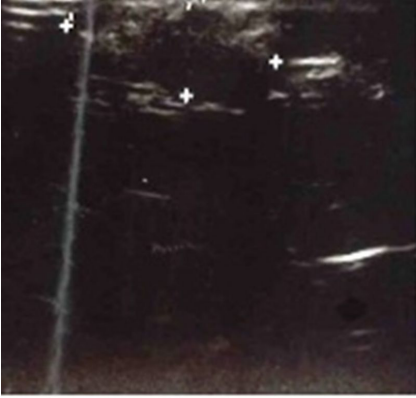


Image 1. Superficial US imaging; hypoechoic solid nodül with microcalcifications inside the right molar area.

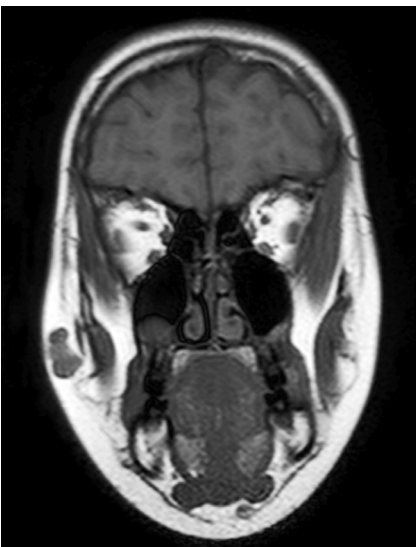


Image 2. T1AG MR coronal ; heterogeneous hypointense mass with similar intensity to the neighbouring muscle planes in subcutaneous right molar area at subcutaneous adipose tissue distance.

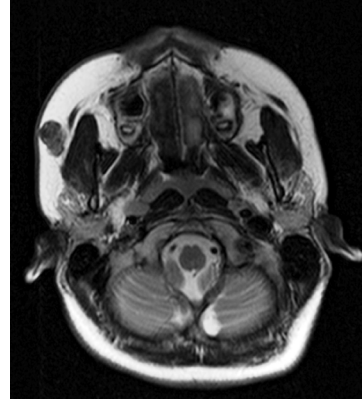


Image 3. T2AG MR axial; heterogeneous hypointense nodül with similar intensity to the neighbouring muscle planes in subcutaneous right molar area at subcutaneous adipose tissue distance.



Image 4. T1AG enhanced coronal MR; nodül with heterogeneous enhancement of the right molar area.

Discussion

Solitary fibrous tumors (SFT) are spindle cell tumors related to serosal surfaces especially the pleura. However, they can be located extrapleurally, especially the oral cavity [1]. Other extrapleural localizations are the orbita, thyroid, epidural-intradural spaces, medaistinum and upper respiratory tract [2]. Extrapleural solitary fibrous tumors are usually seen in adults between the age of 20 and 80, equally in men and women [3]. They are generally slow growing pain free nodüls [1].

Squamous cell tumor, hemangioma, lymphangioma, lipoma, lymphoma, soft tissue sarcoma, abscess, lymph node should be considered in the differential diagnosis. Defined masses can be seen in a similar manner and mostly having nonspecific imaging features. The definitive diagnosis is

based on microscopic appearance and immunohistochemical staining characteristics [1]. CD34 is a transmembrane glycoprotein expressed by hematopoietic progenitor cells, endothelium and some mesenchymal stromal cells in the dermis [3]. Tumor cells in solitary fibrous tumors are immunoreactive for CD34 in 90-95% [4]. In our case, the tumor cells showed positive staining for CD34.

On non-enhanced CT the masses are seen as soft tissue mass with same attenuation as muscle tissue. Homogeneous or heterogeneous enhancement may be seen. Although rare, internal calcification and necrosis have been reported in some tumors [3]. These nodules on magnetic resonance imaging on T1A are seen isointense with the muscle tissue, hypointense on T2A, with homogeneous or heterogeneous enhancement [2,3].

Although most of the SFT's are benign, 13-23% malignancy rate has been reported [1,4]. On imaging malignant tumors were larger and usually necrotic. They usually originate from the parietal pleura or mediastinum [3].

Most of the solitary fibrous tumors, particularly those with extrapleural location are benign and complete surgical resection results with cure [1,2]. In our case, the nodule was solid and pain free. No relapse was seen after the excisional biopsy. Malignant SFT's have invasive growth pattern, cellular pleomorphism, extreme mitotic activity, and they show frequent recurrence and metastasis. Most common place of metastasis are lungs, bones and liver [2]. The most important prognostic criteria is complete surgical resection [2]. However, local recurrence may be seen in incomplete or complete resections of benign or malignant tumors. It has been suggested that recurrence can also be treated surgically. Adjuvant chemo- and radiotherapy is arguable [5].

We have presented a case of solitary fibrous tumor with rare localization, confirmed by pathologic evaluation, US and MRI. Although rare, SFT should be considered in the differential diagnosis of soft tissue nodules.

Declaration of conflicting interests

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

References

1. Schirmang TC, Davis LM, Nigri PT, Dupuy DE. Solitary fibrous tumor of the buccal space: treatment with percutaneous cryoablation. *Am J Neuroradiol* 2007;28:1728-30.
2. Shin J, Sung I, Suh J, et al. Solitary fibrous tumor in the buccal space: MR findings with pathologic correlation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:1890-2.
3. Dunfee BL, Sakai O, Spiegel JH, Pistey R. Solitary fibrous tumor of the buccal space. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26:2114-6.
4. Guillou L, Fletcher JA, Fletcher CDM, Mandaki N. Extrapleural solitary fibrous tumour and haemangiopericytoma. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Albany, NY: WHO Publication Center, 2002; 86-90.
5. Neşe N, Yıldız S, Ovalı G, İşisağ A. Pleural giant solitary fibrous tumor and immunohistochemical profile. *Turk J Pathol* 2009;25:126-31.

Corresponding Author: Hatice Kaplanoglu , Department of Radiology, Diskapi Yildirim Beyazit Training and Research Hospital, Ankara, Turkey, E-mail: hatice.altinkaynak@yahoo.com.tr

Famlyal hipokalsiürük hiperkalsemili olgularımız

Our cases with familial hypocalciuric hypercalcemia

Muharrem Bayrak¹, Kenan Çadırcı¹, Ayşe Çarlıođlu¹, Hakan Sevimli¹, Şenay Durmaz²

¹Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Erzurum, Türkiye

²Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD, Kırıkkale, Türkiye

Geliş Tarihi: 09.06.2016

Kabul Tarihi: 22.07.2016

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.281914

18th European Congress of Endocrinology, Munich, Germany, 28-31 May 2016'ta poster bildiri olarak sunulmuştur.

Öz

Ailesel hipokalsiürük hiperkalsemi, ılımlı hiperkalsemi, idrarda kalsiyum atılımının az olması ile giden ve kalsiyum duyarlı reseptörlerde mutasyonlardan kaynaklanan benign bir hastalıktır. 2010 Ocak ile 2015 Haziran ayları arasında İç hastalıkları polikliniğimize başvuran altı hasta klinik ve biyokimyasal parametrelerle değerlendirilmiştir. Olgularımız, 21 ile 86 yaş arasında, dördü kadın olmak üzere toplam altı hasta idi. Beş olgumuzun çocukları ve bir olgumuzun ebeveynleri poliklinik ortamında değerlendirildi. Olguların değerlendirmesinde ılımlı hiperkalsemi, sınırdan yüksek parathormon düzeyleri ve idrarla günlük kalsiyum atılımının belirgin düşüklüğü nedeniyle ailesel hipokalsiürük hiperkalsemi olabileceği düşünöldü. Beş erişkin hastanın çocuklarında ve bir genç hastamızın da annesinde kalsiyum metabolizmasında benzer laboratuvar bulguları saptanması ve hiperkalsemi yapan diğer nedenlerin dışlanması üzerine tanı doğrulandı.

Anahtar Kelimeler: Ailesel hipokalsiürük hiperkalsemi, hiperkalsemi, primer hiperparatiroidi

Abstract

Familial hypocalciuric hypercalcemia is a benign disease caused by mutations in the calcium-sensitive receptors, with moderate hypercalcemia and of calcium excretion in the urine leading to less. Six patients was evaluated in our internal medicine polyclinic with clinic and biochemistry parameters between 2010 January and 2015 June. Our cases were six patients including four women between 21 and 86 old. We evaluated in our polyclinic five cases childs and one cases parents. The results of evaluation of the patients were thought to be familial hypocalciuric hypercalcemia because of moderate hypercalcemia, borderline high parathormone levels and marked impairment of urinary calcium excretion. The diagnosis was confirme exclusion of other causes of hypercalcemia and the childrens of five patients and mother of one patients detected in calcium metabolism in the laboratory findings are similar to.

Keywords: Familial hypocalciuric hypercalcemia, hypercalcemia, primary hyperparathyroidism

Giriş

Aseptomatik hiperkalsemili olgulara sıklıkla insidental olarak rastlanılır ve genellikle kötü bir klinik tablo olmadıkça belirti vermez. Klinik belirti verdiğinde genellikle nöromusküler, gastrointestinal, renal, iskelet ve kardiyovasküler sistemleri etkileyebilir [1].

Kalsiyum düzeyinin normal aralıkta tutulması, iskelet ve kalp kası kasılmasının sağlanması, kemik yapı ve işlevlerinin korunması, ayrıca hücrese düzeyde yer alan bazı

metabolik yolların tam olarak çalışabilmesi gibi birçok vücutsal işlevin düzenli ve normal aralıkta seyretmesi için gerekli bir durumdur.

Fizyolojik aralıkta kalsiyum konsantrasyonunun korunması için katkıda bulunan metabolik yollar, kemik yeniden şekillenme süreçlerini, bağırsak emilim ve böbrek tübüllerinden rezorpsiyonunu içerir. Bu düzenlemelerdeki bozukluklar hipo veya hiperkalsemiye yol açar. Hiperkalsemi çoğunlukla hiperparatiroidizm veya malign hasta-

lıklara sekonder gelişir. Hiperkalseminin diğer daha nadir sebepleri böbrek yetmezliği, böbrek transplantasyonu, endokrinopatiler, granümatöz hastalıklar ve bazı ilaçların uzun süre kullanımı (D vitamini, retinoik asit, lityum gibi) ve daha nadir bir sebebi de kalsiyum algılayan reseptör (CaSR) geninde ki bir inaktivasyon ve/ veya CYP24A1 genindeki bir mutasyon ile ilgili ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi (AHH)'yi içerir [2].

Hiperkalsemik hastada tanı ve ayırıcı tanıda klinik laboratuvar merkezi bir rol üstlenir. Serum total ve iyonize kalsiyum, fosfat, kreatinin ve alkalin fosfatı da içeren serum biyokimya ölçümlerine ek olarak iyonize kalsiyum, parathormon (PTH) ve D vitamini düzeyi ölçümü gerekmektedir [3].

Laboratuvar incelemesinde birinci amaç hiperkalseminin PTH ilişkili olup olmadığının belirlenmesidir. PTH yüksekliği ile ilişkili hiperkalsemi nedenleri arasında primer hiperparatiroidi, tersiyer hiperparatiroidi ve ailesel benign hipokalsiürik hiperkalsemi yer almaktadır [4].

AHH, normal veya yüksek paratiroid hormon düzeyi ve tipik olarak normal böbrek fonksiyonu düzeyi ile karakterize edilir. Fenotip normaldir ve hiperkalsemik belirtiler genellikle yoktur. Primer hiperparatiroidinin (PHPT) aksine idrar kalsiyum atılım düşüklüğü karakteristiktir. Ayırıcı tanıda çoğunlukla PHPT, malignite ve tiazid grubu diüretik kullanımına bağlı hiperkalsemi yer alır [5].

Hiperkalsemi klinik pratiğimizde sık olarak rastlanılan bir durum olmasına rağmen AHH sık olarak aklımıza gelmeyen bir klinik antitedir. Burada poliklinik tetkikleri ile AHH tanısı koyduğumuz altı hastanın sunumunu yaparak AHH'ye dikkat çekmek istedik.

Olgu 1: 73 yaşındaki kadın hasta hastanemiz Nöroloji polikliniğine sağ hemipleji ve disfaji ile başvurmuş. Hastanın yapılan değerlendirmesinde epilepsi, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği tanılarının bulunduğu tespit edilmiş ve bakılan rutin tetkiklerinde hiperkalsemi tespit edilmesi üzerine tarafımıza konsulte edildi. Otuz yıl önce kolesistektomi öyküsü vardı. Konstipasyon, bulantı, kusma şikayeti ve kognitif bulgularda bozukluk yoktu. Serum kalsiyum (Ca) düzeyi 11,6 mg/dl (8,8-10,2 mg/dl), serum albumin düzeyi 4,0 g/L, magnezyum düzeyi 0,90 mmol/L (0,70-1,00 mmol/L), PTH düzeyi 159 pg/ml (10-60 pg/ml), 1,25(OH₂) D vitamini düzeyi 36 ng/ml (8,8-46,3 ng/ml), 24 saatlik idrar Ca düzeyi 49 mg/gün (50-200) ve arteriyel kan gazı ölçüm parametreleri normal olarak tespit edildi. Hastamızın 36 yaşındaki oğlunda herhangi bir semptom yoktu ve yapılan biyokimyasal testlerinde serum kalsiyum düzeyi 11,2 mg/dl

olarak saptandı. Hastamızın ve oğlunun 24 saatlik idrar analizi ve serum ölçümleri değerlendirilerek kalsiyum/kreatin klirensi oranı 0,01 'in altında hesaplandı.

Olgu 2: 75 yaşındaki kadın kas krampları ve ağrıları, yorgunluk, unutkanlık şikayetleri ile polikliniğimize başvurdu. Yapılan değerlendirmede serum PTH düzeyi 313 pg/ml (10-60 pg/ml), serum kalsiyum düzeyi 11,5 mg/dl (8,8-10,2 mg/dl), 1,25(OH₂) D vitamini düzeyi 28 ng/ml (8,8-46,3 ng/ml) ve 24 saatlik idrar Ca düzeyi 38 mg/gün (50-200) olarak hesaplandı. Kemik dansitometrisinde T skoru -3,5 olarak belirlendi. Olgumuzda multipl miyelom ve diğer hiperkalsemi yapan nedenler dışlandı. Hastamızın 25 yaşındaki kızı da poliklinikte değerlendirildi. Serum kalsiyum düzeyi 11,9 mg/dl olarak tespit edildi. Sağ yan bölgede kostovertebral açığı hassasiyeti olması nedeniyle yapılan kontrastsız abdomen tomografisinde sağ renal bölgede 12 mm'lik renal taş saptandı. Diğer sistemlerde bir patolojiye rastlanmadı. Hastamızın ve kızının 24 saatlik idrar analizi ve serum ölçümleri değerlendirilerek kalsiyum/kreatin klirensi oranı 0,01 'in altında hesaplandı.

Olgu 3: 86 yaşındaki erkek hasta çok sık idrara çıkma ve çok su içme şikayetleri ile polikliniğimize başvurdu. Hastamızın yapılan değerlendirmesinde kan kalsiyum düzeyi 11,3 mg/dl (8,8-10,2 mg/dl) olarak hesaplandı. PTH 265 pg/ml (10-60 pg/ml) ve 1,25(OH₂) D vitamini 32 ng/ml (8,8-46,3 ng/ml) ölçüldü. 24 saatlik idrar Ca düzeyi 29 mg/gün (50-200) olarak tespit edildi. Paratiroid sintigrafisinde adenom ve diğer patolojiler izlenmedi. Hiperkalsemi yapan diğer nedenler dışlandı. Hastamızın 48 yaşındaki kızı poliklinikte değerlendirildi. Hiç bir semptom ve bulgu saptanmadı. Hastamızın kızında serum kalsiyum değeri 11,0 mg/dl olarak belirlendi. Hastamızın ve kızının 24 saatlik idrar analizi ve serum ölçümleri değerlendirilerek kalsiyum/kreatin klirensi oranı 0,01 'in altında hesaplandı.

Olgu 4: 74 yaşındaki kadın hasta yıllık rutin sağlık kontrolü nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Yapılan değerlendirmede serum kalsiyum düzeyi 11,8 mg/dl (8,8-10,2 mg/dl) olması nedeniyle hiperkalsemi nedenleri açısından tetkikleri yapıldı. Multipl miyelom hastalığı dışlandı. Kemik dansitometresinde T skoru -2,6 olarak hesaplandı. PTH 90 pg/ml (10-60 pg/ml) ve 1,25(OH₂) D vitamini 39 ng/ml (8,8-46,3 ng/ml) ve 24 saatlik idrar Ca düzeyi 41 mg/gün (50-200) olarak hesaplandı. Paratiroid sintigrafisi normal olarak değerlendirildi. Hastamızın 38 yaşındaki kızı poliklinikte değerlendirildi. Çok su içme ve çok sık idrara çıkma şikayeti mevcuttu. Laboratuvar değerlendirmesinde

serum kalsiyum düzeyi 11,1 mg/dl olarak belirlendi. Hiperkalsemi yapan diğer nedenler olgumuzda ve kızında dışlandı. Hastamızın ve kızının 24 saatlik idrar analizi ve serum ölçümleri değerlendirilerek kalsiyum/kreatin klirensi oranı 0,01 'in altında hesaplandı.

Olgu 5: 60 yaşında kadın son bir yıldır artan konstipasyon şikayeti nedeni ile başvurdu. Yapılan değerlendirmede konstipasyon açısından abdominal görüntülemelerde ve kolonoskopide bir patolojiye rastlanmadı. Biyokimyasal parametrelerde serum kalsiyum düzeyi 11,2 mg/dl (8,8-10,2 mg/dl) olarak tespit edildi. Hiperkalsemi yapan diğer nedenler dışlandı. Paratiroid sintigrafisi normal olarak değerlendirildi. PTH 147 pg/ml (10-60 pg/ml), 1,25(OH)₂ D vitamini 29 ng/ml (8,8-46,3 ng/ml) ve 24 saatlik idrar Ca düzeyi 33 mg/gün (50-200) olarak belirlendi. Hastamızın 27 yaşındaki kızı poliklinikte değerlendirildi. Herhangi bir şikayeti ve klinik bulgusu yoktu. Biyokimyasal parametrelerinde serum kalsiyum düzeyi 11,1 mg/dl olarak belirlendi. Hiperkalsemi yapan diğer nedenler hastamızda ve kızında dışlandı. Hastamızın ve kızının 24 saatlik idrar analizi ve serum ölçümleri değerlendirilerek kalsiyum/kreatin klirensi oranı 0,01 'in altında hesaplandı.

Olgu 6: 21 yaşındaki erkek sol yan bölgede ağrı şikayeti ile polikliniğe başvurdu. Yapılan değerlendirmede serum kalsiyum düzeyi 11,1 mg/dl (8,8-10,2 mg/dl) ve tam idrar tetkikinde hematüri saptandı. Abdominal görüntülemelerde sol renal polde 18 mm ebatlı renal taş saptandı. Paratiroid sintigrafisi normal olarak değerlendirildi. Hiperkalsemi yapan diğer nedenler dışlandı. PTH 76 pg/ml (10-60 pg/ml), 1,25(OH)₂ D vitamini 42 ng/ml (8,8-46,3 ng/ml) ve 24 saatlik idrar Ca düzeyi 19 mg/gün (50-200) olarak belirlendi. Hastamızın renal taş öyküsü olan annesi poliklinikte değerlendirildi. Annesinin serum kalsiyum düzeyi 11,9 mg/dl olarak hesaplandı. Hastamızın ve annesinin 24 saatlik idrar analizi ve serum ölçümleri değerlendirilerek kalsiyum/kreatin klirensi oranı 0,01 'in altında hesaplandı.

Tartışma

Ailesel hipokalsiyürik hiperkalsemi (AHH), otozomal dominant olarak kalıtılan, serum kalsiyum konsantrasyonunun yükselmesi, rölatif hipokalsiyüri ve PTH düzeyinin uygunsuz olarak normal olması ile karakterize bir hastalıktır. Biyokimyasal ve fizyolojik çalışmalar AHH'nin kan kalsiyum düzeyine böbrek ve paratiroid glandının anormal cevap verdiğini göstermiştir [6].

CaSR (Calcium sensing receptor), kalsiyum homeostazının sağlanmasında önemli rolü olan bir G-proteinine bağlı reseptördür [7].

İnsan CaSR, 1078 aminoasitli bir yüzey proteindir. Paratiroid, tiroid C hücreleri ve böbrek hücrelerinde eksprese edildiği bilinmektedir. CaSR kromozom 3q21-q24 de lokalizedir. AHH ve neonatal hiperparatiroidizm (NHPT), kalsiyum homeostazında CaSR de missense mutasyonlara bağlı olarak gelişen iki hastalıktır [8].

CaSR, paratiroid gland chief (asıl, şef) hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilirken [9], böbrekte öncelikle kortikal kalın çıkan kolun (cTAL, Cortical thick ascending limb) bazolateral hücre yüzeyinde ve birçok tübül segmentinde de eksprese edilir [10].

CaSR, paratiroid ve böbrek dışında kondrosit ve osteoblastlarda da eksprese olmaktadır. Kondrosit ve osteoblastlarda CaSR aktivasyonunun kemik mikroçevresinde yeniden yapılanmayı teşvik edeceğini göstermiştir [11].

AHH genellikle tedavi gerektirmez. İki aşamalı bir tanı prosedürü kullanılabilir. İlk olarak serum kalsiyum / kreatin oranı 24 saatlik idrarda ölçülür. İkinci olarak kalsiyum / kreatin oranı 0,02 yada daha az olan hastalar CaSR genindeki mutasyonlar açısından incelenmelidir. Bu laboratuvar yaklaşımları ile tanısal duyarlılık %98'e kadar varmaktadır [12]. Biz hastalarımızın tanısında, idrar analizi ile 24 saatlik idrar Ca düzeyi ve kalsiyum/ kreatin düzeyi ölçümlerini kullandık. CaSR genindeki mutasyon araştırılması ve varlığının gösterilmesi AHH tanısında altın standart tanı yöntemi olarak belirtilmesine rağmen, bu test hastanemiz Genetik laboratuvarının hastalarımıza bu tanı konulduğu dönemde olmaması sebebiyle yapılamadı.

AHH, 3 tipi tanımlanmıştır. AHH tip 1 yaygın olan tip olup CaSR mutasyonu sonucu inaktivasyon ile meydana gelir. Tip 2 ve 3 AHH ise 19. kromozom uzun ve kısa kollarında meydana gelen defekt ile karakterizedir [13].

AHH de hiperkalsemi genellikle hafiftir ve bu sebeple herhangi bir klinik bozukluğa yol açmadan uzun süre tanı almadan yaşayabilirler. Tanı konulmasının rastlantısal rutin biyokimyasal testlerin yapılmasına bağlı olması sebebiyle de toplumdaki gerçek sıklığı bilinmemektedir. Tanı genellikle rutin kan tetkikleri esnasında belirlenen hiperkalsemi etiyolojisi araştırılırken konulur. En göze çarpan laboratuvar bozukluğu hipokalsiyüridir. Günlük idrar kalsiyum atılımının 50 mg/gün altında olması ve idrar kalsiyum-kreatinin klirens oranının < 0,01 olması tanısaldır. Tanının kesinleşmesi için aile taramasının yapılması ve genetik analiz ile CaSR gen inaktive edici mutasyon tipinin belirlenmesi önerilmektedir.

Polikliniğimize farklı şikayet ve klinik bulgularla başvuran hastalar hiperkalsemi nedenleri açısından başta hiperparati-

roidi, hipertiroidi, ilaç kullanımı multipl miyelom ve diğer sebepler dışlanarak değerlendirilmeler yapılmıştır. Olgularımızın biri haricinde diğerleri ileri yaşlarda olmasından dolayı paratiroid adenomu açısından dikkatli bir şekilde incelenmiş ve hepsine paratiroid sintigrafisiyle değerlendirme yapılmış ve paratiroid adenomu dışlanmıştır. Olgularımızda hipokalsiürik hiperkalsemi düşünülmesi nedeniyle aile bireyleri çalışmaya dahil edilmiş bu kişilerin biyokimyasal parametreleri, 24 saatlik idrar analizleri yapılmış bu kişilerde hiperkalsemi nedenleri dışlanmıştır Olgularımız idrar kalsiyum / kreatin klirensi oranları hesaplandı (Tablo 1).

Tablo 1. Hastalarımızın biyokimyasal sonuçları

	Kalsiyum düzeyi (mg/dl)	1,25 (OH)2 D (pg/ml)	PTH (pg/ml)	24 saatlik idrar Ca düzeyi	Kalsiyum/ Kreatin klirensi oranı
Olgu 1	11,6	36	159	49	0,0040
Olgu 2	11,5	28	313	38	0,0049
Olgu 3	11,3	32	265	29	0,0033
Olgu 4	11,8	39	90	41	0,0085
Olgu 5	11,2	29	147	33	0,00066
Olgu 6	11,1	42	76	19	0,0065

Olgularımızın İdrar kalsiyum-kreatinin klirensi oranının <0,01 saptanması ve günlük idrar kalsiyum atılımının <50 mg olması ayrıca aile bireylerin benzer biyokimyasal değerleri olması bizi tanıya götürmüştür.

Sonuç olarak olgularımızda olduğu gibi; kalsiyum metabolizmasını, etkileyebilecek diğer faktörleri değerlendirdikten sonra hiperkalsemili bir olguda ailesel benign hipokalsiürik hiperkalsemi tanısını göz önünde bulundurmamak bu olguların ailesel öyküsü ve benzer klinik, biyokimyasal benzerlikleri hekimi sıklıkla yanlış tanıdan uzaklaştıracaktır. Hiperkalsemi tanısız yaklaşımında AHH akılda tutmak gereksiz ileri tetkiklerin önüne geçecektir.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkarı dayalı bir ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Bakiner O, Bozkırlı E. Parathormon yüksekliği ile seyreden nadir bir hiperkalsemi sebebi: Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi. Cukurova Medical Journal 2013;38:765-9.

2. Žofková I. Hypercalcemia. Pathophysiological aspects. *Physiol Res.* 2016 Mar 14;65:1-10.
3. Endres DB. Investigation of hypercalcemia. *Clin Biochem.* 2012 Aug;45:954-63.
4. Akbaba G, Berker D. Hiperkalsemiye güncel yaklaşım. *Endokrinolojide Diyalog* 2010;7:149-55.
5. Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, Mosekilde L. Familial hypocalciuric hypercalcemia: a review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011 Dec;18:359-70.
6. Nakayama T, Minato M, Nakagawa M, et al. A novel mutation in Ca²⁺-sensing receptor gene in familial hypocalciuric hypercalcemia. *Endocrine.* 2001Aug;15:277-82.
7. Kim ES, Kim SY, Lee JY, et al. Identification and functional analysis of a novel CaSR mutation in a family with familial hypocalciuric hypercalcemia. *J Bone Miner Metab.* 2016 Nov;34:662-7.
8. Pearce SH, Trump D, Wooding C, et al. Calcium-sensing receptor mutations in familial benign hypercalcemia and neonatal hyperparathyroidism. *J Clin Invest.* 1995;96 (6):2683-92.
9. Brown EM, Hebert SC. Calcium-receptor regulated parathyroid and renal function. *Bone* 1997;20: 303-9.
10. Vargas-Poussou R, Huang C, Hulin P, et al. Functional characterization of a calcium-sensing receptor mutation in severe autosomal dominant hypocalcemia with a Bartter-like syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2002 Sep;13:2259-66.
11. Yamaguchi T, Sugimoto T. Impaired bone mineralization in calcium-sensing receptor (CaSR) knockout mice: the physiological action of CaSR in bone microenvironments. *Clin Calcium* 2007 Oct;17:1567-73.
12. Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, Heickendorff L, Brixen K, Mosekilde L. Discriminative power of three indices of renal calcium excretion for the distinction between familial hypocalciuric hypercalcemia and primary hyperparathyroidism: a follow-up study on methods. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 Nov;69:713-20.
13. Brown EM. Editorial: mutant extracellular calcium-sensing receptors and severity of disease. *Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1246-8.

Sorumlu Yazar: Kenan Çadırcı, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Erzurum, Türkiye

E-mail: doktorcadirci@hotmail.com

Kemirgen temas öyküsü olmayan bir olguda Hantavirüs hemorajik ateş renal sendrom

Hantavirus haemorrhagic fever with renal syndrome case who did not have any history of contact with a rodent

Taliha Karakök¹, Neşe Demirci², Salih Cesur¹, Cemal Bulut¹, Çiğdem Ataman Hatipoğlu¹, Sami Kınıklı¹, Ali Pekcan Demiröz¹

¹Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
²Kastamonu Dr.Münif İslamoğlu Devlet Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Kastamonu, Türkiye

Geliş Tarihi: 21.04.2016

Kabul Tarihi: 09.09.2016

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.293324

Öz

Hantavirüs ülkemizde bazı bölgelerde görülebilen zoonotik bir enfeksiyondur. Hantavirüs, Bunyaviridae ailesinde yer alan segmenter yapıda RNA virüsüdür ve Hantavirüsün coğrafi olarak farklı dağılım gösteren çok sayıda alt tipi bulunmaktadır. Hantavirüslerin doğadaki başlıca rezervuarı fare ve sıçan gibi çeşitli kemirgenlerdir. Virus bu kemiricilerin idrar veya dışkıyla çevreye atılır. İnsanlara bulaşma yolları gıdalara bulaşmış virusun ağız yoluyla alınması veya çevreye bulaşmış virüs içeren tozların solunum yoluyla alınmasıyla olur. Virüsü taşıyan kemirgenin insanı ısırması sonucu da hastalık bulaşabilmektedir. Kemirgenle temas olasılığı yüksek olan çiftçiler, hayvancılıkla uğraşanlar, liman işçileri gibi meslek grupları enfeksiyon açısından risk grubunda yer alır. Bu yazıda Kastamonu ilinde hayvancılık ve ormancılıkla uğraşan, kemirgen teması olmayan 33 yaşında erkek olguda böbrek fonksiyon testlerinde hafif bozuklukla seyreden Hantavirüs enfeksiyonunu bildirilmiştir. Olguda trombositopeni, transaminaz testlerinde yükseklik, böbrek fonksiyon testlerinde bozulma, proteinüri olması nedeniyle başlangıç ayırıcı tanıda Kırım Kongo kanamalı ateşi ve leptospiroz düşünülmüştür. Olgunun tanısı ELISA testiyle Hantavirüs IgM ve IgG pozitif saptanması ile konmuş, başlangıçta yüksek olan kreatin değerleri ve transaminaz değerleri semptomatik tedavi sonrasında normal değerlerine gelmiş, proteinürisi ve trombositopenisi de düzelmiştir.

Sonuç olarak; Hantavirüs enfeksiyonunun endemik olduğu bölgelerden gelen, Hantavirüs renal sendromla uyumlu klinik ve laboratuvar bulguları olan olgularda kemirgen teması öyküsü olmasa bile Hantavirüs enfeksiyonu akla gelmeli ve tanıya yönelik testler istenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Hantavirüs, hemorajik ateş, renal sendrom, klinik seyir

Abstract

Aim: Hantaviruses, a genus of the Bunyavirus family are enveloped viruses with a genome that consists of RNA segments. The genus has several subtypes causing infection in different regions. Rodents such as rats are the natural reservoir for Hantaviruses. People can become infected with these viruses after exposure to aerosolized urine, droppings, saliva of infected rodents or food contaminated with these infectious materials. Infected rodent bites of a person is another transmission way. Individuals who work with live rodents like farmers, long, shoremen, foresters have high risk of infection. Here, we report a 33 year-old male farmer who lived in a village of Kastamonu and did not have any history of direct contact with a rodent. The infection of our patient was characterized by mild deterioration in kidney function tests. Indifferential diagnosis, it is thought that Crimean-Congo haemorrhagic fever and leptospirosis may also be the causes of thrombocytopenia, elevations in liver enzymes, abnormal kidney function test results of the case. Hantavirus renal syndrome diagnosis was confirmed by Hantavirus IgM and IgG positivity with ELISA and abnormal laboratory tests improved after symptomatic treatment.

Consequently; Hantavirus infections should be thought when symptoms and laboratory tests are compatible with infection for patients in living endemic areas even if no history of rodent contact and specific tests for final diagnosis must be performed.

Keywords: Hantavirus, haemorrhagic fever, renal syndrome, clinical course

Giriş

Hantavirüs Bunyavirüs ailesinde yer alan kemirgenler aracılığı ile insanlara bulaşarak hemorajik ateşle birlikte renal sendrom ve Hantavirüs pulmoner sendrom olmak üzere iki farklı klinik tablo şeklinde seyredabilen viral bir zoonotik enfeksiyondur.

Hantavirüs kemirgenlerin idrar ve dışkılarında uzun süre bulunabilir ve kemirgenin sekresyonları ile kontamine olmuş partiküllerin solunması, kemirgenin ısırması veya kemirgenin kontamine ettiği gıdaların ağız yoluyla alınmasıyla insanlara bulaşabilir. Laboratuvar kaynaklı enfeksiyonlar da bildirilmiştir [1-4].

Hantavirüs hemorajik ateş renal sendrom (HFRS)'a neden olan virüsler Hantaan, Seul, Dobrava (Belgrad) ve Puumala virüsleri iken, Hantavirüs pulmoner sendroma neden olan virüsler ise Sin Nombre, Andes, Laguna Negra, Black Creek Canal, Bayou ve New York-1'dir.

Hantavirüs renal sendrom kliniğinin mortalite oranı %6-15 iken pulmoner sendromun mortalite oranı daha yüksektir (%30). Hantavirüs enfeksiyonlarının tanısı serolojik testlerden ELISA ve IFA testleri veya revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu ile konmaktadır [1-3].

Bu yazıda renal yetmezlik, karaciğer transaminaz değerlerinde yükseklikle seyreden Kastamonu ilinden gelen bir hemorajik ateş Hantavirüs renal sendrom olgusu sunulmuştur.

Olgu

Kastamonu'nun bir köyünde yaşayan, 33 yaşında bilinen bir hastalığı olmayan erkek hasta ateş, baş ağrısı, mide bulantısı ve bulanık görme şikayeti ile Kastamonu Devlet Hastanesi'ne başvurmuş. Yapılan tetkiklerinde Hb:12.3 g/dL, lökosit: 7510.106/L, trombosit: 90.000.106/L, AST: 30 U/L, ALT: 67 U/L, LDH: 330 IU/L, CK: 677 U/L, BUN: 29 mg/dL, Cre: 2,26 mg/dL, albumin (Alb): 2,9 g/dL, total bilirubin (T. bil): 0,26 mg/dL, direkt bilirubin (D. bil): 0.15 mg/dL, hemostaz testleri normal ve tam idrar tetkikinde dört lökosit ile proteinüri saptanmış. Hasta ateş etiyolojisi araştırılmak üzere servise yatırılmış ve ultrasonografide nefritle uyumlu bulgu saptanan hastaya 2 g/gün seftriakson tedavisi başlanmış. Hastadan KKKA'ya yönelik istenen KKKA polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) testi negatif olarak rapor edilmiş. Takiplerinde kreatin değeri 2,7 mg/dL'ye yükselen ve ateşi gerilemeyen hasta Hantavirüs enfeksiyonu ön tanısı ile kliniğimize sevk edildi. Anamnezinde hastanın bilinen bir hastalığı, sürekli kullandığı bir ilaç, yakın zamanda seyahat öyküsü ve aile bireylerinde benzer semptomları olan kimse olmadığı, sadece sigara kullandığı öğrenildi. Kastamonu'nun bir köyünde yaşayan hastanın ormancılıkla uğraştığı ve büyük baş hayvan beslediği öğrenildi. Kendi hayvanları dışında ormanda herhangi kemirgen bir hayvanla temas öyküsü yoktu. Sistemik sorgulamada, ilk başvuru anında bir kez

burun kanaması ve koyu renkli idrar yapma şikayetlerinin olduğu ve bu semptomlarının geçtiği öğrenildi. Kliniğimize yatışında ateş, baş ağrısı, bulantı, halsizlik, sık idrara çıkma şikayetleri mevcuttu. Fizik muayenede; genel durumu iyi, bilinci açık ve koopere idi. Ateşi 38,8 °C, TA: 110/70 mm/Hg, Nabız: 94/dk idi. Sistemik muayenesinde patolojik bir bulgu saptanmadı. Laboratuvar testlerinde; Hb:12.8 g/dL, lökosit sayısı: 8300.106/L, trombosit: 239.000.106/L, AST: 155 U/L, ALT:164 U/L, LDH: 519 IU/L, CK: 149 U/L, BUN:51 mg/dL, Cre:2,1 mg/dL, Alb:3,4 g/dL, T. bil: 0.3 mg/dL D. bil: 0.1 mg/dL ve hemostaz testleri normal olarak saptandı. Tam idrar tetkikinde eritrosit ve lökosit görülmedi ve proteinüri saptanmadı. Hastanın başvuru anındaki tetkikleri ile kıyaslandığında karaciğer enzimlerinde ve trombosit değerlerinde artış saptandı. Proteinürisi ise negatifleşmişti. Hastadan alınan kan örneğinde ELISA testi ile Hantavirüs-IgM ve IgG pozitif olarak saptandı. Hastanın geldiği dış merkezde başlanan seftriakson tedavisi 7. gün kesildi, takiplerinde ateşi olmayan, şikayetleri gerileyen ve laboratuvar değerleri normale dönen hasta taburcu edildi.

Tartışma

Hemorajik ateş Hantavirüs renal sendrom, epidemik nefropati, Kore hemorajik ateşi gibi isimlerle de isimlendirilen, grip benzeri semptomlarla başlayıp şok, kanama ve renal yetmezliğe kadar ilerleyebilen klinik bir tablodur. Hemorajik ateş renal sendromun bazı formları hafif seyirli olup epidemik nefropati olarak isimlendirilir ve bu forma sıklıkla Puumala virüs neden olur. Hafif seyirli bu formu İskandinav ülkeleri, eski Sovyetler Birliğinin Batı bölgelerinde ve Avrupa kıtasında görülür. Ağır seyirli formuna Hantaan, Seul ve Dobrava virüsleri neden olur ve bu formu Kore ve Balkan ülkelerinde görülür [1,2].

Ülkemizde Hantavirüse bağlı klinik olgular ilk olarak 2009 yılında Bartın ilinde görülen salgın esnasında bildirilmiştir. Bu salgında 25 Hantavirüs renal sendromlu olgunun 12'sinde tanı doğrulanmış olup, hastaneye yatan olgularda mortalite oranı %8 olarak bildirilmiştir [5]. Bu salgından sonra ülkemizden İstanbul'dan 5, Sivas'dan 3, Ordu, Giresun ve Kastamonu illerinden 2'ser, Ankara ve Bursa illerinden birer olmak üzere toplamda 16 olgu bildirilmiş, Bartın iliyle birlikte toplam olgu sayısı 28 olarak rapor edilmiştir [2,7-14].

Hastalığın inkübasyon süresi 2 haftadır. Hafif formu

sıklıkla asemptomatiktir. Semptomatik formunda ani başlayan yüksek ateş, baş ağrısı, karın ağrısı, sırt ve orbitada ağrı görülebilir. Hastalığın ilk 3 veya 4. gününde subkonjunktival hemoraji, yumuşak damak ve gövdede peteşi görülebilir [1,2]. Yüzde diffüz kızarıklık güneş yanığını andırır ve olguların büyük kısmında görülebilir. Olgularda rölatif bradikardi, geçici hafif hipotansiyon görülebilirken çok az bir kısmında şok da görülebilir. Sıklıkla 4. günden sonra renal yetmezlik gelişir. Olgularda döküntü hafiflerken poliüri gelişebilir ve birkaç haftadan sonra düzelir. Proteinüri, hematüri, pyüri, ödem, elektrolit ve asit-baz dengesi bozuklukları ve diyalizi gerektiren böbrek fonksiyon bozuklukları görülebilir. Santral sinir sisteminde hastalarda mental, nadiren de nöbet ve ciddi nörolojik bulgular görülebilir. Pekçok sistemi içeren ciddi komplikasyonlar görülebilir. Bu komplikasyonlar içerisinde; meningoensefalit, jeneralize nöbet, Guillain-Barre sendromu, mesane paralizisi bildirilmiştir [1,2,6].

Olgumuz daha önce Hantavirüs vaka bildirimini yapıldığı, kemirgen popülasyonunun yoğun olduğu ormanlık bir bölge olan Kastamonu ilinden gelmişti Olgumuzda başlangıç yüksek ateş, baş ağrısı, burun kanaması ve koyu renkte idrar yapma yakınmaları mevcutken, daha sonra ateş, baş ağrısı, pollaküri yakınmaları mevcuttu. Olgumuzda böbrek yetmezliğinin ve hemorajilerin görülmemesi hafif seyir gösteren Puumala virüsün etken olabileceğini düşündürmüştür, ancak virüs tiplendirmesi yapılmadığından etken virüsü belirleme imkanımız olmamıştır. Ancak ülkemizde Bartın ilinde görülen salgında saptanan olguların Puumala alt tipi olduğu saptanmıştır. Ülkemizde bildirilen olguların çoğunluğunu Puumala alt tipinin oluşturduğu bildirilmiştir [2,4].

Hantavirüs renal sendrom olgularında tanı serolojik testler (ELISA veya IFA) veya polimeraz zincir reaksiyonu ile konur. Sunduğumuz olguda tanı ELISA ile Hantavirüs IgM ve IgG pozitifliği ile konmuştur [1-4].

Ateş, kanama eğilimi olan ve böbrek yetmezliği gelişen olgularda Hantavirüs renal sendromdan şüphelenmek gerekir. Olgularda lökositoz, trombositopeni, albuminüri, hematüri, transaminaz değerlerinde hafif yükseklik, kreatin fosfokinaz değerinde artış görülebilir. Trombositopeni düzeyi mortaliteyle ilişkilidir [2,15,16].

Sunduğumuz olguda böbrek fonksiyon testlerinde hafif bozulma (Cre: 2,26 mg/dl), transaminaz değerlerinde

yükseklik (AST:155 U/L, ALT:164 U/L), trombositopeni ve proteinüri mevcuttu. Olgumuzda hayvancılıkla uğraşma öyküsü olması ve laboratuvar testlerinde trombositopeni ve transaminaz değerlerinde yükseklik olması nedeniyle ön tanıda başlangıçta KKKA düşünülmüş ancak KKKA PZR testinin negatif saptanması ve böbrek fonksiyon testlerindeki bozukluğun artış eğiliminde olması nedeniyle hemorajik ateş Hantavirüs renal sendromdan şüphelenilmiştir. Sünbül ve ark. [17]. Kırım Kongo Kanamalı ateş ve leptospiroz ile karışan iki Hantavirüs olgusu bildirmişlerdir. Hastaların tanısı immünofluoresans antikor (IFA) ile immünglobulin (Ig) G ve IgM pozitifliği ile konmuştur. Kaya ve ark. [7] Giresun ilinde ateş, trombositopeni ve böbrek fonksiyon testleride bozukluk olan 50 ve 55 yaşlarında iki erkek olguda Hantavirüs enfeksiyonu bildirmişlerdir. Olgulardan biri şifa ile taburcu olurken diğer olgu hemodiyaliz tedavisine rağmen progresif seyretmiş ve kaybedilmiştir. Olgularda başlangıçta ayırıcı tanıda KKKA ve leptospiroz düşünülmüş ancak bu iki hastalığa yönelik tanısal testlerin negatif çıkması üzerine Hantavirüs yönünden araştırılmıştır. Olguların tanısı IFA yöntemi ve immunoblot testleriyle konmuştur.

Olgumuzda anamnezde kemirgen teması öyküsünün olmaması, klinik bulgularının hafif seyir göstermesi, böbrek fonksiyon bozukluğunun ve trombositopenisinin takiplerinde kendiliğinden düzelmesi nedeniyle ilginçtir. Olgumuzda kemirgen teması öyküsü olması nedeniyle olası bulaş yolları; kemirgen sekresyonları ile kontamine olmuş partiküllerin solunması veya kemirgenin kontamine ettiği gıdaların ağız yoluyla alınması olabilir.

Özkan ve ark. [14] İstanbul'da akut böbrek yetmezliği ile seyreden biri Puumala virüs alt tipi, diğeri Dobrava suptipine bağlı iki Hantavirüs olgusu bildirmişlerdir. Olguların birinin daha önceden Bartın iline diğerinin ise Giresun iline seyahat ettiği bildirilmiştir. İki olgunun tanısı da Hantavirüs IgM ve IgG pozitifliği ile konmuştur. Olgular destek tedavisiyle tamamen iyileşmiştir.

Hantavirüs hemorajik ateş renal sendrom olgularında ölüm diüretik fazda sekonder volüm kaybı, elektrolit bozuklukları ve sekonder enfeksiyonlara bağlı olarak gelişebilir. İyileşme sıklıkla 3-6 hafta arasında olur bazen 6 aya kadar uzayabilir. Genel olarak mortalite oranı %6-15 arasında değişir, çoğunlukla ağır formlarında görülür. Rezidüel renal disfonksiyon Balkanlarda görülen şiddetli formları dışında nadiren görülür. Tedavisi

hemodiyaliz ve destek tedavisinden oluşur. Antiviral ilaç olarak intravenöz ribavirin uygulanabilir. Özellikle diüretik fazda hemodiyalizi de içeren destek tedavisi hayati öneme sahiptir [1,2,4].

Sunduğumuz olguda hemodiyaliz gereksinimi olmaksızın böbrek fonksiyon testleri düzelmiş ve ribavirin tedavisi uygulanmamıştır.

Hantavirüs enfeksiyonunda prognozu etkileyen faktörler; virüs tipi, genetik faktörler, demografik özellikler, humoral immün yanıtın yeterliliği, klinik ve laboratuvar bulgularıdır.

Mortalite oranı enfeksiyonun geliştiği Hantavirüs tipine göre farklılık gösterir. Örneğin Puumala tipinde mortalite oranı düşükken, Dobrava tipinde mortalite oranı %15'in üzerindedir. Mortalite oranı ileri yaş hastalarda, santral sinir sistemi hemorajisi olanlarda, sekonder enfeksiyonu olanlarda ve yaygın damar içi pıhtılaşma (DİK) gelişenlerde enfeksiyonu olanlarda yüksektir [2,4,15,16].

Sunduğumuz olgu destek tedavisiyle tamamen iyileşmiş, böbrek fonksiyon testleri ve trombositopenisi düzelmiştir. Olgumuzda mortalite gelişmemesinin nedeni mortaliteyle ilişkili ciddi seyirli hemorajik ateş renal sendroma neden olan bir Hantavirüs subtipi enfeksiyonu olması, hastanın yaşının genç olması, santral sinir sistemi kanaması ve DİK olmaması gibi risk faktörlerinin olmamasından kaynaklanabilir.

Sunduğumuz olguda olduğu gibi Hantavirüs hemorajik ateş renal sendrom sadece ateş, baş ağrısı, halsizlik gibi hafif bir klinik tabloya ek olarak laboratuvar bulgularında böbrek fonksiyon testleri, transaminaz değerlerinde bozukluk ile seyredebilir. Başlangıçta klinik bulguların ağır seyretmemesi bu hastaların başlangıçta KKKA gibi ön tanımlarla gözden kaçmasına neden olabilir. Hastalık ağır kanama ve nefrite yol açarak mortal seyredebileğinden, özellikle endemik bölgelerde hastalarda kemirgen teması öyküsü olmasa bile ateş, böbrek fonksiyon testleri ve transaminaz değerlerinde yükseklik saptanan olgularda Hantavirüs enfeksiyonu ayırıcı tanıda akla gelmelidir.

Sonuç olarak, Hantavirüs enfeksiyonunun endemik olduğu bölgelerden gelen, Hantavirüs renal sendromla uyumlu klinik ve laboratuvar bulguları olan olgularda kemirgen teması öyküsü olmasa bile bu enfeksiyon ön tanıda akla gelmeli ve tanıya yönelik gerekli incelemeler yapılmalıdır.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Craig R. Pringle. Overview of Arbovirus, Arenavirus, and Filovirus infections. Merckmanuel, <http://www.merckmanuals.com>.
2. Okay G. Hantavirüs Infection in Turkey. *Journal of Microbiology and Infectious Diseases*. 2014; Special Issue 1:50-53.
3. Cesur S, Ünverdi S, Çiftçi A, ve ark. Ankara ve Kırıkkale İllerindeki Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında Hantavirüs Seroprevalansının Araştırılması. *Klimik Dergisi* 2012;25:103-6.
4. Çelebi G. Hantavirüs enfeksiyonları. *Klimik Derg*. 2011;24:139-49.
5. Ertek M, Buzgan T. An outbreak caused by hantavirus in the Black Searegion of Turkey, January-May 2009. *Euro Surveillance* 2009;14.
6. Lu-XiZoua, Mao-JieChen , Ling Sun. Haemorrhagic fever with renal syndrome: literature review and distribution analysis in China. *International Journal of Infectious Diseases* 2016;43:95-100.
7. Kaya S, Yılmaz G, Erensoy S, et al. Hantavirus infection: two case reports from a province in the Eastern Black Sea Region, Turkey. *MikrobiyolBul* 2010;44:479-87.
8. Çakır D, Çelebi S, Korukluoğlu G, Bozdemir ŞE, Çetin BŞ, Hacımustafaoğlu M. Haemorrhagic Fever with Renal Syndrome by Hantavirus. *Ankem Derg* 2012;26:198-202.
9. Atalay YO, Dere K, Şen H, Küçükodacı Z, Önem Y, Özkan S. Hantaviral Haemorrhagic Fever with Renal Syndrome: A case report and review. *Yoğun Bakım Derg* 2012; 10:210-6.
10. Öncül A, Koçulu S, Çağlayık DY, Uyar Y. Hantavirus infection with a mildcourse in a patient from Giresun province: A case report. *Turk Hij Den Biyol Derg* 2011;68:209-14.
11. Oncul O, Atalay Y, Onem Y, Turhan V, Acar A, Uyar Y. Hanta-virüs infection in Istanbul, Turkey. *EmergInfect Dis* 2011;17:303-4.
12. Öngürü P, Yılmaz S, Akıncı E, et al. Hemorrhagic Fever with renal syndrome: Two case reports. *Turk Hij Den Biyol Derg* 2011;68:35-9.
13. Gözel MG, Engin A, Elaldı N, Bakır M, Dökmetaş İ, Uyar Y. First cases of hemorrhagic fever with renal syndrome from the Middle Anatolia Region of Turkey and the first case of Hantavirus and Crimean-Congo hemorrhagic fever virus co-infection in a patient. *TurkKlin J Med Sci* 2013;33:224-8.
14. Özkan O, Tükek T, Yıldız E, Velioğlu EA, Gürsu M, Öztürk S. Hantavirus infections and renal manifestations: case report and update. *Turk Neph Dial Transpl* 2013; 22:129-32.
15. Kaya S, Prognostic factors in Hantavirus infections. *Mikrobi-yol Bul* 2014;48:179-87.
16. Uğur K, Yılmaz G, Volkan S, Sökel S, Kaya S, Köksal İ, Evaluation of clinical and laboratory predictors of fatality in patients with Hantavirus infection. *J Microbiol Infect Dis* 2012;2:155-9.
17. Sünbül M, Yılmaz H, Çetinkaya H, et al. Two cases of Hanta-virus infection in Crimean-Congo hemorrhagic fever endemic region. *J Microbiol Infect Dis* 2012;2:117-20.

Sorumlu Yazar: Salih Cesur, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ulucanlar Cad. Cebeci-Ankara, Türkiye
İletişim: E-mail: scetur89@yahoo.com

Portal ven trombozuna sekonder siroz gelişen MTHFR gen mutasyon olgusu

A case with MTHFR gene mutation after secondary cirrhosis to portal vein thrombosis

Kenan Çadırcı¹, Ahmet Yalçın²

¹Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Erzurum, Türkiye

²Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Erzurum, Türkiye

Geliş Tarihi: 15.12.2016

Kabul Tarihi: 01.02.2017

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.277896

Öz

Portal ven trombozu; portal hipertansiyonun sebeplerinden bir tanesidir. Portal venin tıkanması, yavaş ve iyi tolere edilebilen bir durum olabileceği gibi, şiddetli ve potansiyel olarak ölümcül bir durumda olabilir. Trombofili, tromboza eğilim oluşturan durumları tanımlayan bir terimdir. Trombofili çok yaygın bir fenomen değildir ve edinsel ve kalıtsal sebepleri vardır. Trombofilik anormallikler, portal ven trombusu gelişiminde rol oynarlar. Kalıtsal faktörler arasında Faktör V Leiden mutasyonu, Protrombin 20210A mutasyonu, protein S ve C eksiklikleri ve antitrombin 3 eksikliği en sık bilinen ve trombofilik hastalarda en sık etiyolojik faktör olarak sorgulanan faktörlerdir. Hiperhomosisteinemi ise hem kalıtsal ve hemde edinsel nedenler ile gelişebilen bir risk faktörüdür. MTHFR enzimi homosisteinin metionine dönüşmesinde rol oynar. MTHFR mutasyonu olduğunda homosistein metionine dönüştürülemez ve hiperhomosisteinemi meydana gelir. Homosisteinin kanda yükselmesi kan damarlarında irritasyona neden olur ve sonuçta kan damarlarında pıhtı oluşması için artmış bir risk faktörüdür. Bu olgu sunumu ile portal ven trombozu bulunan ve karaciğer sirozu ile kliniğimize başvuran, etiyolojik araştırmalar neticesinde MTHFR geni homozigot mutasyonu tespit edilen 37 yaşındaki bayan hastayı sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Portal ven, kalıtsal trombofili, tromboz, metilentetrahidrofolat redüktaz

Abstract

Portal vein thrombosis is one of the causes of portal hypertension. Portal vein thrombosis can be a cause slowly and well tolerance, and severely and mortal. Thrombophilia, forming tendency of thrombosis is a term that describes situations. Thrombophilia is not a very common phenomenon and has acquired or inherited causes. Thrombophilic abnormalities may have a role in the development of portal vein thrombosis. Inherited factors include the Factor V Leiden and prothrombin 20210A mutation, protein S, C, and antithrombin 3 deficiency is the most common and known thrombophilic patients are questioned as to why the most common etiological factor. Hyperhomocysteinemia is a risk factor that can develop with both hereditary and acquired causes. The MTHFR enzyme plays a role in the conversion of homocysteine to methionine. When the MTHFR mutation is present, homocysteine can not be converted to methionine and hyperhomocysteinemia occurs. Elevated homocysteine levels may cause irritation of the blood vessels and its show an increased risk for eventually result in a blood clots in the veins. In this case presentation, we report a 37 year old woman patient with portal vein thrombosis and to apply our clinic with liver cirrhosis that outcome MTHFR homozygous gene mutation.

Keywords: Portal vein, Hereditary thrombophilia, thrombosis, methylenetetrahydrofolate reductase

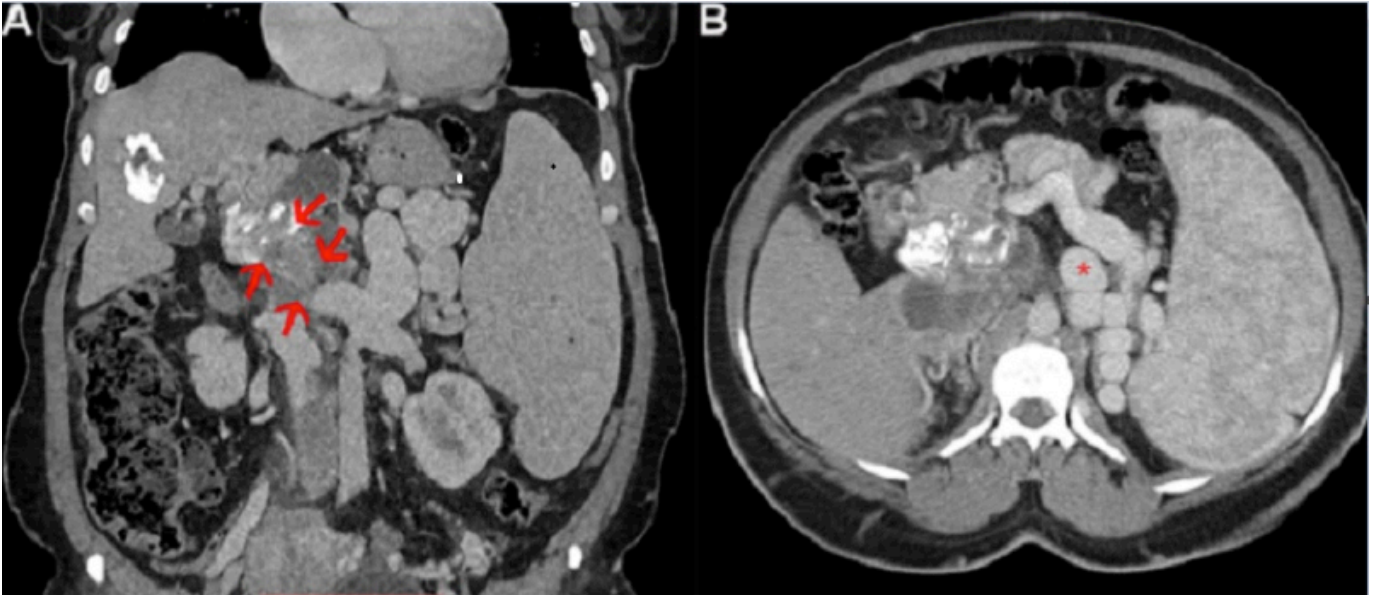
Giriş

Portal ven trombozu (PVT), portal venin herhangi bir yerinde trombüs gelişmesi ile karakterize bir hastalıktır. Portal ven trombozu portal hipertansiyonun sebeplerinden bir tanesidir. Portal venin tıkanması, yavaş ve iyi tolere edilebilen bir durum olabileceği gibi, şiddetli ve potansiyel olarak ölümcül bir durumda olabilir [1,2].

Olgu Sunumu

Otuzyedi yaşında bayan hasta kliniğimize yaklaşık olarak bir yıldır süren karın ağrısı ve halsizlik şikayeti ile başvurdu. Hastanın hikayesinden yaklaşık olarak bir yıl önce karın ağrısı şikayeti ile başvurduğu dış merkezli bir sağlık kuruluşu tarafından yapılan tetkikleri neticesinde dalağında büyüme olduğu şeklinde bilgi verilerek ilaç önerildiği öğrenildi. Mevcut şikayetlerinde rahatlama olmayan hastanın kliniğimizde yapılan muayenesinde cilt ve konjonktivalar soluk, dalak palpabl olarak tespit edildi. Hastanın eskiye ait tetkikleri incelendiğinde yaklaşık 1 yıl önce çe-

kilen batın ultrasonografisinde ‘Karaciğer normalden küçük olup, karaciğer sol ve sağ lob medial segmentleri atrofik olarak değerlendirildi ve dalak uzun aksı 200 mm ve splenik ven tortioze olarak izlenmektedir’ şeklinde yorumlanmıştı. Hastaya bunun üzerine dinamik batın bilgisayarlı tomografi (BT) çekildi. Portal fazda çekilen kontrastlı aksiyel ve koronal görüntülerde portal venin ekstra-hepatik segmentinde trombüs izlendi (Resim 1A). Dalak hilusunda yaygın kollateral vasküler yapılar mevcuttu (Resim 1B). Yapılan endoskopisinde özafagus varisi (F2) tespit edilen hastaya bunun üzerine Nadroparine calcium 0,6 ml 2x1 tedavisi başlandı. Portal ven trombüsü etiyojisine yönelik olarak yapılan tetkiklerinde Homosistein değeri 20,6 µmol/L (5-15) ile yüksek olarak tespit edildi. Protein C ve protein S eksikliği, Faktör V Leiden (1691G/A), Faktör II (20210 G/A) mutasyonları tespit edilmezken MTHFR 677 C/T mutasyonu homozigot olarak tespit edildi. Hastada özafagus varisleri olması nedeniyle Nadroparine calcium tedavisi önerilerek kontrollere çağrıldı.



Resim 1A. Portal fazda elde olunan koronal kontrastlı BT’de portal venin ekstra-hepatik segmentinde trombus (oklar)

Resim 1B. Portal fazda elde edilen aksiyel kontrastlı BT’de dalak hilusunda yaygın kollateral vasküler yapılar (asterisk)

Tartışma

Venöz tromboemboli (VTE), genellikle hemostazda rol alan düzenleyici proteinlerdeki kalıtsal veya edinsel değişiklikler sonucu meydana gelir [1]. Venöz tromboz oluşumunda iki ana mekanizma, antikoagülan proteinlerin azalması veya fonksiyon kaybı ile prokoagülan proteinlerdeki fonksiyon artması olarak sayılabilir [2].

VTE için kabul edilmiş risk faktörleri; kalıtsal veya kazanılmış olarak sınıflandırılabilir. İleri yaş, uzun süreli immobilizasyon, cerrahi travma, kırıklar, oral kontraseptif (OK) kullanımı, hormon replasman tedavisi, gebelik, puerperium, kanser, antifosfolipit sendromu, kazanılmış risk faktörlerini oluşturur [3]. Bizim hastamız mevcut kazanılmış risk faktörlerine sahip değildi.

Kalıtsal trombofili nedenleri arasında Faktör V Leiden mutasyonu, Protrombin G20210 A mutasyonu, Protein S ve C eksikliği, Antitrombin eksikliği, disfibrinojenemi ve Faktör XIII 34 val sayılabilir [4].

Hiperhomosisteinemi, hem arteriyel hem de venöz tromboza neden olabildiği gösterilmiş bir trombofili nedenidir. Kalıtsal ve edinsel nedenler ile gelişebilmektedir. Hiperhomosisteinemi, metabolizması ile ilişkili olan enzimlerin (sistatyonin- β -sentetaz, methionin sentetaz ve metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR)), konjenital eksikliklerine bağlı olabileceği gibi folik asit ve vitamin B12 gibi kofaktör olarak rol oynayan vitaminlerin diyetle yetersiz alımıyla ilişkili de olabilir [5].

Yüksek homosistein düzeylerine ayrıca böbrek yetmezliğinde, tiroid hormon düzeylerinin düşük olduğu durumlarda, psöriazis hastalığında, bazı ilaçların kullanımına bağlı olarak (antiepileptik ve metotreksat) ve MTHFR gen mutasyonuna bağlı olarak da rastlanılabilir [6].

MTHFR enzimi 5,10-metilen tetrahidrofolatı 5-metil tetrahidrofolata dönüştürür. Bu bileşik homosisteinin metionine dönüşmesinde rol oynar. Bu enzimin mutasyonlarında homosistein metionine dönüştürülemediğinden dolayı kanda homosistein birikir ve hiperhomosisteinemi olarak adlandırılan durum ortaya çıkar. MTHFR geni ile ilişkili çeşitli polimorfizmler nöral tüp defektleri ile ilişkili bulunmuştur. MTHFR genindeki polimorfizm kalp hastalığı, inme, hipertansiyon, preeklampsi, glokom, psikiyatrik bo-

zukluklar ve bazı kanser türlerinde rol oynamaktadır.

MTHFR, lipit, protein, membran ve DNA'nın metilasyonunda ve nükleotidlerin sentezi için önemlidir ve tek karbon döngüsü içinde yer almaktadır. En yaygın MTHFR polimorfizmleri C677T ve A1298C'dir. Bu gen mutasyonları sonucu enzim aktivitesi azalmakta ve orta dereceli bir hiperhomosisteinemi meydana gelmektedir [7].

Hiperhomosisteinemi tanısında ilk aşamada, serumda açlık ve metionin yüklenmesinden sonra homosistein düzeylerinin tayini önerilmektedir. Normalde açlık plazma homosistein konsantrasyonu 5-15 $\mu\text{mol/L}$ dir. Homosisteinemi hafif (15-30 $\mu\text{mol/L}$), orta (30-100 $\mu\text{mol/L}$) ve ciddi (>100 $\mu\text{mol/L}$) homosisteinemi olmak üzere 3 gruba ayrılır [8]. Bizde hastamızın açlık serum homosistein düzeyini 20,6 ile orta derecede yükselmiş olarak tespit ettik.

Literatürde MTHFR mutasyonlarına bağlı meydana gelmiş venöz tromboz olguları bildirilmiştir. Gürsoy ve arkadaşları tarafından karın ağrısı ile başvuran inaktif ülseratif kolitli bir erkek hastada heterozigot MTHFR mutasyonu sonucu meydana gelen kombine portal, splenik ve mezenterik ven trombozu olgusu sunulmuştur [7]. Bizim vakamızda da MTHFR mutasyonu homozigot olarak tespit edildi.

Bayan ve arkadaşları tarafından idiopatik portal ven trombüsü olan hastalarda, MTHFR C677T ve MTHFR A1298C mutasyonlarının da içinde olduğu FaktörV R506Q, FaktörV H1299R, protrombin 20210 A ve Faktör XIII V34L gibi kalıtsal trombofilik mutasyonların analiz edildiği bir çalışmada, ortalama Protein C ve Antitrombin 3 düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu, ayrıca MTHFR C677T, MTHFR A1298C, Faktör XIII V34L, PAI-1 (Plazminojen aktivatör inhibitör-1) ve GP IIIa L33P gibi genetik polimorfizm frekanslarının ise kontrol grubuna göre daha yüksek olarak bulunduğu bildirilmiştir [9].

Elhajj ve arkadaşları tarafından heterozigot faktör II 20210 G/A ve homozigot MTHFR 677C/T mutasyonu olan ve hiperhomosisteinemi tespit edilen, karın ağrısı olması üzerine yapılan tetkiklerinde portal ve mezenterik ven trombüsü tespit edilen bir erkek hasta bildirmişlerdir [10].

Sirozlu hasta gruplarında da trombofilik mutasyonların varlığı birçok çalışma ile araştırılmıştır [11,12].

Gabr ve arkadaşları tarafından Mısır'da yapılan bir çalışma-

da MTHFR homozigot mutasyonunun PVT' lu sirozlu hastalarda artmış risk ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir [11].

Zhou ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, sirozlu hastalarda MTHFR mutasyonunun kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak tespit edildiği, benzer olarak homosistein düzeylerinin de yüksek olduğu ve hiperhomosisteineminin karaciğer sirozu için bağımsız bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir [12].

Kalıtımsal trombofilik anormallikler, portal ven trombüsü gelişiminde rol oynarlar. Bunlar arasında Faktör V Leiden mutasyonu, Protrombin 20210A mutasyonu, protein S ve C eksiklikleri ve antitrombin 3 eksikliği en sık bilinen ve trombofilik hastalarda en sık etiyolojik faktör olarak sorulan faktörlerdir.

Biz de portal ven trombüsü tespit ettiğimiz ve yaptığımız araştırma neticesinde Faktör V Leiden mutasyonu tespit ettiğimiz 28 yaşında genç erkek bir olgu sunumu yapmıştık [13].

Sonuç olarak; karın ağrısı ve/veya karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikle başvuran bir hastada etiyolojik amaçlı olarak veya herhangi bir sebeple yapılan görüntüleme tetkikleri neticesinde portal vende trombüs tespit edilen, özellikle genç olgularda trombofilik mutasyonların araştırılması hem tedavi açısından farklı bir bakış açısı kazandıracak ve hem de hastanın daha sonraki bir embolik/ trombotik olaya maruz kalmasının önüne geçilmiş olacaktır.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Hooper WC, Evatt BL. The role of activated protein C resistance in the pathogenesis of venous thrombosis. *Am J Med Sci* 1998;316:120-8.
2. Martinelli I, De Stefano V, Mannucci PM. Inherited risk factors for venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol* 2014; 11:140-56.
3. Franco RF, Reitsma PH. Genetic risk factors of venous thrombosis. *Hum Genet* 2001;109:369-84.
4. Rosendaal FR. Venous thrombosis: the role of genes, environment, and behavior. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:1-12.

5. Beyan C. Trombofilili hastada tanısal yaklaşım. *Türk Hematoloji Derneği - Temel Hemostaz Tromboz Kursu* 68-75.
6. Varga EA, Sturm AC, Misita CP, Moll S. Homocysteine and MTHFR mutations relation to thrombosis and coronary artery disease. *Circulation* 2005; 111: 289-93
7. Gürsoy G, Çimbek A, Acar Y, et al. Combined portal, splenic and mesenteric venous thrombosis in inactive ulcerative colitis with heterozygous mutation in MTHFR gene: A rare case of thrombophilia. *J Res Med Sci* 2011;16: 1500-6.
8. Küçükkaya RD, Aydın M. Trombofilili genetiği. *Türk Hematoloji Derneği. Moleküler Hematoloji Kursu*.www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/molhem_13.pdf 01.08.2016.
9. Bayan K, Tüzün Y, Yılmaz S, Canoruç N, Dursun M. Analysis of inherited thrombophilic mutations and natural anticoagulant deficiency in patients with idiopathic portal hypertension. *J Thromb Thrombolysis* 2009;28:57-62.
10. Elhajj II, Salem ZM, Birjawi GA, Taher AT, Soweid AM. Heterozygous prothrombin 20210G/A mutation, associated with hyperhomocysteinemia and homozygous methylenetetrahydrofolate reductase 677C/T mutation in a patient with portal and mesenteric venous thrombosis. *Hematol J* 2004;5:540-2.
11. Gabr MA, Bessa SS, El-Zamarani EA. Portal vein thrombosis in Egyptian patients with liver cirrhosis: role of methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene mutation. *Hepatol Res* 2010; 40:486-93.
12. Zhou XM, Lin JS, Sun XM, et al. The relationship between the plasma homocysteine level and the polymorphism of MTHFR gene C677T in liver cirrhosis. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2005;908-10.
13. Çayır K, Çadırcı K, Bilici M, Tekin SB, Keleş M, Emre H. Faktör V Leiden mutasyonuna bağlı gelişen portal ven trombüsü. *Haseki Tıp Bülteni* 2009;47:181-2.

Sorumlu Yazar: Kenan Çadırcı, Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Erzurum, Türkiye, E-posta: doktorcadirci@hotmail.com

ORTADOĞU TIP DERĐİSİ / YAZIM KURALLARI

YAZARLARIN DİKKATİNE

Kapsam: Ortadoğu Tıp Dergisi, üç ayda bir sayı olacak şekilde yılda 4 kez (Mart, Haziran, Eylül ve Aralık) yayımlanır. 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 konularda 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 “Öz Bölümü” olmalıdır. İngilizce hazırlanmış metinlerin (yabancı uyruklu olanlar hariç) “Türkçe Öz” olmalıdır. Editör, yayınlanmak üzere gönderilmiş ve değerlendirme sürecinin sonunda yayınlanma kararı verilmiş ve Türkçe yazılmış yazıların birebir İngilizce’ye çevrilmesini yazarlardan isteyebilir. İnsanlar üzerinde yapılan tüm çalışmalarında, “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 kısaltılmalı (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 hücreli akciğer kanserinde vena kava süperiorun neden olduğu sorunlar

Aslı Güler¹, Saniye Yurt², Mehmet Coşkun³

¹ Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Ankara

² Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi Radyoloji Kliniği, Ankara

³ Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara

Yapılandırılmış Öz ve Anahtar Kelimeler: Her yazılı eserde en az 100 en çok 200 kelimededen oluşan Türkçe ve İngilizce Öz bulunmalıdır. Ancak İngilizce yazılan ve Türkiye dışından gönderilen yazılarda Türkçe Öz (ve Türkçe Anahtar Kelime) şartı aranmaz. Araştırma türü yazılarda Öz, yapılandırılmış olmalı, Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç bölümlerini içermelidir. Olgu sunumu ve Derlemelerin Özlerinin yapılandırılması gereklidir.

Öz bölümünde kısaltmalar kullanılmamalı, kaynak gösterilmemeli ve tablo olmamalıdır. Öz 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 özetinde 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: dnt.ortadoguyayin@gmail.com
GSM: 0554 571 56 52

İLETİŞİM: Grafik Tasarım: Başak AY KARABAK
GSM: 0554 571 56 52
e-posta: dnt.ortadoguyayin@gmail.com

KAYNAKLAR: Kaynak gösterimi, metinde geçtiği sıraya göre parantez içinde Arabi rakamla gösterilir ve metin sonunda geçme sırasına göre dizilir. Kaynak gösterme şekil ve usulü aşağıda örneklerle gösterilmiştir.

ÖRNEK

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

ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL / WRITING RULES

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Scope: Ortadoğu Medical Journal is quarterly issued (March, June, September and December). The Journal accepts clinical and experimental research conducted in various fields of medicine, unique case reports, letters to the editor, and invited review articles on specific topics. Priority is given to researches and case reports on medical topics presenting regional differences in incidence and characteristics. Furthermore, national and international scientific meetings or symposiums to be held in the field of medicine are also announced via the Journal. The editor has the authority over publishing or not publishing the scientific letters written by the authors and the readers. Editor and Editorial Executive Board have the authority to directly reject a manuscript that do not meet the requirements herein, revise the manuscript themselves or return the manuscript to the author for revision.

Only unpublished manuscripts and those approved by the Editorial Board and Board of Reviewers are published in the Journal. The manuscripts submitted become eligible if two of the relevant three members of the Board of Reviewers deliver positive opinion.

Language of the Publication: The language of the journal is Turkish. The manuscript should involve an “abstract” written in English even if its language is Turkish. If, following the review process, the manuscript written in Turkish is accepted for publication, its exact translation to English may be required by the editor from the authors. For all articles involving research on human subjects, an expression indicating that the research is approved by the relevant Committee or that it is done in conformity with Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (www.wma.net/e/policy/b3.htm) should be inserted into “Method and Materials” section. It should be indicated within the manuscript that informed consent is signed by all people being involved in the research.

All of the authors are responsible for the content of the manuscripts. Ortadoğu Medical Journal does not accept any responsibility for the ideas put forward and comments made by the authors. Copyrights of the published articles remain with Ortadoğu Medical Journal. Published articles will not be re-published partly or wholly elsewhere without the **written approval of the Office of the Editor**. All authors should have actively contributed to the study.

Manuscript Formatting: The manuscript should be typed in “double-spaced” format in Times New Roman (TR) font. It should be typed in 12-point type for the Titles; 9 for the abstracts and 10 for the rest. The main text should involve the main titles below:

- **Abstract:** Structured Abstract (for researches)
- **Introduction:** It describes the background and purpose of the study supported by pertinent references
- **Materials (Patients) and Methods [for case reports: reporting the case]:**The followings are indicated: details of the clinical and technical process, study design, sample size, inclusion and exclusion criteria, materials used, data collection and analysis methods, statistical method used.
- **Findings (for researches only):** Results of the study are indicated precisely and clearly.
- **Discussion:** The results obtained are explained; relations found by other authors and their significance in terms of clinical practice are expressed.
- **Acknowledgements (if any):** Those, who contributed substantially towards the article by drafting the manuscript or making the research, may be acknowledged.
- **References:** Only essential references should be cited. All references must be numbered consecutively, in parenthesis, in the order in which they are cited in the text. When there are more than 6 authors in the study, the first 3 authors should be listed followed by “et al” (for references in Turkish, “ve ark”). Journal titles should be abbreviated in accordance with MEDLINE (www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=journals), and if a journal which is not indexed in Index Medicus will be cited as reference, full title of the Journal must be written. References between 15 and forty are permitted.

Structured Abstract and key words: Each manuscript should include abstracts written both in English and Turkish; the total number of words should be between 100 and 200 (for case reports and reviews: 50-100). However, the abstract (and key words in Turkish) written in Turkish is not required in case manuscripts are written in English and submitted from abroad. Abstract for researches should be structured and include the following sections: Aims, materials and methods, findings and results. There is no need to structure the abstracts for case reports and reviews.

Abstracts of the reviews should be in a format that precisely explains the main titles of the manuscript. Abstract should not include abbreviations, references and tables. There should be maximum 5 key words following this section. Key words should be written in alphabetical order and compiled from the list provided in Medical Subject Headings (MeSH) of Index Medicus.

Abbreviations

All abbreviations must be defined the first time they are used and should be displayed in parentheses. Abbreviations should be avoided in the title and abstract.

Units of measurement: Units of the metric system should be used.

Drugs: Generic names (trade names) of drugs should be written together with their dosing information, application methods and timing.

Numbers: Numbers between 1 and 10 should be written out in word form (ex. Five, six, seven..) and those above 10 should be written as Arabic numerals (11.13.15...). When a sentence starts with a number, it should be written out as a word (ex. Sixteen patients...).

Bacteria names: They should be abbreviated as given by the example: "Eschericia coli" can be abbreviated as such: E. coli.

Tables: A title should be provided for each table; tables should be typed on a seperate sheet and numbered with Roman numerals. Titles should be placed above the tables.

Figures and photographs: All figures should be numbered consecutively with Arabic numerals and have a title. Electronic versions of the figures should be submitted together with the manuscripts but as separate files in JPEG format. Authors are required to submit the originals of all figures when the manuscripts are approved to be published.

If a study involving coloured photograph or figure is approved to be published, authors are required to submit the colour printing fee. For the photographs including an image taken from a microscope, staining technique and augmentation used should be inserted in the title of the photograph.

Files of figures and photographs should be uploaded to online submission system one at a time and they should be titled preferably as "manuscriptcode_fig1.jpg"; Files names involving the names of the authors or institutions shouldn't be used.

Submission: It should be indicated in the enclosed cover letter that the text is read and approved by all authors, and the copyright will be transferred to the journal in case the manuscripts are approved to be published.

Correspondence address should be indicated at the end of the article.

Manuscripts should be sent to the address below or delivered by hand.

ADDRESS: DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.

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

www.dntortadoguyayincilik.com.tr

e-posta: dnt.ortadoguyayin@gmail.com

GSM: 0554 571 56 52

REFERENCES

References are consecutively numbered with Arabic numerals in parenthesis at the end of the manuscript in the order in which they are mentioned in the text.

EXAMPLE

Example	Jennett B, Teasdale G, Fry J, et al. Treatment for severe head injury. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1980; 43:289-295.
If the author is an institution,	Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. Hypertension. 2002; 40:679-86.
Supplemented example	Geraud G, Spierings EL, Keywood C. Tolerability and safety of frovatriptan with short- and long-term use for treatment of migraine and in comparison with sumatriptan. Headache. 2002;42 Suppl 2:S93-9.
Book	AU. TB. edition. PP: PU; Y.
Example	Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.
If the author(s) are Editor(ler) authors	Gilstrap LC, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. Operative obstetrics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002
Author(s) and editor(s)	Breedlove GK, Schorfheide AM. Adolescent pregnancy. 2nd ed. Wiczorek RR, editor. White Plains (NY): March of Dimes Education Services; 2001.
If the author is an institution	Royal Adelaide Hospital; University of Adelaide, Department of Clinical Nursing. Compendium of nursing research and practice development, 1999-2000. Adelaide (Australia): Adelaide University; 2001.
A part from a book	AU. TA. in: AU, editor(s), TB. PP: PU; Y. p FP-LP.
Example	Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.
Conference book	Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.
In press	AU. TA. TP. In press Y.
Example	Tian D, Araki H, Stahl E, Bergelson J, Kreitman M. Signature of balancing selection in Arabidopsis. Proc Natl Acad Sci U S A. In press 2002

 Ortadoğu
Yayincılık

35 YILDIR SEVGİ ve GÜVENİNİZLE BURALARA KADAR GELDİK...

Bize verdiğiniz sorumluluğun farkındayız. Daima sizinleyiz.



BÖLÜMLERİMİZ

- Acil Servis • Ağız ve Diş Sağlığı (Ortodonti, Pedodonti, Ağız ve Çene Cerrahisi, Periodontoloji, Endodonti, İmplantoloji)
- Anestezi ve Reanimasyon • Beslenme ve Diyet • Beyin ve Sinir Cerrahisi • Biyokimya (Laboratuvar)
- Check-Up Hizmetleri • Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları • Dahiliye • Dermatoloji • Enfeksiyon Hastalıkları
- Fizik Tedavi • Gastroenteroloji • Genel Cerrahi • Göğüs Hastalıkları • Göz Sağlığı • Kadın Hastalıkları ve Doğum
- Kardiyoloji • Kulak, Burun, Boğaz • Nöroloji • Obezite Cerrahisi • Odyoloji • Ortopedi ve Travmatoloji
- Plastik Cerrahi • Psikiyatri • Psikoloji • Üroloji • Radyoloji (Görüntüleme Tetkikleri) • Genel Yoğun Bakım Ünitesi
- Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi • Evde Bakım Hizmetleri ve Tedavileri

DETAYLI BİLGİ İÇİN
0312 **315 55 45**

[f/ortadoguhastaneleri](#)

[v/hastaneortadogu](#)

[i/ortadoguhastaneleri](#)

ÖZEL
ORTADOĞU
HASTANESİ

www.ortadoguhastaneleri.com.tr