



DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Cilt/Volume:31

Sayı/Number:1

Yıl/Year:2017



ISSN: 1300-6622

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi adına sahibi: Prof. Dr. Oğuz DİCLE
Sorumlu Yazı İşleri Müdürü: Prof. Dr. Yeşim TUNÇOK

Cilt: 31

Sayı: 1

Yıl: 2017

Sayfa: 1 - 62

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ YAYINLARI

ISSN: 1300-6622

Yayın No: 09.0100.0000.000/BY.017.114.891

Baş Editör

Prof. Dr. Canan ÇOKER, DEÜTF Tıbbi Biyokimya AD

Yayın Kurulu

Prof. Dr. Tunç ALKIN, DEÜTF Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD
Prof. Dr. Koray ATİLA, DEÜTF Genel Cerrahi AD
Prof. Dr. Banu LEBE, DEÜTF Tıbbi Patoloji AD
Prof. Dr. Caner Çavdar, DEÜTF İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD
Prof. Dr. Taner K. ERDAĞ, DEÜTF Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları AD
Prof. Dr. İzge GÜNAL, DEÜTF Ortopedi ve Travmatoloji AD
Prof. Dr. Zeynep GÜLAY, DEÜTF Tıbbi Mikrobiyoloji AD
Prof. Dr. Salih KAVUKÇU, DEÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD
Prof. Dr. Dayimi KAYA, DEÜTF Kardiyoloji AD
Prof. Dr. Mehmet Ali ÖZCAN, DEÜTF İç Hastalıkları AD, Hematoloji BD
Prof. Dr. Erdem ÖZKARA, DEÜTF Adli Tıp AD
Prof. Dr. Reyhan UÇKU, DEÜTF Halk Sağlığı AD
Prof. Dr. Sezer UYSAL, DEÜTF Tıbbi Biyokimya AD

Yayın Koordinatörü: Işık EZBER

Yönetim Yeri: T.C. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Sağlık Yerleşkesi İnciraltı 35340 İzmir

Yayının Türü: Yılda en az üç kez yayınlanan Akademik Hakemli Dergidir.
4 ayda bir (Nisan, Ağustos, Aralık) yayımlanır.

Dergi URL : <http://www.journalagent.com/deutip>

Yazışma Adresi : Dokuz Eylül Üniversitesi - Tıp Fakültesi Dekanlığı Yayın Kurulu - İnciraltı 35340 İZMİR

Tel : 232 4122263

e-posta : tipdergisi@deu.edu.tr

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nde yayımlanan yazıların yayın hakkı Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne aittir.

Dergide yayımlanan makalelerin bilim, içerik ve dil bakımından sorumluluğu yazarlarına aittir.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi TÜBİTAK ULAKBİM Türk Tıp Dizini ve TÜRKİYE ATIF DİZİNİ'nde yer almaktadır.

Basım Yeri : Dokuz Eylül Üniversitesi Matbaası

Basım Tarihi : 12.05.2017

Basım Adedi : 200 adet

Basım Yeri Adresi: Dokuz Eylül Üniversitesi Matbaası
DEÜ Tınaztepe Kampüsü 35390 Buca - İZMİR
Tel: 0 (232) 3019300 - Fax: 0 (232) 3019313

©Tüm Hakları Saklıdır.

AMAÇ VE KAPSAM

DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi adına yayımlanan hakemli, multidisipliner, akademik bir dergidir. Türkçe ve İngilizce dillerinde yılda üç sayı olarak Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında yayımlanır.

DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi'nin amacı, tıbbın her alanında uygun hipotezle, bilimsel yöntemler kullanılarak yapılmış özgün araştırmaları yayınlamaktır. Disiplinler arası işbirliği ile yapılmış temel, çevrimsel ve klinik araştırmalar, toplum temelli araştırmalar dergide öncelikli olarak yer bulur. Yanısıra, güncel konulardaki derlemeleri, ender rastlanan tıbbi olguları, eğitim amaçlı kısa tıbbi bulmacaları, editör görüşlerini, alanında uzman hekimlerin deneyim ve yorumlarını içeren editöre mektupları yayımlar.

DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi'nin hedef okuyucu kitlesi; tıbbın her alanı ile ilgili hekimler, uzmanlar, araştırmacılar, uzmanlık ve doktora öğrencileri yanı sıra tıp fakültesi öğrencileridir. Sürekli mesleki gelişim ve araştırma kültürünün yaygınlaşmasına katkı sağlamayı hedefler.

DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi, bilimsel yayınlara açık erişim sağlar. Yazarlardan makale yayımı için herhangi bir ücret talep edilmez.

DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi Yayın Kurulu, "DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi Yönergesi" uyarınca, uluslararası kuruluşların [International Council of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE) ve European Association of Science Editors (EASE)] etik kurallarını gözeterek çalışmalarını yürütür.

Dergiye makale gönderimi için izlenecek yol ve ilgili kurallar, "Yazarlara Bilgi" bölümünde tanımlanmaktadır.

DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi, TÜBİTAK ULAKBİM TR Tıp Dizini ve Türkiye Atıf Dizini'nde indekslenmektedir.

EDİTORYAL

Değerli akademisyen, araştırmacı ve okurlar,

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, otuz yılı aşkın süredir yayınlanmakta olup, 2011 yılından başlayarak "online" yayına geçmiştir. Fakültemizin adını taşıyan bu dergiyi tüm öğretim üyelerimiz ve her düzeydeki öğrencilerimiz için yararlı, ilgiyle okunan ve yorumlanan bilimsel bir iletişim aracı olarak geliştirmek amacındayız. Bu bağlamda, dergimizin 2017 yılına ait bu ilk sayısında "Tıbbi Bulmaca-Yanıtınız Nedir?" bölümüne yer verdik. Bu bölüm için hazırladığımız iki olgu ile ilgili soruların doğru yanıtlarını tipdergisi@deu.edu.tr adresine ilk ulaştıran öğrencilerin isimlerini dergimizin bir sonraki sayısında yayınlayacağız. Yanı sıra, son yıllarda yaygınlaşan tedavi amaçlı bitkisel ürün kullanımı konusunu ele alan ve bitkisel ürünler ile ilaçlar arasındaki etkileşimleri irdeleyen derleme yazısına sorular ekleyerek konunun önemini vurgulamaya çalıştık. Bu sayıda; güncel cerrahi teknikler ile ilgili iki araştırma yanısıra, tanı ve izlemede PSA'nın kullanımına yönelik hastanemiz verilerinden yola çıkan bir araştırma yazısı yayımlamaktayız. Klinik araştırmalar hakkında hastanemizde görev yapan hemşirelerin bilgi düzeylerinin değerlendirildiği araştırma yazı ise, bu çalışmaların hastanemizde bilimsel ve etik açıdan güvenle yürütülebilmesine önemli katkı sağlayacaktır. Okuyan, öğrenen, tartışan ve araştıran fakültemizin dergisinin bilim dünyasında kendine saygın bir yer edinmesi umuduyla...

Saygılarımla,

Yayın Kurulu Adına

Başeditör

Prof. Dr. Canan Çoker

İçindekiler

Araştırma Makaleleri

- Veziköretoral reflü tedavisinde subüreterik enjeksiyon tedavisi: Tek merkez deneyimi**
Oktay Ulusoy, Osman Zeki Karakuş, Serdar Şıyve, Oğuz Ateş, Gülce Hakküder, Feza Miraç Akgür, Mustafa Olguner 1 - 7
- Bir üniversite hastanesinde çalışan hemşirelerin klinik araştırmalar hakkındaki bilgi düzeylerinin değerlendirilmesi**
Hacer Bulut Aksoy, Mualla Aylin Arıcı, Reyhan Uçku, Ayşe Gelal 9 - 18
- Gastro özefageal reflü hastalığı (GÖRH) cerrahisinde yaşam kalitesine etki eden preoperatif faktörler**
Turgut Anuk, Şahin Kahramanca, Ali Cihat Yıldırım, Mahmut Can Yağmurdur 19 - 24
- Tekrarlayan serum PSA ölçümlerindeki farklılıkların referans değişim değeri ile karşılaştırılması**
Müge Gül Güleçoğlu Önem, Sezer Uysal 25 - 31

Derlemeler

- Febril konvülsiyon etyopatogenezinde genetiğin rolü**
Enise Nur Özlem, Semra Hız 33 - 40
- Bitkisel ürünlerle tedavilerde ilaç etkileşimleri**
Şule Kalkan 41 - 50

Olgu Sunumları

- Atipik nörolojik bulgular ile seyreden nadir bir hastalık: Fahr Hastalığı**
Sertaş Eearslan, Turkan Paşalı Kilit 51 - 55
- Aksiller bazal hücreli karsinom**
Birgül Tepe, Halil Erdoğan, Serap İşler 57 - 60

Tıbbi Bulmaca

- Yanıtınız Nedir?** 61 - 62

Yazarlara Bilgi I - IV

Veziköüreteral reflü tedavisinde subüreterik enjeksiyon tedavisi: Tek merkez deneyimi

SUBURETERIC INJECTION IN THE TREATMENT OF VESICOURETERAL REFLUX: SINGLE CENTER EXPERIENCE

Oktay ULUSOY¹, Osman Zeki KARAKUŞ², Serdar ŞIYVE³, Oğuz ATEŞ², Gülce HAKGÜDER², Feza Miraç AKGÜR², Mustafa OLGUNER²

¹ Bornova Türkan Özilhan Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, İzmir, Türkiye

² Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³ Medical Park Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, Gaziantep, Türkiye

ÖZ

Amaç: Veziköüreteral reflü (VÜR) tedavisinde subüreterik enjeksiyon (SE) yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada VÜR tanısıyla SE uygulanan hastaların uzun dönemli sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Anabilim Dalı'mızda 1993-2014 yılları arasında VÜR tanısı ile SE uygulanan 156 hastanın bilgileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, VÜR özellikleri, tedavi başarısı ve komplikasyonlar açısından derlendi. SE tedavisinde enjeksiyon materyali üreter orifisine submukozal olarak tek noktadan uygulandı. Hastalar postoperatif 3. ayda konvansiyonel voiding sistoüretogram ya da radyonüklid işeme sistografisi ile değerlendirildi. VÜR'ü sebat eden hastalarda SE uygulaması tekrarlandı.

Bulgular: VÜR saptanan 156 hastada (115 kız, 41 erkek), 222 üreter tedavi edildi. Hastaların yaş ortalaması 6,4±3,4yıl (8 ay-16 yaş) idi. SE öncesinde ürodinamide aşırı aktif mesane bulguları saptanan hastalar oksibutinin HCl ile tedavi edildi. 1993-2003 yılları arası başarı oranı %76 iken, 2003-2009 yılları arasında %83 ve 2009-2014 arasında ise %92'ye yükselmiştir. Genel başarı oranı % 86 olarak saptandı. Üçüncü ve 4. SE uygulamalarında başarı oranı ortalama %14'e idi. SE tedavisi uygulanan hastaların ortalama izlem süresi 22,2±17,6 (2 ay-72 ay) aydı.

Sonuç: VÜR tedavisinde SE uygulaması yüksek başarı ve düşük komplikasyon oranlarıyla etkin olarak kullanılmaktadır. Ancak ikinci SE uygulamasından sonra sebat eden VÜR'ler için üreteroneosistostomi uygulanması tercih edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: veziköüreteral reflü, subüreterik enjeksiyon, üreteroneosistostomi, üriner sistem enfeksiyonu

ABSTRACT

Objective: Subureteric agent injection is preferred increasingly in the treatment of vesico-ureteral reflux (VUR) disease. In this study, we aimed to evaluate the long term results of patients who had VUR disease treated with subureteric agent injection.

Oktay ULUSOY

Bornova Türkan Özilhan Hastanesi
Çocuk Cerrahisi Kliniği
İZMİR

We used radionuclide direct cystogram or conventional voiding cystography to control VUR presence at the postoperative 3rd month. Subureteric agent injection was repeated who had persistence VUR.

Results: A total 222 ureter of 156 patients (115 female, 41 male) who had VUR were treated. Mean age of patients were 6.4 ± 3.4 (8 month-16 years). Patients who had overactive bladder in urodynamic tests before using subureteric agent injection were treated with oxybutynin HCl. When the patients were evaluate between 1993-2003 years, 2003-2009 years and 2009-2014 years, we found the success rate increasing as 76%, 83% and 92%; respectively. The overall success rate was found 86%. At the third or fourth subureteric agent injections, the success rate decreased to 15%. Follow up time of the patients performed subureteric agent injections was 22.2 ± 17.6 (2-72) months.

Conclusion: Subureteric agent injections for VUR treatment is an effective method with high success rate and low complication rate. If VUR still exists after the second subureteric injection, ureteroneocystostomy must be preferred.

Keywords: vesicoureteral reflux, subureteric agent injections, ureteroneocystostomy, urinary tract infection

Veziköüreteral reflü (VÜR) çocuklarda en sık görülen üriner sistem anomalisidir. VÜR prevalansı çocuk yaş grubunda %1 iken, ateşli idrar yolu enfeksiyonu ile tanı alan hastalarda %40'a kadar yükselmektedir (1-4). VÜR kendiliğinden gerileyebilmekte ancak bu durum hastanın yaşına, cinsiyetine, başvuru kliniğine, yandaş hastalıklarına, reflünün derecesine ve üretero-vezikal anatomiye göre farklı sürelerde gerçekleşebilmektedir (5). Günümüzde bir yaş altında düşük dereceli reflülerin (1., 2. ve 3. derece) yanı sıra yüksek dereceli reflülerde de (4. ve 5. derece) kendiliğinden gerileme oranının yüksek olduğu bilinmektedir (6). Özellikle bir yaş altında reflünün derecesine bakılmaksızın ateşli üriner sistem enfeksiyonu olan ya da yüksek dereceli reflülerde öncelikle sürekli antibiyotik profilaksisi ile konservatif izlem önerilmektedir (6,7). Konservatif izlemede, varsa alt üriner sistem semptomları incelenerek başlangıç tedavisinin bu semptomları da içermesi önerilmektedir (7). Ancak konservatif izlem sırasında gerileme olmayan yüksek dereceli reflülerde ve böbrek fonksiyonlarında azalma saptanan ya da enfeksiyonun önlemediği düşük dereceli reflülerde cerrahi tedavi uygulanabilir (6,7).

Cerrahi tedavide endoskopik yöntemle subüreterik enjeksiyon (SE) veya açık yöntemle üreteroneosistostomi (ÜNS) uygulanmaktadır. SE, açık ameliyata göre morbiditenin düşük olması, koruyucu antibiyotik

kullanımı ile oluşabilecek yan etkilerinden koruması ve tekrar edilebilir olması ile ilk basamak tedavi olarak öne çıkmaktadır (8). Bununla birlikte SE uygulanan hastalarda uzun dönemli sonuçlar ve açık cerrahi yöntemin hangi hastalara, ne zaman uygulanacağına dair veriler sınırlıdır.

Bu çalışmada VÜR tanısı ile SE uygulanan hastaların uzun dönemli sonuçlarının sunulması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Yerel Etik Kurul'un (2656-GOA, 2016/13-43) onayı ile yapılmıştır. Anabilim Dalımızda 1993-2014 yılları arasında VÜR tanısı ile SE uygulanan 156 hastanın bilgileri hastane kayıtlarından geriye dönük olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, VÜR özellikleri, tedavi başarısı ve komplikasyonları açısından değerlendirildi. VÜR derecelendirmesi uluslararası reflü çalışma grubu kriterlerine (9) göre yapıldı ve başlangıç değerlendirmesinde konvansiyonel voiding sistoüretrogram (VCUG) kullanıldı. Böbrek fonksiyonu ve parankimal skar değerlendirilmesi Dimerkaptosüksinik asid (DMSA) sintigrafisi ile yapıldı. Antibiyotik profilaksisi ile izlem sırasında tekrarlayan ateşli idrar yolu enfeksiyonu geçiren, tedavi uyumsuzluğu nedeniyle ateşli idrar yolu enfeksiyonu engellenemeyen, renal skarı olan, DMSA sintigrafisinde %10 ve daha fazla fonksiyon kaybı olan hastalara SE tedavisi uygulandı. Alt üriner sistem

semptomları olan hastalarda davranışsal terapi, kabızlık tedavisi ve/veya antikolinergik ilaç tedavisi (oksibutin HCl) VÜR'nün cerrahi tedavisi ile birlikte uygulandı. Kliniğimiz 2000'li yılların başlarından itibaren ürodinami olanağına kavuşmuş ve sonrasında alt üriner sistem semptomları olan hastaların ayırıcı tanılarına gidilebilmiştir. Bu tarihten sonra alt üriner sistem semptomları olan ve gerekli görülen hastalarda (tekrarlayan İYE, tedaviye yanıtızlık vb) ürodinamik inceleme yapılmıştır. Ancak grup homojenitesinin sağlanabilmesi için çalışmamızda ürodinami yapılan ve yapılamayan alt üriner sistem semptomu olan hastaların tümü VÜR ve alt üriner sistem semptomları olan hastalar olarak gruplandırılmıştır. Tedavi ile alt üriner sistem semptomlarında düzelme olmasına rağmen VÜR'de gerileme olmayan hastalara SE uygulandı. Alt üriner sistem semptomlarının tedavisi ile VÜR'ü tamamen gerileyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

SE uygulamasında genel anestezi altında 8 F veya 10 F kompakt çalışma kanallı sistoskop kullanıldı. Adölesan erkek hastaların bir kısmında ise 17 F sistoskop kullanılarak SE uygulandı. Enjeksiyon 3,7 F iğne ile uygulandı. Reflü üreter orifisine saat 6 hizasında submukozal enjeksiyon yapıldı ve "bulging" oluşumu görülünce işlem sonlandırıldı. Uygulanan subüreterik enjeksiyon materyali miktarı kaydedildi.

Hastalar çalışmanın ilk yarısında postoperatif 3. ayda konvansiyonel VCUG ile değerlendirilirken son yarısında radyonüklid işeme sistografisi ile değerlendirildi. Komplikasyon gelişmeyen ve VÜR'ü sebat eden hastalarda SE uygulamasına devam edildi. Tekrarlanan SE tedavisine rağmen VÜR'ün devam etmesi, DMSA da yeni oluşan skar varlığı, böbrek fonksiyonlarında ilerleyici kayıp olması, darlık gelişmesi veya pyelonefrit atakları geçirilmesi durumunda ÜNS uygulandı.

BULGULAR

VÜR saptanan 156 hastada (115 kız, 41 erkek), 222 üreter tedavi edildi. Hastaların yaş ortalaması $6,4 \pm 3,4$ yıl (8 ay- 16 yaş) idi. Hastaların 66'sında (%42,3) bilateral VÜR saptanırken 90 hastada (%57,7) tek taraflı VÜR saptandı (Tablo I). Ek anomali 49 hastada (%31,4) saptandı (Şekil 1).

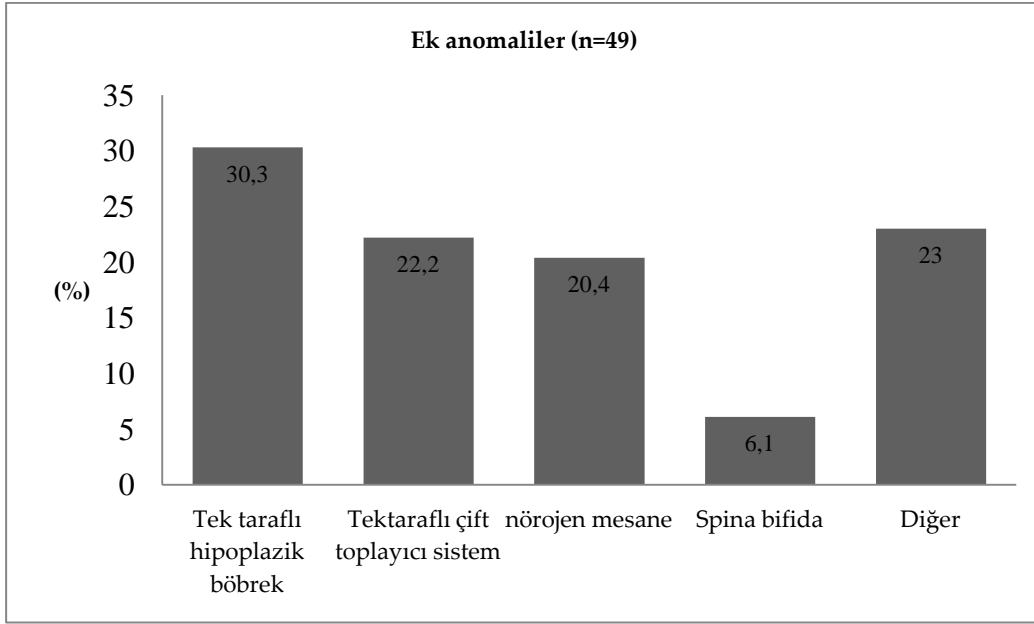
Tablo I. VÜR derecelerine göre üreterlerin dağılımı

VÜR Derecesi	Üreter sayısı (n)(%)	Sağ (n)(%)	Sol (n)(%)
1	12 (%5,4)	7 (%58)	5 (%42)
2	36 (%16,2)	23 (%63)	13 (%37)
3	117 (%52,7)	57 (%48)	60 (%52)
4	49 (%22,1)	30 (%61)	19 (%39)
5	8 (%3,3)	4 (%50)	4 (%50)
Toplam	222 (%100)	121 (%55)	101 (%45)

Alt üriner sistem semptomları (ani sıkışma, inkontinans, sık işeme, kesintili işeme, zayıf idrar akımı) nedeniyle 87 hasta tedavi edildi. Alt üriner semptomları ile tedavi edilen tüm hastalar VÜR açısından değerlendirildiğinde 87 hastanın 10'unda 1. derece, 10'unda 2. derece, 46'sında 3. derece, 7'sinde 4. derece, 14'ünde ise 5. derece VÜR saptandı. Ürodinami uygulanan hastaların 10'unda (%25) disfonksiyonel işeme, 17'sinde (%42,5) AAM ve 13'ünde ise (%32,5) hem disfonksiyonel işeme hem de AAM saptandı.

Tedavi edilen tüm hastaların 85'inde bir, 61'inde 2., 7'sinde 3. ve 3'ünde ise 4. kez SE uygulandı. SE'nin 3. ve 4. uygulamalarında başarı oranında azalma olduğu görüldü (Şekil 2). Genel başarı oranı %86 olarak saptandı. Enjeksiyonda uygulanan subüreterik enjeksiyon materyali ortalama $0,5 \pm 0,2$ ml (0,3-1,2 ml) idi. Uygulanan farklı subüreterik enjeksiyon materyalleri ve başarı oranları tabloda özetlenmiştir (Tablo II). SE uygulanan tüm hastaların VÜR derecelerine göre tedavi sonuçları şekilde gösterilmiştir (Şekil 3). Alt üriner sistem enfeksiyonu tedavi edilen hastalarda SE başarı oranı %85 olarak bulundu. Dönemsel olarak değerlendirildiğinde 1993-2003 yılları arası başarı oranı %76 iken, 2004-2009 yılları arasında %83, 2010-2014 yılları arasında ise %92 olarak saptanmıştır.

Hastalarda SE uygulamasına bağlı peroperatif komplikasyon saptanmadı. SE tedavi sonrasında 19 hastanın 28 üreterine (1. enjeksiyon sonrası 12, 2.



Şekil 1. VÜR'lu hastalarda eşlik eden ek anomaliler

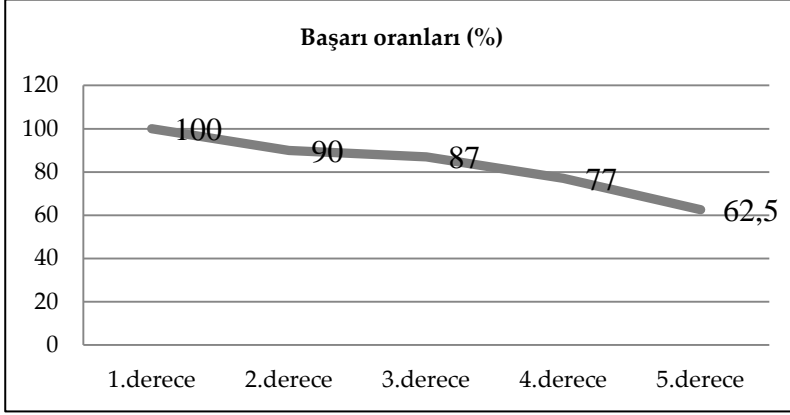
1. Enjeksiyon (n=222)	2. Enjeksiyon (n=100)	3. Enjeksiyon (n=11)	4. Enjeksiyon (n=3)
•Başarılı (n=107)	•Başarılı (n=82)	•Başarılı (n=2)	•Başarılı (n=0)
•Başarısız (n=115)*	•Başarısız (n=18)	•Başarısız (n=9)	•Başarısız (n=3)
•ÜNS (n=12)	•ÜNS (n=7)	•ÜNS (n=6)	•ÜNS (n=3)

Şekil 2: Üreter üniterlerinin enjeksiyon sayılarına göre tedavi başarıları. * Üç hasta birinci enjeksiyon sonrası takipten çıktı. ÜNS: Üreteroneostomi

Tablo II. Uygulanan materyal, hasta sayıları ve uygulanma sayısına göre başarı oranları

Materyal türü ve sayısı(n)	Enjeksiyon sayısı ve Başarı oranı (%)			
	1	2	3	4
Poliakrilat polialkol kopolimer (n=21)	67	10	-	-
Kalsiyum hidroksilapatit (n=67)	60	88	-	-
Sodyum hyaluronan/dextranomer (n=33)	77	95	-	-
Pirolitik karbon kaplı zirconium oksit (n=20)	65	75	80	-
Politetrafloroetilen (n=15)	65	76	70	65

Enjeksiyon sonrası 7, 3. enjeksiyon sonrası 6 ve 4. enjeksiyon sonrası 3 üreterde) ÜNS uygulandı. Bu hastaların 4'ünde (6 üretere) pyelonefrit ve fonksiyon kaybı nedeniyle, 2 hastada (3 üretere) DMSA'da ilerleyici fonksiyon kaybı nedeniyle, bir hastada sol üreterovezikal bileşke darlığı nedeniyle tek üretere ÜNS uygulandı. Birinci enjeksiyon sonrası üç hasta takipten çıktı. SE tedavisi uygulanan hastaların ortalama takip süresi 22,2 ± 17,6 ay (2ay-72 ay) olarak saptandı.



Şekil 3: Subüreterik enjeksiyon uygulanan üreterlerde VÜR derecelerine göre başarı oranları

TARTIŞMA

Engellenebilir böbrek hasarı açısından VÜR tedavisinde konservatif yöntemlerinin yanı sıra minimal invaziv yöntemler de açık cerrahiye alternatif olarak uygulanmaktadır (10). Hasta yaşı arttıkça doğumsal VÜR'lerin büyümeyle ters orantılı olarak azaldığının saptanması konservatif tedavi yöntemleri öncelikli tercih olmasına neden olmuştur (6,7,11). Profilaktik antibiyotik kullanımıyla izlem, varsa alt üriner sistem semptomlarının tedavisi ilk seçenek olarak uygulanmakta, yeterli sonuç alınamayan olgularda SE veya ÜNS tedavisi uygulanabilmektedir (6,12).

SE tedavisi biyo-uyumlu maddelerin elde edilmesi ile 1984 yılında Puri ve O'Donnel tarafından popülerize edilmiştir (13). Tekniğin kolay uygulanabilir olması, hastanede kalış süresinin kısa ve morbiditenin düşük olması ile klinik uygulama zaman içinde yaygınlaşmıştır (14). SE tedavisinin mevcut avantajları nedeniyle uzun dönem antibiyotik tedavisine ve açık cerrahiye bir alternatif haline gelmiştir (15). Son zamanlarda nöropatik mesaneye VÜR'un eşlik ettiği hastalarda ve açık ameliyat sonrası tekrarlayan VÜR'un tedavisinde de kullanılmaktadır (16).

VÜR'un endoskopik tedavisinde ilk uygulanan materyal politetrafloroetilendir (PTFE) (9). Ancak

materyalin partiküllerinin boyutunun küçük olması nedeni ile karaciğer, beyin gibi uzak organlara göçünün görülmesi ve granülom oluşumuna yol açmasından dolayı kullanımı terkedilmiştir (17). Serimizde PTFE %70 başarı ile ilk 15 hastada kullanılmış olup literatürde dezavantajlarının bildirilmesinden sonra kullanımından vazgeçilmiştir. Takip eden dönemlerde kullanılan "poliakrilat polialkol - kopolimer" ve "sodyum hyaluronan / dextranomer" de benzer başarı oranlarına sahiptir. Serimizde kullanılan materyalden bağımsız olarak genel olarak %86 başarı oranı sağlanmıştır. 1993-2003 yılları arası başarı oranı %76 iken bu oran son dönemde %92'ye çıkmıştır. Dönemsel olarak başarı oranlarının yükselmesinde SE uygulamasındaki artan deneyimin yanı sıra, 2000'li yılların başlarından itibaren alt üriner sistem semptomları olan komplike hastalarda ürodinamik incelemeler ile ayırıcı tanı yapılmasının da önemli katkısı olduğunu düşündürmektedir.

SE uygulaması sonrası VÜR'ün devam etmesi halinde tekrarlayan uygulamalar bildirilmektedir (18-20). Elder ve ark. meta-analizinde tekrarlayan SE'larda genel başarı oranı %85 saptanmıştır. Bununla birlikte 2. enjeksiyon sonrası başarı %68 iken 3. enjeksiyon sonrası başarı %34 e düşmektedir (21). Serimizde 3. ve 4. SE sonrası başarı oranlarımızdaki (sırasıyla %22,2 ve %0) belirgin azalma saptandı. Bununla birlikte 3. veya 4. SE'ye yanıtız

reflülerin % 83 ü yüksek dereceli reflü iken % 17 si düşük dereceli reflüydü. Bu nedenle 2. enjeksiyon sonrası reflüsü devam eden ve özellikle yüksek derece reflülerde ÜNS yöntemi öncelikli tedavi yöntemi olarak değerlendirilmelidir.

Subüreterik enjeksiyon materyali ya da bölgede oluşan inflamasyon ile oluşan fibrozis nedeniyle üretero-vezikal darlık gelişebilir (22). Şencan ve ark. çalışmasında enjeksiyon materyalinin doğru plana yapılmaması ya da enjeksiyon materyalinin çevre dokuya dağılması nedeniyle üretero-vezikal bölgede fibrozis gelişebileceği bildirilmiştir (12). Fibrozis açık cerrahi sırasında teknik zorluğa neden olsa da darlık gelişen olgularda ÜNS başarı oranı oldukça yüksektir. Chertin ve ark. yaptığı bir çalışmada başarısız SE sonrası ÜNS başarı oranı %100 iken (23), Moreira-Pinto ve ark. çalışmasında başarı oranının %98.1 bulunmuştur (24). Literatürdeki geniş serilerde SE sonrası üretero-vezikal bölgede darlık gelişme oranı %0,1-0,7 arasında değişmektedir (25,26). Serimizde SE tedavisi sonrası 1 (%0,6) hastada üretero-vezikal darlık gelişmiş ve bu olgu ÜNS uygulanarak başarıyla tedavi edilmiştir.

VÜR'e alt üriner sistem semptomları eşlik edebilmektedir. Alt üriner sistem semptomlarının tedavi edilmesi VÜR'ün kendiliğinden gerileme oranını ve SE tedavisinin başarısını arttırmaktadır (27-30). Serimizde alt üriner sistem semptomları olan hastalarda tedavi sonrası düzelmeyen VÜR nedeniyle SE uygulanan hastalarda tedavi %85 başarı oranıyla tedavi edilmeyen gruba göre daha yüksektir.

VÜR minimal invaziv tedavi yöntemleri kullanılarak yüksek başarı oranlarıyla tedavi edilebilmektedir. Artan deneyim ve enjeksiyon materyallerindeki gelişmeler tedavi başarısı üzerine etkili olmaktadır. Ancak hangi materyalin tedavide daha başarılı olduğu veya daha az komplikasyona yol açtığı konusunda ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bununla birlikte SE ile VÜR tedavisi öncesi alt üriner sistem semptomlarının tedavisi başarı oranını arttırmaktadır. Tekrarlayan SE uygulaması sonrası tedaviye yanıtız VÜR'lerde 3. ve 4. uygulamalar yerine ÜNS tedavisi öncelikli tercih olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Sargent MA. What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? *Pediatr Radiol* 2000;30:587-93.
2. Skoog SJ, Peters CA, Arant BS JR, et al. Pediatric vesicoureteral reflux guidelines panel summary report: Clinical practice guidelines before screening siblings of children with vesicoureteral reflux and neonates/infants with prenatal hydronephrosis. *J Urol* 2012;184:1145-51.
3. Greenbaum LA, Mesrobian HG. Vesicoureteral reflux. *Pediatr Clin North Am.* 2006;53:413-27.
4. Peters CA, Skoog SJ, Arant BS JR, et al. Summary of the AUA guideline on management of vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 2010;184:1134.
5. Estrada CR Jr, Passerotti CC, Graham DA, et al. Nomograms for predicting annual resolution rate of primary vesicoureteral reflux: results from 2462 children. *J Urol* 2009;182:1535-41.
6. Tekgül S, Riedmiller H, Hoebeke P, et al. EAU Guidelines on vesicoureteral reflux in children. *European Urology* 2012;62:534-42.
7. Sunaryo PL, Cambareri GM, Winston DG, et al. Vesico-ureteric reflux (VUR) management and screening patterns: are paediatric urologists following the 2010 American Urological Association (AUA) guidelines? *BJU Int* 2014;114:761-9.
8. Nelson CP, Copp HL, Lai J, et al. Is a availability of endoscopic changing initial management of vesicoureteral reflux? *J urol* 2009;182:1152-7.
9. Cihertin B, Kocherov S. Longterm results of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with different tissue – augmenting substances. *J Pediatr Urol* 2010;6:251-6.
10. Copp HL, Nelson CP, Shortliffe LD et al. Compliance with antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux: Results from a national pharmacy claims database. *J. Urol* 2010;183:1994-9.
11. Coleman R. Early management and long-term outcomes in primary vesico-ureteric reflux. *BJU Int* 2011;108:3-8.

12. Şencan A, Yıldırım H, Kerametlin UO et al. Open ureteroneocystostomy after fail edendoscopic injection with three different bulking agents for the treatment of vesicoureteral reflux. *J Pediatr Surg* 2014;49:1652-5.
13. Puri P, O'donnell B. Correction of experimentally produced vesicoureteral reflux in piglet by intravesical injection of Teflon. *BR Med J* 1984;289:5.
14. Menezes MN, Puri P. The role of endoscopic treatment in the management of grade V primary vesicoureteral reflux. *Eur Urol* 2007;52:1505-9.
15. Puri P, Kutasy B, Colhoun H, et al. Single center experience with endoscopic subureteral dextranomer/Hyaluronic acid injection as first line treatment in 1551 children with intermediate and high grade vesicoureteral reflux. *J Urol* 2012;188:1485-9.
16. Matouschek E. Die behand lung des vesikorenenal refluxes durch transurethrale inspritzung von teflonpaste. *Urologe* 1981;20:263-4
17. Kershen RT, Atala A. New advances in injectible therapies for the treatment of incontinence and vesicoureteral reflux. *Urol clin North Am* 1999;26:81-94.
18. Caldamone AA, Diamond DA Long term results of the endoscopic correction of vesicoureteral reflux in children using autologous chondrocytes. *J Urol* 2002;165: 2224- 7.
19. Al- Hunayan AA, Kehinde EO, Elsalam MA,et al. Outcome of endoscopic treatment for vesicoureteral reflux in children using polydimethylsiloxane. *J Urol* 2002;168: 2181-3.
20. Oswald J, Riccabona M, Lusuardi L, et al. Prospective comprasion and 1-year follow-up of a single endoscopic subureteral polydimethylsiloxane versus dextranomer/hyaluronic acid copolymer injection for treatment of vesicoureteral reflux in children. *Urology* 2002;60:894-7.
21. Elder JS, Diaz M, Caldamone AA et al. Endoscopic therapy for vesicoureteral reflux: a meta-analysis, I: Reflux resolution and urinary tract infection. *J Urol.* 2006;175:716-22.
22. Seunsoo Lee, Seung Chan Jeong, Jae Min Chung, Sang Don Lee. Secondary surgery for vesicoureteral reflux after failed endoscopic injection: Comparison to primary surgery. *Investing Cln Urol.* 2016;57:58-62.
23. Chertin B, Prosolovich K, Aharon S, Nativ O, Halachmi S. Surgical reimplantation for the correction of vesicoureteral reflux following failed endoscopic injection. *Adv Urol* 2011;2011: 352716.
24. Moreira-Pinto J, Osorio A, Pereira J, Sousa C, de Castro JL, Reis A. Ureteroneocystostomy after failed dextranomer/hyaluronic acid copolymer injection for vesicoureteral reflux treatment. *J Pediatr Urol* 2013;9:665-9.
25. Lackgren G, Wahlin N, Sköldenberg E, et al. Long-term follow up children treated dextranomer/hyaluronic acid copolymer for vesicoureteral reflux. *J. Urol* 2001;166:1887-92.
26. Vandersteen DR, Routh JC, Kirsch AJ, et al. Postoperative ureteral obstruction after subureteral injection of dextranomer/hyaluronic acid copolymer *J. Urol* 2006;176:1593-5.
27. Koff SA, Wagner TT, Jayanthi VR. The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children. *J Urol* 1998;160:1019-22.
28. Snodgrass W. The impact of treated dysfunctional voiding on the nonsurgical management of vesicoureteral reflux. *J Urol* 1998;160:1823-5.
29. Capozza N, Patricolo M, Lais A, et al. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: twelfe years experience. *Urol Int* 2001;67:228-31.
30. Lavelle MT, Conlin MJ, Skoog SJ. Subureteric injection of Deflux for correction of reflux analysis of factors predicting success. *Urology* 2005;65;564-7.

Bir üniversite hastanesinde çalışan hemşirelerin klinik araştırmalar hakkındaki bilgi düzeylerinin değerlendirilmesi

EVALUATION OF CLINICAL RESEARCH KNOWLEDGE AMONG NURSES IN A UNIVERSITY HOSPITAL

Hacer BULUT AKSOY¹, Mualla Aylin ARICI², Reyhan UÇKU³, Ayşe GELAL²

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, "Klinik İlaç Araştırmaları Yüksek Lisans Programı" İzmir, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Hemşirelerin klinik araştırmalar ile ilgili bilgi düzeylerinin klinik araştırmalar ile ilgili eğitim alma ve klinik araştırmalarda görev alma durumlarına göre incelenmesidir.

Gereç ve yöntem: Tanımlayıcı tipteki bu araştırmanın örneklemini, Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nde çalışan 306 hemşire oluşturmuş, 291'i araştırmaya katılmayı kabul etmiştir. Veriler, Ağustos 2015 tarihinde, anket formu aracılığı ile toplanmıştır. Veriler değerlendirilirken hemşireler; klinik araştırma eğitimi alarak klinik araştırmada görev alanlar-grup1, eğitim almadan klinik araştırmada görev alanlar ve eğitimi olmayanlar-grup2, klinik araştırmada görev almayanlar ve eğitim almayanlar-grup3 olmak üzere üç alt gruba ayrılmış ve her grup için tanımlayıcı istatistiksel analizler yapılmıştır.

Bulgular: 291 hemşirenin %8,6'sının klinik araştırmalarda daha önce görev aldıkları, ancak sadece %3,8 hemşirenin klinik araştırmalar ile ilgili eğitim aldıkları belirlenmiştir. Ancak, aldıkları eğitimin standart olmadığı saptanmıştır. Anketteki bilgi düzeyini sorgulayan ifadelerin çoğunun bilinme oranı, klinik araştırma eğitimi alan grupta diğer iki gruba göre %20-45 daha fazla bulunmuştur. Tüm gruplardaki en düşük doğru yanıtlama oranı, incinebilir gruplarda çalışma yapılabileceğini belirten ifadeye aittir. İyi Klinik Uygulamaları ve Helsinki Bildirgesi'ne dair bilgiyi sorgulayan ifadelerin doğru yanıtlanma oranı, eğitime sahip hemşirelerde %81,8 iken diğer hemşire gruplarında %50 ve altındadır. Eğitim almış hemşirelerin klinik araştırma tasarımına ilişkin ifadeleri doğru yanıtlama oranı %63'ün üzerinde, diğer iki grupta bulunan hemşirelerde ise bu oran %37'nin altında kalmıştır.

Sonuç: Klinik araştırma eğitiminin hemşirelerin klinik araştırmalar ile ilgili bilgi düzeyini artırdığı görülmüştür. Klinik araştırmaların yürütülmesi ve etik yönü ile ilgili olarak temel eğitim programlarının açılması ve hemşirelerin bu programlara katılımlarının teşvik edilmesi, ülkemizde yürütülen nitelikli klinik araştırmaların sayısının artmasında rol oynayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Klinik araştırma, hemşirelerin bilgi düzeyi, klinik araştırma hemşireliği

ABSTRACT

Objective: To evaluate nurses' knowledge about clinical research and its relation to relevant training and experience.

Ayşe GELAL
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji AD
İZMİR

Material and method: The sample of this descriptive study was formed of 306 nurses at Dokuz Eylül University Hospital and 291 of them accepted to participate. Data was collected in August-2015 via a survey. The sample was divided into three subgroups: Group1-nurses with relevant training and experience, Group2-nurses with relevant experience but no training, Group3-nurses who do not have both. A descriptive analysis was performed for each group.

Results: 8.6% of the 291 nurses had been involved in clinical research and only 3.8% of the nurses had relevant training. However, none of them had received any standardised training. The correct answer rates for most of the statements regarding nurses' knowledge were 20-45% more for who had training compared to the others. The lowest correct answer rate among all groups was in response to a statement regarding the participation of vulnerable populations in clinical research. The correct answer rates for the statements regarding Good Clinical Practice and the Declaration of Helsinki were 81.8% for who have training and 50% or less for the others. While correct answer rates of nurses who had training, for the statements regarding clinical research design were more than 63%, these rates for nurses in the other two groups were below 37%.

Conclusion: Clinical research training increases nurses' clinical research knowledge. Designing and providing basic training programmes regarding clinical researches and their ethical relevance as well as encouraging the nurses to participate in those training programmes will have a significant role in increasing the quantity of the high-quality clinical researches in Turkey.

Keywords: Clinical research, nurses' knowledge level, clinical research nursing

Bir veya birden fazla araştırma ürününün klinik, farmakolojik veya diğer farmakodinamik etkilerini ortaya çıkarmak ya da doğrulamak; advers olay veya reaksiyonlarını tanımlamak; emilim, dağılım, metabolizma ve atılımını tespit etmek; güvenliliğini ve etkililiğini araştırmak amacıyla insanlar üzerinde yürütülen çalışmalar *klinik araştırma* olarak tanımlanmıştır (1). Büyük bir titizlikle planlanmış, etik ve yasal düzenlemelere uygun olarak yürütülen klinik araştırmalar sağlık hizmetlerinin geliştirilmesinde ve hasta bakım kalitesinin artırılmasında önemli rol oynamaktadır (2-4).

Klinik araştırmalar uzun bir süreç, bilgi birikimi ve deneyim gerektiren araştırmalar olmalarının yanı sıra birçok disiplin alanından bireylerin, kurum veya kuruluşların birlikte ve uyum içinde çalışmasını gerekli kılmaktadır (4-6). Klinik araştırmaların başarısı, sağlıklı bir şekilde yürütülmesi; ekip üyelerinin eğitim düzeylerine ve etkin bir ekip çalışmasına bağlıdır. Bu multidisipliner ekibin bir üyesi olan hemşireler klinik araştırma içerisinde araştırmacının planlanmasından yürütülmesine, sonuçlanmasından raporlanmasına kadar birçok alanda giderek artan rol ve

sorumluluklar üstlenebilmektedir (7-16). Klinik araştırmalarda, konusunda uzmanlaşan klinik araştırma hemşireleri görev alabildiği gibi diğer birimlerde çalışan hemşireler de (servis hemşireleri, vb.) görev alabilmektedir (17-21).

Hastaların klinik araştırmaya katılım oranları, hastaların bilgilendirilmeleri, hastaların hak ve iyilik durumunun korunması, hasta bakım kalitesinin iyileştirilmesi, klinik araştırma ekibi ile işbirliği, halkın klinik araştırmalar hakkındaki farkındalığı ve araştırma verilerinin güvenilirliği hemşirelerin klinik araştırmalar hakkındaki bilgi düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (2,9,10,15,20,22-25). Kısaca, hasta ile iletişimin ilk basamağında yer alan hemşirelerin klinik araştırmalar ile ilgili farkındalık ve bilgi düzeyleri, klinik araştırmaların kalite standardının artmasında önemli rol oynamaktadır.

Bu araştırmada; Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi örneği ile hemşirelerin klinik araştırmalar ile ilgili bilgi düzeylerinin klinik araştırmalar ile ilgili eğitim alma ve klinik

araştırmalarda görev alma durumlarına göre incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Tanımlayıcı nitelikteki bu araştırma, 1-31 Ağustos 2015 tarihleri arasında 291 hemşire ile yapılmıştır. Araştırmanın evrenini, Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nde dahili (413) ve cerrahi (338) birimlerde çalışan toplam 751 hemşire oluşturmuştur. Bilinmeyen prevalans % 50 kabul edilerek bundan % 5 sapma ile % 95 güven aralığı düzeyinde örneklem büyüklüğü, en az 255 hemşire olarak hesaplanmıştır. Kayıp riski de göz önüne (%20) alınarak bu sayı 306 olarak planlanmıştır. Görüşülen 306 hemşirenin 15'i (%5) çalışmaya katılmayı reddetmiştir.

Örneklem seçiminde 1. tabakalama işlemi ile dahili (168 hemşire) ve cerrahi (138) birimlerden ankete katılacak hemşire sayısı belirlenmiş, ardından 2. tabakalama işlemi ile de bu birimler içindeki servislerden katılacak hemşire sayısı saptanmıştır.

Veriler araştırmacılar tarafından hazırlanan anket formu ile toplanmıştır. Anket formunun hazırlanmasında benzer konuda yapılmış çalışmalardan yararlanılmış, uzmanlardan danışmanlık alınmıştır (15,25,26). Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nde çalışan 10 hemşire üzerinde anketin ön uygulaması yapılmış, açık ve anlaşılır olmayan sorular düzeltilerek anket formuna son hali verilmiştir. Ön çalışmaya katılmış olmak araştırmadan dışlanma kriterini oluşturmuştur.

Anket formu hemşirelerin klinik araştırmalar ile ilgili bilgi, görüş ve tutumlarını değerlendirmek amacıyla hazırlanan, 48 soru ve ifadenin yer aldığı bir formdur. Bu çalışmada anketin klinik araştırma ile ilgili genel bilgi düzeyini değerlendirmek amacıyla hazırlanmış 19 ifadeden oluşan bölümü, hemşirelerin klinik araştırma eğitimi alma ve klinik araştırmada görev alma durumlarına göre analiz edilmiştir: 1. Grup: Klinik araştırma eğitimi alarak klinik araştırmada görev alan hemşirelerin yanıtları; 2. Grup: Klinik

araştırma eğitimi almadan klinik araştırmada görev alan hemşirelerin yanıtları; 3. Grup: Klinik araştırma eğitimi olmayan ve klinik araştırmada görev almamış olan hemşirelerin yanıtları.

Anket formundaki 19 ifadenin yedisi (1-7) klinik araştırmanın tanımı ve etik yönü ile ilgili düzenlemeler; dokuzu (8-16) gönüllü kavramı ve gönüllülerin klinik araştırmalarda korunması; üçü (17-19) klinik araştırma tasarımı konularında olmak üzere klinik araştırma ile ilgili genel bilgi düzeyinin değerlendirilmesi amacıyla hazırlanmıştır. Bu ifadeler için doğru, yanlış ve fikrim yok seçenekleri sunulmuş, katılımcıların bu seçeneklere göre anket formunu doldurması beklenmiş ve üç grubun doğru bilme oranları ayrı ayrı verilmiştir.

Anket için, araştırmacı tarafından her birime, iki vardiyada olmak üzere en az 3 defa gidilmiştir. Toplanan veriler, IBM SPSS-20 yazılımı kullanılarak kaydedilmiş ve analizleri gerçekleştirilmiştir. Veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar kullanılmıştır.

Araştırmaya T.C. Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Başhekimliği'nden ve Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (tarihi: 30.07.2015 ve 2015/18-43 karar numarası ile) izin alındıktan sonra başlanılmış, Helsinki Bildirgesi ilkeleri çerçevesinde yapılmıştır.

BULGULAR

Anketi yanıtlayan hemşirelerin (291) tanımlayıcı özellikleri Tablo I ve Şekil 1'de sunulmuştur.

"Klinik araştırmalar hakkında herhangi bir eğitim aldınız mı?" sorusuna "evet" yanıtı veren 11 (% 3,8) hemşireden 6 (% 2,1)'si 1 gün, 1 (%0,3)'i 2 gün, 2 (% 0,7)'si 3 gün, 1 (% 0,3)'i 4 gün ve diğer 1 (% 0,3) hemşire ise 5 gün eğitim aldıklarını belirtmiştir. Bu 11 hemşirenin 9'u klinik araştırmalar ile ilgili eğitimi bir ilaç firmasından ve diğer 2'si ise Dokuz Eylül Üniversitesi'nden aldıklarını ifade etmiştir.

Tablo I. Hemşirelerin klinik araştırmalar ile ilgili eğitim ve görev alma durumlarına göre tanımlayıcı özellikleri

Tanımlayıcı Özellikleri	1. Grup (n=11)	2. Grup (n=14)	3. Grup (n=266)
	% (Sayı)	% (Sayı)	% (Sayı)
Yaş *			
<35 yaş	18,2 (2)	14,3 (2)	54,2 (142)
35 yaş ve üzeri	81,8 (9)	85,7 (12)	45,8 (120)
Cinsiyet			
Erkek	0,0 (0)	0,0 (0)	2,3 (6)
Kadın	100,0 (11)	100,0 (14)	97,7 (206)
Medeni Durum			
Evli	63,6 (7)	85,7 (12)	65,0 (173)
Bekâr	36,4 (4)	14,3 (2)	35,0 (93)
Çalıştığı Bölüm			
Dahili	45,5 (5)	78,6 (11)	53,4 (142)
Cerrahi	54,5 (6)	21,4 (3)	46,6 (124)
Öğrenim Düzeyi			
Sağlık meslek lisesi ve Ön lisans	9,1 (1)	7,1 (1)	9,0 (24)
Lisans	81,8 (9)	78,6 (11)	81,6 (217)
Yüksek Lisans ve Doktora	9,1 (1)	14,3 (2)	9,4 (25)
Hemşirelik Deneyimi**			
0-9 yıl	18,2 (2)	15,4 (2)	48,7 (129)
10-19 yıl	45,5 (5)	46,2 (6)	35,5 (94)
20-33 yıl	36,4 (4)	38,4 (5)	15,8 (42)
Yabancı Dil			
İngilizce bilenler	90,9 (10)	71,4 (10)	86,5 (230)
İngilizce bilmeyenler	9,1 (1)	28,6 (4)	13,5 (36)

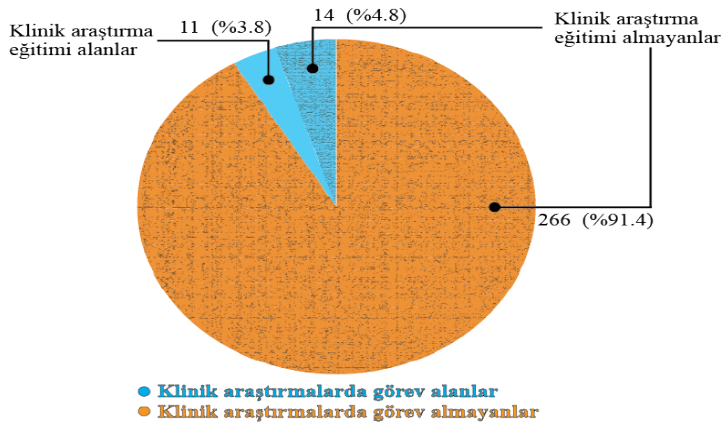
1. **Grup:** Klinik araştırma eğitimi olan ve klinik araştırmada görev alan hemşireler,

2. **Grup:** Klinik araştırma eğitimi olmadan klinik araştırmada görev alan hemşireler,

3. **Grup:** Klinik araştırma eğitimi olmayan ve klinik araştırmada görev almayan hemşireler

* 3. gruptan 4 hemşire yaşını belirtmemiştir.

**2. ve 3. gruptan 1 hemşire çalıştığı toplam süreyi belirtmemiştir.

**Şekil 1.** Hemşirelerin klinik araştırmalarda görev alma durumlarına göre dağılımları

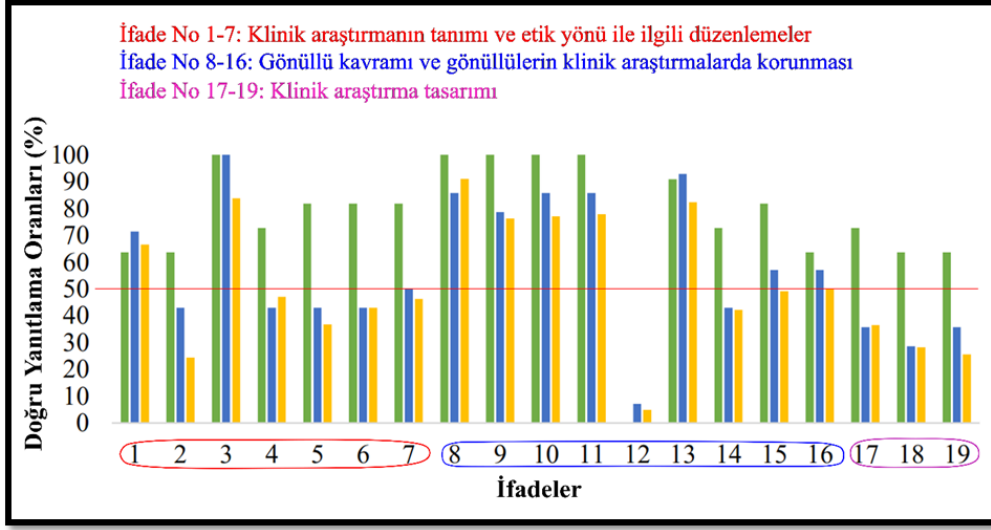
Tablo II. Hemşirelerin klinik araştırmalar ile ilgili eğitim ve görev alma durumlarına göre klinik araştırmalar ile ilgili bilgi düzeyini değerlendirmek amacıyla sunulan 19 ifadeyi doğru bilme oranları

İFADELER	DOğRU BİLME ORANI (%)		
	1. Grup (n=11)	2. Grup (n=14)	3. Grup (n=266)
1. Klinik araştırma, araştırma ilacının veya tıbbi cihazın klinik, farmakolojik veya diğer etkilerini ortaya çıkarmak için insanlar üzerinde yürütölen araştırmalardır.	63,6	71,4	66,5
2. Yeni bir ilacın veya tıbbi cihazın insanların kullanımına sunulabilmesinden önce insanlar üzerinde denenmesi zorunludur.	63,6	42,9	24,4
3. Klinik araştırmalar etik kurul izni olmadan başlatılamaz.	100,0	100,0	83,8
4. Klinik araştırmalar Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu onayı olmadan başlatılamaz.	72,7	42,9	47,0
5. Klinik araştırmalar, temeli Helsinki Bildirgesi'nin güncel şeklinde belirtilen esaslara dayanan İyi Klinik Uygulamalarına (İKU), ilgili mevzuata ve etik ilkelere uygun şekilde gerçekteştirilmelidir.	81,8	42,9	36,8
6. İKU, insanlar üzerinde yapılacak olan klinik araştırmaların tasarımı, yürütölməsi, kaydedilmesi ve raporlanmasına ilişkin etik ve bilimsel bir kalite standardıdır.	81,8	42,9	42,9
7. İKU, araştırmaya katılan gönüllölerin hakları, sağlığı ve mahremiyetlerinin korunduğuna ve araştırmadan elde edilen verilerin güvenilir olduğuna dair topluma güvence verir.	81,8	50,0	46,2
8. Bizzat kendisinin veya kanuni temsilcisinin yazılı oluru alınmak suretiyle klinik araştırmaya katılan hasta veya sağlıklı kişilere gönüllö denir.	100,0	85,7	91,0
9. Klinik araştırmaya katılmayı düşünen gönüllölere araştırma hakkında ayrıntılı ve anlaşılır bilgiler verilerek alınan rızayı yazılı şekilde ispatlayan belgeye Bilgilendirilmiş Gönüllö Olur Formu (BGOF) denir.	100,0	78,6	76,3
10. BGOF, gönüllö tarafından klinik araştırmaya başlanmadan önce imzalanmış olmalıdır.	100,0	85,7	77,1
11. Klinik araştırmalarda gönüllölerin güvenliği ön plandadır.	100,0	85,7	77,8
12. Çocuklar, gebe ve lohusalar, bilinci kapalı hastalar ve kısıtlılar ile klinik araştırma yapılması Ulusal mevzuata göre kesinlikle yasaktır.	0,0	7,1	4,9
13. Klinik araştırmalarda gönüllöye ait kişisel ve tıbbi bilgiler gizli tutulur.	90,9	92,9	82,3
14. Gönüllölere, klinik araştırmaya katılmalarını teşvik etmek için yüksek ödemeler yapılamaz.	72,7	42,9	42,1
15. Klinik araştırmaya katılan gönüllölüler, gerçeğe göstermeksizin istedikleri zaman araştırmadan ayrılabilirler.	81,8	57,1	49,2
16. Klinik araştırma sırasında ortaya çıkan istenmeyen etkilerin (advers etkilerin) tedavi giderleri destekleyici tarafından karşılanır.	63,6	57,1	50,0
17. Klinik araştırmalarda plasebo kullanılabilir.	72,7	35,7	36,5
18. Klinik araştırmalarda yanlılığı/taşaf tutmayı önlemek için körlük (tek kör, çift kör) uygulanır. Tek kör, hekimin; çift kör hem hekimin hem de gönüllölünün uygulanan tedaviyi bilmemesidir.	63,6	28,6	28,2
19. Klinik araştırmalarda yanlılığı/taşaf tutmayı önlemek için randomizasyon uygulanır. Randomizasyon, gönüllölünün tedavisinin şansa bağlı sečilmesidir.	63,6	35,7	25,6

1. Grup: Klinik araştırma eğitimi olan ve klinik araştırmada görev alan hemşireler,

2. Grup: Klinik araştırma eğitimi olmadan klinik araştırmada görev alan hemşireler,

3. Grup: Klinik araştırma eğitimi olmayan ve klinik araştırmada görev almayan hemşireler



Şekil 2. Hemşirelerin klinik araştırmalar ile ilgili bilgi düzeylerini sorgulayan ifadeleri doğru bilme oranları

- 1. Grup: Klinik araştırma eğitimi olan ve klinik araştırmada görev alan hemşireler (n=11),
- 2. Grup: Klinik araştırma eğitimi olmadan klinik araştırmada görev alan hemşireler, (n=14),
- 3. Grup: Klinik araştırma eğitimi olmayan ve klinik araştırmada görev almayan hemşireler (n=266)

Klinik araştırmada çeşitli görevlerde çalışan 25 (%8,6) hemşire klinik araştırmanın yürütülmesindeki görevlerini şöyle tanımlamıştır: hastadan kan, idrar, vb. biyolojik örnek alımı (18 hemşire; %6,2), hastanın vital bulgularının takibi (20 hemşire; %6,9), hastaya araştırma ürünü (ilaç, tıbbi cihaz gibi) uygulanması (16 hemşire; %5,5), hastada ağrı takibi hemşire; %0,3) ve klinik araştırmanın koordinasyonu (1 hemşire; %0,3). Hemşirelerin klinik araştırmalar ile ilgili bilgi düzeylerini değerlendirmek için ankette yer alan ifadeler ve hemşirelerin eğitim alma ve klinik araştırmada görev alma durumuna göre doğru bilinme oranları Tablo II ve Şekil 2’de sunulmuştur.

TARTIŞMA

Klinik araştırmalar sağlık hizmetlerinin kalitesinin geliştirilmesinde önemli bir yere sahiptir. Multidisipliner ekip yaklaşımı gerektiren klinik araştırmalarda hemşirelerin yer alması olumlu yönde birçok katkı sağlamaktadır (2,9,10,19,22,27-29).

Ülkemizde klinik araştırma hemşiresi yok denecek kadar az olduğu için klinik araştırmaların yürütüldüğü kurumlarda servis hemşireleri de klinik araştırmalarda görev alabilmektedir. Bu nedenle hemşirelerin klinik araştırmalar

ile ilgili bilgi düzeylerini klinik araştırmalar ile ilgili eğitim alma ve klinik araştırmalarda görev alma durumlarına göre incelediğimiz bu çalışma, klinik araştırmaların yürütüldüğü bir üniversite hastanesinde görev yapan servis hemşireleri arasında gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya katılan 291 hemşireden sadece 25’i (% 8,6) klinik araştırmalarda çeşitli görevlerde yer almıştır. Bu hemşirelerin yaşlarının ve mesleki deneyimlerinin klinik araştırmalara katılmayan gruba göre daha yüksek olması, mesleki tecrübesi daha fazla olan hemşirelerin klinik araştırmalara ilgilerinin daha fazla olduğunu düşündürülebilir. Literatürde Burnett ve ark. (15) ileri yaştaki hemşirelerin ve klinik araştırma hemşiresi olanların klinik araştırmalara karşı daha pozitif tutum içerisinde olduklarını saptamışlardır. Hemşireler arasında klinik araştırmalara katılımın bu kadar düşük olmasının nedenleri arasında, hemşirelerin klinik araştırmalara ilişkin bilgilerinin az olması, temel araştırma becerilerinin yetersiz olması, yoğun iş yükleri ve yönetici desteğinin eksik olması sayılabilir (17,23,29-31). Ancak burada en önemli faktör sağlık otoritesinin klinik araştırmalar konusundaki stratejik faaliyetleridir. Mart 2015 tarihiyle, *ClinicalTrials.gov* adresine kayıtlı, halen hasta alımı süren

42.060 klinik araştırmanın sadece 428'inin ülkemizde yürütülmesi ve ülkelerin toplam klinik araştırmalar sıralamasında 2015 Şubat itibarı ile Türkiye'nin 31. sırada yer alması klinik araştırmalar ile ilgili stratejilerin henüz yeterli olduğunu düşündürmemektedir (32,33).

Klinik araştırmalarda görev alan bu 25 hemşirenin sadece 11'inin klinik araştırmalar ile ilgili eğitim aldığı, bu eğitimin standart bir eğitim olmadığı, 14 hemşirenin de eğitim almadan klinik araştırmalarda görev aldığı bulunmuştur. Klinik araştırmalarda hasta bakımı rutin hasta bakımından farklıdır (34). Bu nedenle klinik araştırmaların iyi klinik uygulamaları temel eğitimi olan sağlık personeli tarafından yürütülmesi gerekir (34). Çalışmamızın bu bilgi ile örtüşmeyen sonucu, ülkemizde yardımcı sağlık personelinin sorumlu araştırmacının gözetimi altında çalışmasına ve eğitim zorunluluğunun henüz yönetmelik ile belirlenmemiş olmasına bağlanabilir (1,6).

Yapılan birçok çalışmada hemşirelerin klinik araştırmalar ile ilgili eğitim ihtiyaçlarına vurgu yapılmaktadır (23-25,30,31). Ooi ve ark. (35) eğitim ve öğretimin personelin klinik araştırmaya katılımını motive etmek için hayati bir öneme sahip olduğunu bildirmiştir. Dhodi ve ark. (26) klinik araştırmanın kalite ve güvenliğini sağlamak için sağlık çalışanlarının yeterli bir eğitim ile birlikte klinik araştırmalar ile ilgili güncel bilgi ve beceri ile donatılmış olmalarının gerekliliğine vurgu yapmıştır. Yanagawa ve ark. (25) çalışmalarında bizim sonucumuza benzer olarak, çalışmaya katılan hemşirelerin % 10'dan daha azının klinik araştırma ile ilgili eğitimi olduğunu bulmuş ve hemşirenin klinik araştırma ile ilgili daha fazla bilgi sahibi olması gerektiğini belirtmişlerdir.

Eğitim hemşirelerin klinik araştırmalar ile ilgili bilgi düzeyini artırmıştır. Bilgi düzeyini sorgulayan 19 ifadenin çoğunun bilinme oranı klinik araştırma eğitimi alan grupta diğer iki gruba göre % 20-45 daha fazladır. Eğitimi olmadan klinik araştırmaya katılan hemşirelerin doğru bilme oranı sadece iki ifade için eğitimi olmayan ve klinik araştırmaya katılmayan gruptan % 16-18 daha fazla iken, diğer ifadelerde fark %10'un altında kalmıştır. Bu sonuçlar, klinik araştırmada görev almanın yani tecrübenin tek başına yeterli olmadığını, temel bilgilerin edinilmesi için klinik araştırma eğitiminin olması gerektiğini göstermektedir.

İnsanlar üzerinde yapılacak olan klinik araştırmaların tasarımı, yürütülmesi, kaydedilmesi ve raporlanmasına ilişkin etik ve bilimsel bir kalite standardı olan İKU ve Helsinki Bildirgesi'ne dair bilgiyi sorgulayan ifadelerin diğer hemşireler tarafından doğru yanıtlanma oranı %50 ve altında iken; klinik araştırma eğitimine sahip hemşirelerin bu ifadeleri doğru yanıtlanma oranı %82'dir. Bu bulgular klinik araştırma eğitimi almamış hemşirelerin klinik araştırmada görev almış olsalar dahi; İKU, Helsinki Bildirgesi ve klinik araştırmalar ile ilgili mevzuatlar hakkında bilgilerinin sınırlı olduğunu göstermektedir. Oysaki klinik araştırmalara katılan hemşirelerin gönüllü güvenliği, hak ve çıkarlarını koruyabilmeleri için ilgili yasa ve kılavuzlar hakkında bilgi sahibi olmaları ve uygulamaları gereklidir (10,25,36). Çalışmanın sonucu, eğitim ile bu bilginin kazanılabileceğini destekler niteliktedir.

Klinik araştırmaya katılmayı reddetmek veya kabul etmek özgür iradeye bağlı özerk bir karardır. Hasta veya sağlıklı bireyin klinik araştırmaya katılıp katılmama konusunda bilinçli ve yapılan bilgilendirmeyi tüm yönleriyle kavrayabilmiş bir biçimde kararını vermesi sağlanmalıdır (2,6,9). Çalışmanın sonuçları, klinik araştırmalarda gönüllü güvenliğinin ön planda olduğu, bilgilerinin gizli tutulduğu, Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF)'nun klinik araştırmaya başlamadan imzalanmış olması gerektiği gibi gönüllü kavramı ve güvenliğine ilişkin konularda eğitim almış grubun hemen hemen tamamının, diğer iki gruptaki hemşirelerin de % 75'ten fazlasının bilgi sahibi olduklarını göstermektedir. Bu bulgu hemşirelerin pratikteki uygulamalarından kazandıkları deneyimin bir yansıması olarak ortaya çıkmış olabilir. Öte yandan gönüllünün gerekçe göstermeksizin istediği zaman klinik araştırmadan ayrılabilmesine ilişkin ifadeyi klinik araştırma eğitimi alarak klinik araştırmada görev almış hemşirelerin % 80'den fazlası, eğitimi olmadan klinik araştırmalarda görev alan hemşirelerin bir başka değişle sadece klinik araştırma deneyimi olan hemşirelerin % 57,1'i, diğer hemşirelerin ise % 49,2'si doğru yanıtlanmıştır. Gönüllülere ödeme yapılmasına ilişkin ifadeyi klinik araştırma eğitimi alan grubun % 72,7'inin doğru yanıtlandığı diğer gruplardaki hemşirelerin doğru bilme oranlarının % 43'ün altında kaldığı görülmüştür. Bu bulgular da klinik araştırma eğitimine sahip olamayan hemşirelerin klinik araştırmalar ile ilgili ulusal ve uluslararası mevzuatlara

ilişkin bilgi eksiklikleri olduğunu gösterirken, hemşirelerin araştırmalardaki görev ve sorumluluklarını başarıyla yerine getirebilmeleri açısından klinik araştırmalar eğitimin önemini vurgulayan çalışmaları destekler niteliktedir (15,20,24,28,34).

Bu çalışmada, çocuklar, gebe ve lohusalar, bilinci kapalı hastalar ve kısıtlılar ile klinik araştırma yapılabileceğine ilişkin ifade tüm grupların bilgisinin en az olduğu ifadedir. Klinik araştırma eğitimi almış olan hemşirelerin hiçbirinin bu ifadeyi doğru yanıtlayamaması, klinik araştırma ile ilgili yasa ve mevzuatlara ilişkin değişikliklerin takip edilememesi, tekrarlanan yenileme eğitimlerinin alınmaması ile ilişkili olabilir. Örneğin, 26.10.2004 tarihinde kabul edilen Türk Ceza Kanunu (TCK) ile çocuklar üzerinde klinik araştırma yapılması yasaklanmış ancak yapılan itirazlar ile 2005 yılında bu madde değiştirilerek çocuklarda yapılacak araştırmaların cezai sorumluluk gerektirmemesi için uyulması gerekli zorunluluklar getirilmiştir (37).

Klinik araştırma ekibi ile servislerde görevli hemşireler arasındaki koordinasyonun ortak noktası araştırma gönüllüsünün en iyi sağlık bakımını almasıdır. Klinik araştırmada gönüllünün bakımından sorumlu bir hemşirenin; gönüllünün bakımını bütüncül olarak gerçekleştirebilmesi için; klinik araştırmanın ne olduğunu, klinik araştırmada kullanılan terminolojiyi (randomizasyon gibi), planlanan tedaviyi ve bakım şartlarını etkileyebilecek etmenleri bilmesi gerekir (10,18). Bu çalışmada yer alan klinik araştırma eğitimine sahip olup klinik araştırmada görev alan hemşirelerin klinik araştırmaların tasarımına ilişkin kavramlardan körlük, randomizasyon ve plasebo ile ilişkili ifadelerle verdikleri yanıtlar incelendiğinde, bu ifadelerin doğru yanıtlanma oranının % 63'ün üzerinde olması diğer iki grupta bulunan hemşirelerde ise bu oranların % 37'nin altında kalması; klinik araştırmalarda eğitime sahip olmayan hemşirelerin klinik araştırmanın tasarımına ilişkin kavramlar ile ilgili temel bilgi eksikliklerinin olduğunu düşündürmektedir. Hemşirelerin klinik araştırmanın tasarımı, terminolojisi hakkında bilgi eksikliklerinin olması klinik araştırma ekibi ile iletişim, koordinasyon ve hastaya danışmanlık yapma gibi konularda sorunlara neden olabilmektedir (9,10,17,20,24).

Araştırmanın evrenini İzmir İli, Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi, dahiliye ve cerrahi bölümlerinde çalışan

hemşireler oluşturmaktadır. Bu nedenle ulusal genelleme yapılamaması bu araştırmanın sınırlılığı olarak verilebilir. Buna ek olarak, hemşire isim listelerine ulaşılamaması nedeniyle sistematik örneklem seçimi yapılamaması ve sonuçta sadece araştırmaya katılmak için gönüllü olan hemşirelerin çalışmaya alınması da bir diğer sınırlılıktır.

Sonuç olarak, birkaç günlük ve standart olmayan eğitimin bile klinik araştırmalarda görev alan hemşirelerin klinik araştırmalar ile ilgili bilgi düzeylerine yapmış olduğu olumlu katkı, bu alanda eğitimin önemini bir kez daha vurgulamaktadır. Klinik araştırmalarda görev alacak hemşirelerin yetiştirilmesi için eğitim programlarının başlatılması, yaygınlaştırılması, sürekliliğinin sağlanması ile klinik araştırma hemşiresi yetiştirilmesi ve yasal mevzuata dayalı görev tanımlarının yapılması, klinik araştırmaların yükü altında ezildiği için klinik araştırma yapmaktan kaçınan sorumlu araştırmacıların iş yükünü azaltarak hem daha fazla, hem de kalite standardı daha yüksek araştırmaların yapılmasını sağlayabilir. Böylelikle Türkiye, yürütülen klinik araştırmalar sıralamasında dünya ülkeleri arasında daha yukarılara taşınabilir.

KAYNAKLAR

1. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik. T.C. Resmi Gazete, 28617;13 Nisan 2013.
2. Sadler GR, Lantz JM, Fullerton JT, Dault Y. Nurses' unique roles in randomized clinical trials. J Prof Nurs 1999;15:106-115.
3. Atıcı E. Klinik araştırmalar hakkında yönetmelik üzerine. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2009;35:147-152.
4. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010;340:c869.
5. <http://www.ttb.org.tr/images/stories/file/2013/helsinki.pdf> (Erişim tarihi: 20 Nisan 2016).
6. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, 13 Kasım 2015.

7. Efil S, Enç N. Klinik araştırmalarda hemşirenin rolü ve önemi. *Türk Kardiyoloji Derneği Kardiyovasküler Hemşirelik Dergisi* 2014;5:12-21.
8. Kenkre JE, Chatfield D. Study site co-ordinator / clinical research nurse. A career for nurses in the pharmaceutical industry? *Clinical Research Focus* 2004;15:5-9.
9. Spilsbury K, Petherick E, Cullum N, Nelson A, Nixon J, Mason S. The role and potential contribution of clinical research nurses to clinical trials. *J Clin Nurs* 2008;17:549-557.
10. Grady C, Edgerly M. Science, technology, and innovation: Nursing responsibilities in clinical research. *Nurs Clin North Am* 2009;44:471-481.
11. Bevans M, Hastings C, Wehrlen L, et al. Defining clinical research nursing practice: Results of a role delineation study. *Clin Transl Sci* 2011;4:421-427.
12. Castro K, Bevans M, Miller-Davis C, et al. Validating the clinical research nursing domain of practice. *Oncol Nurs Forum* 2011;38, E72-80.
13. Hastings CE, Fisher CA, McCabe MA, et al. Clinical research nursing: A critical resource in the national research enterprise. *Nurs Outlook* 2012;60:149-156.
14. Ehrenberger HE, Lillington L. Development of a measure to delineate the clinical trials nursing role. *Oncol Nurs Forum* 2004;31:64-68.
15. Burnett CB, Koczwara B, Pixley L, Blumenson LE, Hwang YT, Meropol NJ. Nurses' attitudes toward clinical trials at a comprehensive cancer center. *Oncol Nurs Forum* 2001;28:1187-1192.
16. Gibbs CL, Lowton K. The role of the clinical research nurse. *Nurs Stand.* 2012; 26(27): 37-40.
17. Matsumoto K, Nagamura F, Ogami Y, Yamashita N, Kamibeppu K. Difficulties of nursing staff involved in phase 1 oncology trials in Japan. *Cancer Nurs* 2011;34:369-375.
18. Hiçdurmaz D, Öz F. Bir etik problem: Psikiyatride ilaç araştırmaları ve hemşirelik. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi* 2007;14:82-91.
19. Rice J, Cheak TL. The role of nursing in hospital-based clinical research. *Am J Nurs* 2000;100:24E-24G.
20. Roll L, Stegenga K, Hendricks-Ferguson V, et al. Engaging Nurses in Research for a Randomized Clinical Trial of a Behavioral Health Intervention, *Nurs Res Prac* 2013;e183984.
21. Parreco LK, Ness E, Galassi A, O'Mara AM. Care of clinical trial participants: What nurses need to know. *American Nurse Today* [Internet]. 2012 [cited 2016 Aug 8];7. Available from: <http://scholar.google.com/scholar?cluster=6433872722258152124&hl=en&oi=scholar>
22. Isaacman, D. J, Reynolds E. A. Effect of a research nurse on patient enrollment in a clinical study. *Pediatr Emerg Care* 1996;12:340-342.
23. MacLean S, Désy P, Juarez A, Perhats C, Gacki-Smith J. Research education needs of pediatric emergency nurses. *J Emerg Nurs* 2006;32:17-22.
24. Ulrich CM, Zhou Q, Ratcliffe SJ, Ye L, Grady C, Watkins-Bruner D. Nurse practitioners' attitudes about cancer clinical trials and willingness to recommend research participation. *Contemp Clin Trials* 2012;33:76-84.
25. Yanagawa H, Takai S, Yoshimaru M, Miyamoto T, Katashima R, Kida K. Nurse awareness of clinical research: A survey in a Japanese university hospital. *BMC Med Res Methodol* 2014;14:85.
26. Dhodi DK, Thakkar KB, Billa G, Khobragade AA, Sinha SR, Patel SB. Knowledge, attitude & practices of medical students and teachers towards clinical research in a tertiary care hospital in Mumbai – Cross sectional survey. *J of Contemp Med Edu* 2013;1:238-244.
27. http://iacrn.memberlodge.org/Resources/Documents/GCRC%20NM%20POSITION%20STATEMENT_06.pdf. (Erişim tarihi: 5 Ocak 2016)
28. Mueller MR. From delegation to specialization: Nurses and clinical trial co-ordination. *Nurs Inq* 2001;8:182-190.
29. Johnson C, Lizama C, Harrison M, Bayly E, Bowyer J, Haddow L. Cancer health professionals need funding, time, research knowledge and skills to be involved in health services research. *J Cancer Educ* 2014;29:389-394.
30. Caldwell B, Coltart K, Hutchison C, et al. Research awareness, attitudes and barriers among clinical staff in a regional cancer centre. Part 1: a quantitative analysis. *Eur J Cancer Care* 2016.doi:10.1111/ecc.12434.

31. Zhang J, Zhang H, Yu C, Li J, Jiang Y. The attitudes of oncology physicians and nurses toward phase I, II, and III cancer clinical trials. *Contemp Clin Trials* 2011;32:649–653.
32. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Klinik Araştırmalar Daire Başkanlığı. Klinik Araştırmalar Çalıştay Raporu, Seferihisar-İzmir, Türkiye, 2015.
33. <http://www.clinicaltrials.gov/> Erişim tarihi: 15 Nisan 2016
34. Kayaalp SO, Melli M. Klinik ilaç araştırmalarının etik yönleri. İçinde: Kayaalp, S.O, Editör. Klinik farmakolojinin esasları ve temel düzenlemeler. 5. Baskı, Ankara: Pelikan Yayıncılık; 2013. Sayfa:77-93.
35. Ooi C-C, Lee S. H-E, Soh BP. A survey on the research awareness and readiness among radiographers in Singapore General Hospital (SGH). *Radiography* 2012;18:264-269.
36. Catania, C. Clinical trial nurse's role in safety reporting. *Nurs Forum* 2012;47:18-26.
37. Türk Ceza Kanunu. T.C. Resmi Gazete, 25611; 12 Ekim 2004.

Gastro özefageal reflü hastalığı (GÖRH) cerrahisinde yaşam kalitesine etki eden preoperatif faktörler

PREOPERATIVE FACTORS AFFECTING HEALTH QUALITY OF PATIENTS UNDERGONE SURGERY FOR GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Turgut ANUK¹, Şahin KAHRAMANCA², Ali Cihat YILDIRIM², Mahmut Can YAĞMURDUR¹

¹ Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AnaBilim Dalı, Kars, Türkiye

² Kars Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Birimi, Kars, Türkiye

ÖZ

Amaç: Mide içeriğinin, haftada ikiden fazla günde özofagusu kaçarak retrosternal yanmaya yol açması, gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) olarak adlandırılır. Antiasit tedaviye direnç gösteren ve komplikasyon gelişen olgularda anti reflü cerrahi uygulanmaktadır. Çalışmamızda, GÖRH saptanıp, Laparoskopik Nissen Fundoplikasyonu (LNF) yapılan hastalarda, postoperatif 6. ayda hasta tarafından doldurulan yaşam kalite ölçeği (SF 36) skorlarına etki eden preoperatif faktörleri ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Polikliniğe epigastrik bölgede ağrı, retrosternal yanma şikayetleriyle başvurarak GÖRH tanısı alan ve LNF uygulanan 69 hastanın dosyasından yaş, cinsiyet, Helicobacter pylori (HP), alkalen reflü gastrit (ARG) pozitifliği, vücut kitle indeksleri (VKİ), hiatus herni (HH) çapları kaydedildi. SF 36 formunu doldurmayan, dosya kayıtlarında ve takiplerinde eksiklik bulunan, konversiyon fundoplikasyon ve redo surgery uygulanan 27 hasta çalışma dışı bırakıldı. Bu özelliklerin, postoperatif altıncı ay SF 36 formlarındaki yaşam kalitesine etkileri incelendi.

Bulgular: Çalışmamızda 22 hastada HP, 19 hastada ARG pozitifliği saptandı. Yirmi yedi hastada VKİ 35-39,9 kg/m² olarak hesaplandı. Kadın cinsiyette ağrıya yanıtın daha yüksek olduğu (p=0,041) olduğu gözlenirken, HP pozitifliği olan grupta duyusal rol kısıtlılığında azalma (p=0,039) daha anlamlıydı. ARG pozitifliği saptanan hastalarda, SF 36 formunda anlamlı değişiklik gözlenmedi (p>0,05). HH çapı incelendiğinde, fiziksel fonksiyon ve ağrıya, daha geniş HH'si olan hastalarda daha yüksek oranda yanıt alındığı gözlemlendi (p= 0,039 ve p= 0,037). VKİ 30-34,9 kg/m² arası olan grupta ağrıya yanıtın daha iyi olduğu gözlemlendi (p<0,001).

Sonuç: Düşük VKİ'ye sahip, geniş hiatal hernisi olan ve LNF uygulanan GÖRH'li hastalarda uygulanan cerrahinin değerlendirilmesinde SF 36 yaşam kalite indeksinin kullanılabileceği ve uygulanan LNF'nin başarılı sonuç verdiği sonucuna ulaştık.

Anahtar Kelimeler: Gastroözofageal reflü hastalığı, Laparoskopik Nissen fundoplikasyonu, SF 36 skoru

Şahin KAHRAMANCA

Kars Devlet Hastanesi

Genel Cerrahi Birimi

KARS

ABSTRACT

Objective: GORD(Gastroesophageal reflux disease)is described as reflux of gastric content to esophagus leading to retrosternal burn more than twice in a week.Cases resistant to anti-acid therapy and who were complicated are candidates for anti-reflux surgery.In this study our aim is to show and analyze preoperative factors affecting SF36 health survey scores of patients undergone Laparoscopic Nissen Fundoplication(LNF) surgery for GORD at postoperative sixth month.

Material and method: Patients who had complaints of pain located on epigastric region,retrosternal burn and were diagnosed as GORD,were undergone LNF;whose data of Helicobacter pylori(HP) positivity,alkalen reflux gastritis(ARG) positivity,body mass indices(BMI),diameters of hiatal hernia(HH) were recorded.27 patients were excluded from the study who didn't fill out the SF36 form, had some missing information in their registration or follow-up files,and undergone conversion fundoplication or retro surgery.The effects of these factors on SF36 Health Survey form were analyzed on postoperative sixth month and compared.

Results: 22 patients had HP,19 patients had ARG positivity.27 patients had BMI's between 35-39.9kg/m².Female patients had more sensitivity to pain(p=0,041),however patients with HP positivity had more disability of emotional role statistically(p=0,039).There was not statistically significant in SF36 form of patients with ARG positivity(p>0.05).Patients with wider HH tent to have more response for physical functions and pain(p=0.039, p=0.037). Patients with BMI's between 30-34.9 kg/m² tent to have more response to pain(p<0.001).

Conclusion: Our results show that LNF surgery could be successfully performed for GORD treatment and SF36 test could be useful in evaluation of surgical quality of GORD patients undergone LNF surgery especially who have low BMI's and large hiatal hernia.

Keywords: Gastroesophageal reflux disease, Laparoscopic Nissen Fundoplication, SF36 scores

Mide içeriğinin retrograd yoldan pozisyona bağlı, uykunun rem fazında ve postprandial dönemde özofagusa geçmesi fizyolojik reflü kabul edilse de, devam eden birkaç aylık süreçte, haftada ikiden fazla günde retrosternal yanma varlığı, gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) olarak adlandırılır (1). Başlangıç tedavisi diyet, önleyici pozisyonel tedbirler, anti asit ve anti sekretuar ilaçlar iken, etyopatogenezinde sadece artmış asit varlığının bulunmaması nedeni ile antiasit tedaviye direnç gösteren ve komplikasyon gelişen olgularda anti reflü cerrahi uygulanmaktadır. Laparoskopik Nissen Fundoplikasyonu (LNF) en sık uygulanan anti reflü cerrahi yöntem olup, %90'ın üzerinde başarı sağlamaktadır (2). Sağlanan başarı, semptomlarda azalma gibi bulgular ile subjektif ve yaşam kalitesinde artışı gösteren indekslerle objektif olarak ifade edilmektedir. Çalışmamızda, GÖRH saptanıp, LNF yapılan hastalarda, postoperatif 6. ayda hasta tarafından doldurulan yaşam kalite ölçeği (SF36) skoruna etki eden preoperatif faktörleri ortaya koymayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden retrospektif etik kurul onayı alındı.

Ocak 2013 – Aralık 2015 tarihleri arasında genel cerrahi polikliniklerine epigastrik bölgede ağrı, retrosternal yanma şikâyetleri ile ve GÖRH tanısı olup rutin kontrolleri amacıyla başvuran hastalardan, aydınlatılmış onam formu alınarak, dosya kayıtlarından yaş, cinsiyet özellikleri, *Helicobacter pylori* (HP) ve endoskopik saptanan safra reflüsü (biyopsi sonucunda patolojik olarak alkalen reflü gastrit (ARG) pozitifliği şeklinde raporlanmıştır), vücut kitle indeksleri (VKİ), hiatus herni (HH) çapı, şikâyet süreleri ve medikal tedavi öyküleri kaydedilerek, bu özelliklerin postoperatif yaşam kalitesine etkisi 69 hastada incelendi. Çalışmaya dahil olmak istemeyip SF 36 formunu doldurmayan, dosya kayıtlarında eksiklik olan, dış merkezlerden gelip takiplerine ulaşılamayan, konversiyon fundoplikasyon yapılan ve redo surgery yapılan 18 yaş altı toplam 27

hasta çalışma dışı bırakılarak 42 hasta çalışmaya dahil edildi.

Tüm hastalara, tek cerrah tarafından üst gastro intestinal sistem (GİS) endoskopisi ve *Sandhill Scientific Inc., Highlands Ranch, CO* ile 24 saatlik pH monitörizasyonu yapıldı. Özofagusta pH<4 olan zaman yüzdelik dilimi, günlük reflü sayısı, en uzun reflü süresi, >5dakika süren reflü sayısı ve De Meester skoru kaydedildi. GÖRH lehine sonuç alınan hastalar çalışmaya katıldı. Tüm hastalara standart LNF uygulandı.

Hastaların tamamına postoperatif 6. aydaki kontrolleri sırasında, fiziksel fonksiyon, mental sağlık, zindelik, sosyal fonksiyon, fiziksel rol kısıtlılığı, duygusal rol kısıtlılığı, ağrı ve genel sağlık bölümlerinde, toplam 36 sorudan oluşan ve 8 alt grupta değerlendirilen yaşam kalite indeksi Short form 36 (SF 36) doldurtuldu.

Verilerin analizi SPSS for Windows 22 (Chicago, İL, USA) paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği ikili gruplarda Student's t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U testi ile, 2'den fazla olan gruplarda ortalamalar One way Anova, ortanca değerler ise Kruskal-Wallis test ile incelendi. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare testiyle değerlendirildi. Gruplar arası korelasyon analizleri parametrik değişkenler için Pearson, non parametrik değişkenler için Spearman analizi ile incelendi. Sonuçlar $P<0,05$ için istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 42 hastada yaş için ortanca değer 40 (19-81) olup, kadın/erkek oranı 1.47 idi. Yirmi iki (%52,4) hastada HP, 19 (%45,2) hastada ARG pozitifliği saptandı. Yirmi yedi (%64,3) hastada VKİ 35-39,9 kg/m², 15 (%35,7) hastada ise 30-34,9 kg/m² olarak hesaplandı. Hastaların tamamının en az:12, en fazla: 36 aylık medikal tedavi özgeçmişini vardı. Şikâyet süresi için ortanca değer 32 ay idi (12-40 ay). Cinsiyetin SF36 formundaki alt gruplara etkisi incelendiğinde kadın cinsiyette ağrıya yanıtın daha yüksek olduğu ($p=0,041$) olduğu gözlenirken, HP pozitifliği olan grupta duygusal rol kısıtlılığında azalma ($p=0,039$) daha anlamlıydı. ARG pozitifliği saptanan hastalarda SF 36 formunda anlamlı değişiklik gözlenmedi ($p>0,05$). Üç ile altı cm arasında değişkenlik

gösteren HH çapı incelendiğinde fiziksel fonksiyon ve ağrıya, daha geniş HH'si olan hastalarda daha yüksek oranda yanıt alındığı gözlemlendi ($p=0,039$ ve $p=0,037$). Ayrıca HH çapı ile fiziksel fonksiyon (FF) ve ağrıya yanıt arasında pozitif korelasyon gözlemlendi ($p=0,005$ ve $p=0,005$). İncelenen 8 alt grupta VKİ 30-34,9 kg/m² arası olan grupta ağrıya yanıtın daha iyi olduğu gözlemlendi ($p<0,001$) (Tablo I).

pH metrede pH<4 olan epizod yüzdesi median değeri %8,5 (%6 - %15), günlük reflü epizod sayısı 50,8 \pm 9, en uzun reflü süresi 30 (20-75) dakika, >5 dakika süren reflü sayısı 6,1 \pm 1,2 ve De Meester skoru 19,7 \pm 2,5 olarak kaydedildi.

TARTIŞMA

Alt özefageal sfinkter, diyafragma krusu ve infra diafragmatik yerleşimli gastro özefageal bileşkedeki oluşan anti reflü mekanizmada bozulma sonucu meydana gelen GÖRH'de uygulanan medikal tedavilerde, 5 yıllık takiplerde semptomların %37 oranında tekrarladığı görülmektedir (3). Bu sebeple, GÖRH tedavisinde cerrahi gereksinimi ve uygulanabilirliği her geçen gün artmaktadır. Uyguladığımız cerrahi sonrası 6. ayda doldurulan yaşam kalite ölçeği SF 36 formuna göre, LNF'nun değerlendirilebileceği ve başarılı sonuçlar verdiği sonucuna ulaştık.

Retrospektif planlanması nedeniyle preoperatif dönemde SF 36 ölçeğini uygulayamadığımız çalışmamızdaki hasta sayısındaki azlık, çalışmamızdaki kısıtlılık olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak, literatürdeki preoperatif faktörlerin postoperatif dönemdeki yaşam kalitesine etkilerini inceleyen ilk çalışma olması, çalışmamızın güçlü yanındır.

GÖRH, gastro intestinal sistemde (GİS) en progresif hastalıklardandır. Dirençli ve tekrarlı semptomların varlığında, kronik, düzenli ilaç kullanımının gerektiği ve hastanın ilaç kullanımına uyumsuzluğu durumlarında, özofagusta artmış mide içeriği varlığında ve gelişen komplikasyonların varlığında yaşam kalitesi olumsuz yönde etkilenmektedir ve cerrahi gereksinimi doğmaktadır (4). Genel avantajları nedeniyle uygulanan laparoskopik cerrahinin getirdiği pozitif etkilerin yanında, 360° fundoplikasyonun tercih edildiği laparoskopik Nissen fundoplikasyonunda, özefageal asit kaçışının engellenmesi, alt özefageal sfinkter basıncının artması, uygulanan SF 36 formuyla göstermektedir ki; sonuçlar %90'a yakın hastada yüz güldürücüdür (5-7). Her ne kadar SF 36 formu, GÖRH'ye spesifik bir yaşam kalite ölçeklendirme sistemi olmasa da, Woodcock SF 36

formunun 4 alt grubunda (8), Velanovich V. mental sağlık ve genel sağlık parametrelerinde artışı gösterirken (9), Bhandarwar ve ark. bakılan tüm SF 36 alt gruplarında postoperatif artış olduğunu bildirmişlerdir (10).

GÖRH etyolojisi incelendiğinde, obezite, ileri yaş, hiatal herni varlığı, *Helicobacter pylori* varlığı gibi birtakım faktörler etyolojik faktör olarak literatürde bildirilmiştir (5). Adachi ve ark. son 10 yılda VKİ ve hiatal herni onarımının artışına bağlı olarak erkek cinsiyette GÖRH görülme sıklığının arttığını bildirirse de cinsiyet özelliği ile GÖRH arasında kesin ilişki kurulamamıştır (12). Çalışmamızda da, GÖRH görülme sıklığı kadınlarda 1,5 kat daha fazla idi. Bakılan parametrelerden, sadece ağrı skalasında kadın cinsiyete özgü olarak sonuçların erkek cinsiyetten daha iyi sonuç verdiği görülmüştür. Diğer parametrelerde yaşam kalitesinde cinsiyet farklılığı görülmemiştir.

GÖRH'li hastaların %50'sinde hiatal herni görülmektedir. Özellikle sliding tipi HH varlığında, sağ diaframatik krus fonksiyonu kaybolur ve distal özofagus peristalzi ile özefageal asit klerensi azalır, bu da HH varlığında GÖRH semptomlarının daha dirençli ve şiddetli olmasına yol açar (1). Özellikle geniş çaplı HH varlığında klinik daha gürültülüdür. Çalışmamızda minimum 3 cm, maksimum 6 cm çaplı HH'ye sahip tüm hastalara mesh yardımcı daraltma işlemi uygulanmıştır. HH saptanan hastalarda, yapılan cerrahi işlem sonrası yaşam kalitesinin, HH çapının genişliği ile pozitif korelasyon içinde olduğu ve HH çapı geniş olan hastaların yaşam kalitelerinin cerrahi ile daha fazla arttığı görülmüştür. Özellikle fiziksel fonksiyon ve ağrı skalalarında, geniş çaplı HH'si olan hastalarda uygulanan cerrahiye yanıt olarak anlamlı şekilde istatistiksel değer elde edilmiştir.

Helicobacter pylori, peptik ülser, kronik atrofik gastrit ve maltoma gibi birçok mide hastalığı ile ilişkisi literatürde ispatlanmış bir mikroorganizmadır (14). Ancak farklı mekanizmalar sebebiyle, GÖRH'deki etkisi henüz aydınlatılamamıştır. Bazı çalışmalarda, HP'nin, mide motilitesi ve sekresyonunda rol oynayan motilini artırıp ve ghrelini azaltıcı rolü yardımı ile indirekt etkisiyle; mide korpusunda kronik atrofik gastrit oluşumuyla mide asidini azaltarak ve salgıladığı amonyak ile anti asit mekanizmayla direkt etki göstererek GÖRH gelişimini engellediği bildirilmiştir (1,15,16).

Bazı literatür verilerinde ise, kardial yerleşimli HP'nin oluşturduğu enflamasyonla salgıladığı sitokinlerin alt özofagus sfinkter basıncını (LESP) azalttığı, antrum yerleşimli HP'nin antral G hücrelerinden gastrik asit salınımını artırdığı, mide boşalmasında azalmaya sebep olduğu ve yine kardiada yerleşimli HP'den salınan amonyakın özofagus mukozasında hasara yol açtığı gerekçesiyle HP'nin GÖRH için tetikleyici faktör olduğu bildirilmektedir (1,13,17,18). Baktığımız 8 skalada HP grupları arasında birtakım farklılıklar gözlenmekle birlikte, duygusal rol kısıtlılığında, anlamlı şekilde HP (+) hasta grubunda azalma gözlenmiştir. Saptanan farklılığın, farklı mide segmentlerine yerleşimli HP varlığına ve GÖRH'de etken rol oynayıp oynamadığının tam olarak açıklanamadığına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Obezite birçok mekanizmayla GÖRH etyopatogenzinde rol oynar. Obezitede artan intra abdominal basınçla, mide içi basınç ve HH gelişim riski artmakta, LESP, mide boşalma hızı ve özofagus temizlenme hızı azalmaktadır (19,20). Bu sebeple her ne kadar anti reflü cerrahisi uygulansa da, obezite etkenin ortadan kaldırılmadığı durumlarda, hem obeziteye bağlı intraoperatif başarısızlıklar hem de obezitenin neden olduğu intra abdominal basınç artışının devam etmesine bağlı olarak; postoperatif yaşam kalitesinde, VKİ'si düşük hastalarda daha çok iyileşme olduğu gözlenmiştir (21). Çalışmamızda da VKİ 30-34,9 kg/m² olan hasta grubunda, hemen hemen tüm skalalarda daha yüksek yaşam kalitesi elde edilmiştir.

SONUÇ

Her ne kadar SF 36 yaşam kalite indeksi GÖRH'ye spesifik bir ölçeklendirme sistemi olmasa da, düşük VKİ'ye sahip ve geniş hiatal hernisi olup mesh yardımcı 360° Nissen fundoplikasyonu uygulanan hastalar için uygulanan cerrahi prosedürün değerlendirilmesinde SF 36 yaşam kalite indeksinin kullanılabilirliği ve uygulanan LNF'nin etkin sonuç verdiği sonucuna ulaştık.

Tablo 1: SF 36 formunda bakılan parametrelerin istatistiksel analizi

SF 36 alt grupları	Cinsiyet		HP		ARG		VKİ (kg/m ²)		HH çapı			
	E (n=17)	K (n=25)	- (n=20)	+ (n=22)	- (n=23)	+ (n=19)	G1	G2	3 cm	4 cm	5 cm	6 cm
*Fiziksel fonksiyon	76,4± 12,9	78,9± 10,2	76,6± 12,3	78,9± 10,4	75,3± 11,1	80,9± 11,1	74,9± 11,1	83,1± 10	69,5± 4,8	76,4± 11,5	83,5± 7,0	100±0
	p:0,337		p:0,579		p:0,645		p:0,672		p:0,039			
*Mental sağlık	64,7± 10,0	61,3± 8,5	65,5± 7,2	60,1± 10,1	62,8± 9,3	62,5± 9,3	59,3± 8,2	68,8± 7,8	65,6± 5,1	62,7± 8,8	59,9± 11,6	75±0
	p:0,205		p:0,330		p:0,914		p:0,760		p:0,434			
*Zindelik	62,4± 11,3	63,0± 11,1	65,0± 9,6	60,7± 12,1	63,1± 11,6	62,3± 10,7	59,6± 10,5	68,3± 10,0	69,2± 6,8	61,7± 11,4	62,8± 11,2	75±0
	p:0,920		p:0,151		p:0,727		p:0,801		p:0,487			
**Sosyal fonksiyon	70 30/90	60 40/100	70 30/80	60 40/100	60 40/80	70 30/100	60 30/80	70 50/100	70 70/70	60 30/90	65 50/80	100 100/100
	p:0,664		p:0,727		p:0,344		p:0,518		p:0,149			
**Fiziksel rol kısıtlılığı	75 0/400	75 0/100	63 0/100	75 0/400	50 0/400	75 0/100	50 0/400	75 25/100	50 50/75	63 0/100	88 25/400	100 100/100
	p:0,511		p:0,430		p:0,157		p:0,118		p:0,213			
**Duyusal rol kısıtlılığı	67 0/400	67 0/100	67 0/100	67 0/400	67 0/400	67 0/100	67 0/400	67 0/100	67 33/100	67 0/100	67 0/400	100 100/100
	p:0,522		p:0,039		p:0,249		p:0,325		p:0,281			
**Ağrı	63 18/90	75 4/100	73 18/100	72 35/100	70 43/90	80 18/100	63 18/84	80 65/100	67 60/70	68 18/90	82 63/100	100 100/100
	p:0,041		p:0,781		p:0,470		P<0,001		p:0,037			
**Genel sağlık	63 40/90	63 33/87	62 40/87	72 33/90	70 33/90	60 40/80	63 33/87	60 40/90	60 40/87	63 33/87	68 43/90	80 80/80
	p:0,748		p:0,528		p:0,119		p:0,654		p:0,458			

E:Erke; K:Kadın; HP: Helicobacter pylori; ARG: Alkalen reflü gastrit ;

VKİ: Vücut kitle indeksi (G1: 35-39,9 kg/m²ve G2: 30,0-34,9 kg/m²); HH: Hiatus hernisi

KAYNAKLAR

- Dobrucalı A. Gastroözofageal Reflü Hastalığı ve Teşhis ve Tedavide Karşılaşılan Sorunlar. Sempozyum Dizisi 2007;58:9-30.
- Liaño AD, Yármoz C, Artieda C, Artajona A, Fernández L, Ortiz H. Influence of psychopathological changes on quality of life after laparoscopic fundoplication for the treatment of gastroesophageal reflux. Diseases of the Esophagus 2010;23:8-12.
- Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, et al. Continued (5-year) follow-up of a randomized clinical study comparing antireflux surgery and omeprazole in gastroesophageal reflux disease. J Am Coll Surg 2001;192:172-179.
- Kamolz T, Granderathl FA, Bammerl T, et al. Mid- and long-term quality of life assessments after laparoscopic fundoplication and refundoplication: a single unit review of more than 500 antireflux procedures. Digestive and Liver Dis 2002;34:470-6.
- Tosato F, Marano S, Mattacchione S, Luongo B, Mingarelli V, Campagna G. Quality of Life After Nissen-Rossetti Fundoplication. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2012;3:205-9.
- Balci D, Turkcapar AG. Assessment of quality of life after laparoscopic Nissen fundoplication in patients with gastroesophageal reflux disease. World J Surg 2007;31:116-121.
- Stefanidis D, Hope WW, Kohn GP, Reardon PR, Richardson WS, Fanelli RD. Guidelines for surgical treatment of gastroesophageal reflux disease. Surg Endosc 2010;24:2647-2669.

8. Woodcock SA, Watson DI. Quality of life following laparoscopic anterior 90 degrees versus Nissen fundoplication: results from a multicenter randomized trial. *World J Surg* 2006;10:1856–1863.
9. Velanovich V. Comparison of symptomatic and quality of life outcomes of laparoscopic versus open antireflux surgery. *Surgery* 1999;126:782–788.
10. Bhandarwar AH, Kasat GV, Palep JH, Shaikh TA, Bakhshi GD, Nichat PD. Impact of laparoscopic Nissen's fundoplication on response of disease specific symptoms and quality of life. *Updates Surg* (2013) 65:35–41.
11. Doğan İ. Gastroözofageal Reflü Hastalığı: Epidemiyoloji ve Klinik. *Güncel Gastroenteroloji*: 2009;77-80.
12. Adachi K, Mishiro T, Tanaka S, Hanada K and Kinoshita Y. Gender Differences in the Time-Course Changes of Reflux Esophagitis in Japanese Patients. *Intern Med* 2015;54:869-873.
13. Daugule I, Rumba I, Alksnis J. Helicobacter pylori infection among children with gastrointestinal symptoms: a higher prevalence of infection among patients with reflux oesophagitis. *Acta Paediatrica* 2007;96:1047–9.
14. Ashktorab H, Entezari O, Nouraei M, et al. Helicobacter pylori Protection Against Reflux Esophagitis. *Dig Dis Sci* 2012;57:2924–2928.
15. Nwokolo CU, Freshwater DA, O'Hare P, Randeve HS. Plasma ghrelin following cure of *Helicobacter pylori*. *Gut* 2003; 52: 637-40.
16. Dominguez-Mu-oz JE, Malfertheiner P. Effect of Helicobacter pylori infection on gastrointestinal motility, pancreatic secretion and hormone release in asymptomatic humans. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:1141-7.
17. Fallone CA, Barkun AN, Friedman G, et al. Is Helicobacter pylori eradication associated with gastroesophageal reflux disease? *Am J Gastroenterol* 2000;95:914-920.
18. Nordenstedt H, Nilsson M, Johnsen R, Lagergren J, Hveem K: Helicobacter pylori infection and gastroesophageal reflux in a population-based study. *Helicobacter* 2007;12:16-22.
19. Emerenziani S, Rescio MP, Guarino MPL, and Cicala M. Gastro-esophageal reflux disease and obesity, where is the link? *World J Gastroenterol* 2013;19:6536-6539.
20. Khan A, Kim A, Sanossian C, Francois F. Impact of obesity treatment on gastroesophageal reflux Disease. *World J Gastroenterol* 2016;22:1627-1638.
21. Fraser J, Watson DI, O'Boyle CJ, Jamieson GG. Obesity and its effect on outcome of laparoscopic Nissen fundoplication. *Dis Esophagus* 2001;14:50-53.

Tekrarlayan serum PSA ölçümlerindeki farklılıkların referans değişim değeri ile karşılaştırılması

COMPARISON OF DIFFERENCES IN RECURRENT SERUM PSA MEASUREMENTS WITH REFERENCE CHANGE VALUE

Müge Gül GÜLEÇOĞLU ÖNEM, Sezer UYSAL

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Prostat kanseri, erkeklerde en sık görülen kanserlerden biridir. Prostat spesifik antijen (PSA), prostat kanseri tanısında ve izleminde sıklıkla kullanılan biyokimyasal bir parametredir. Prostat spesifik antijenin birey içi değişkenliğinin yüksek olmasından dolayı, bir bireyden art arda yapılan iki ölçüm arasındaki değişimin anlamlılığını değerlendirmek önem arz etmektedir. Çalışmamızda, tekrarlayan serum PSA ölçümlerindeki farklılığın Referans Değişim Değerini (RCV) aşip aşmadığı araştırılarak, gereksiz PSA istemlerinin önüne geçmek amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Toplam 4154 hastaya ait PSA istemleri retrospektif olarak analiz edildi. Farklı zaman aralıklarında sonucu bulunan ve ilk PSA sonucu 2-10 ng/mL arasında değişen 268 kişi seçildi. Total PSA için analitik değişkenlik % 5,1 olarak bulundu. RCV %52 olarak hesaplandı.

Bulgular: Çalışmaya aldığımız 268 kişinin 126 (%47)'sının serum PSA seviyelerinde düşme olurken 142 (%53)'sinin serum PSA seviyelerinde artış görüldü. PSA düzeyleri ikinci ölçümde artmış saptanan 142 hastadan 26'sında %52'lik RCV değerini aşacak düzeyde yükselme gözlemlendi. Çalışmamızda tekrarlayan PSA istemi olan hastaların sadece %9,7'sinde RCV düzeyini aşan bir oransal yükselme olduğunu saptadık.

Sonuç: PSA değerlerindeki yükselme değerlendirilirken RCV değerini aşip aşmadığı dikkate alınarak yorum yapılmalıdır. Çalışmamızda PSA'daki oransal yükselmelerin çoğu RCV'yi aşmadığından, bu yükselmelerin anlamı tartışmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Prostat spesifik antijen, referans değişim değeri, biyolojik değişkenlik

ABSTRACT

Objective: Prostate cancer is one of the most common cancers in men. The prostate-specific antigen is a biochemical parameter that is often used to diagnose and monitor prostate cancer. Since the intra-individual variability of the prostate-specific antigen is high, it is important to assess the significance of the change between two consecutive measurements from one individual. In our study, it was aimed to avoid unnecessary PSA requests by investigating whether the difference in recurrent serum PSA measurements exceeded Reference Change Value (RCV).

Müge Gül Güleçoğlu ÖNEM

Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya AD
İZMİR

Material and method: PSA requests for a total of 4154 patients were retrospectively analyzed. A total of 268 individuals having repeated test results with first PSA result ranging from 2-10 ng/mL were selected. Analytical variability for total PSA was found as 5.1% and RCV was calculated as 52%.

Results: While there was a decrease in serum PSA levels in 126 (47%) of the 268 patients who were included in the study, there was an increase in 142 (53%). Among 142 patients whose PSA levels had increased in the second measurement, 26 had increases exceeding the RCV. In our study, we found that only 9.7% of patients with recurrent PSA requests had an increment above RCV.

Conclusion: When the increase in PSA values is evaluated, it should be checked if it exceeds the RCV value and interpreted accordingly. The significance of these elevations is controversial since most of the increment percent in PSA observed in our study did not exceed RCV.

Keywords: Prostate specific antigen, reference change value, biological variation

Prostat kanseri, erkeklerde deri kanserinden sonra en sık görülen kanserdir. 2015 verilerine göre, erkeklerde kanserden ölümlerin ikinci en sık sebebidir. 1990'ların başında prostat spesifik antijen (PSA) kullanımının ortaya çıkması sonrası prostat kanseri insidansı hızlı bir şekilde artmıştır (1).

PSA, ağırlık olarak %7 karbonhidrat içeren, yaklaşık 34 000 dalton molekül ağırlığında tek zincirli bir glikoproteindir. PSA, serumda temel olarak üç biçimde bulunur. PSA'nın bir formunun proteaz inhibitörü alfa-2 makroglobülin ile bağlandığı düşünülmektedir ve immünoaktivite içermediği gösterilmiştir. İkinci bir formu, diğer bir proteaz inhibitörü olan alfa-1 anti-kimotripsin (ACT) ile kompleks oluşturur. Üçüncü PSA formu bir proteaz inhibitörü ile kompleks oluşturmaz ve serbest PSA olarak adlandırılır. Son iki form ticari olarak satılan PSA testlerinde immünojenik olarak tespit edilebilir ve birlikte total PSA şeklinde adlandırılır (2,3).

İmmünohistokimyasal çalışmalar PSA'nın temel olarak prostatik asiner hücrelerin sitoplazmasında ve duktal epitelyumda bulunduğunu göstermiştir. PSA normal, benign hiperplazik ve malign prostatik dokuda, aynı zamanda prostatik sıvı ve seminal sıvıda yer alır (4).

Günümüzde klinik pratikte serum PSA seviyelerinin ölçümü hala ürolojik testler arasında en sık kullanılanıdır. Serum PSA değeri yaştan etkilenir. 40 yaş üzeri erkeklerin %97'sinde 4 ng/mL'nin altındayken 40 yaşın altındaki tüm

erkeklerde 4 ng/mL'nin altındadır. Prostat spesifik antijen düzeyi 4-10 ng/mL arası gri zon olarak kabul edilmekte ve bu değerlerde prostat kanserini, benign prostat hiperplazisinden ayırmada güçlük yaşanmaktadır. Prostat spesifik antijen düzeyi 4-10 ng/mL arasındaki hastaların %75'inde kanser saptanmamaktadır (5,6). Yükselmiş PSA değerlerinin yorumlanması için ileri sürülen PSA dansitesi, PSA hızı ve serbest/kompleks PSA gibi yaklaşımların özellikle PSA değerleri 2,5-10 ng/mL arasında olan ve kanser tanısının zor olduğu hastalarda daha yararlı olduğu bildirilmektedir (7,8).

PSA, birey içi değişkenliği (CV_i) ve bireyler arası değişkenliği (CV_g) yüksek olan parametrelerden biridir (CV_i:%18,1 CV_g:%72,4)(9). PSA konsantrasyonlarının seri ölçümü, prostat kanseri olan hastaların izlenmesinde ve cerrahi ya da diğer tedavilerin potansiyel ve gerçek etkinliğini belirlemede önemli bir araç olabilir. Serum PSA değerlerindeki değişim klinisyenler için prostat kanseri tanısı koymada önemlidir (10). Özellikle birey içi değişkenliğinin yüksek olmasından dolayı, bir bireyden art arda yapılan iki ölçüm arasındaki değişimin anlamlılığını değerlendiren referans değişim değerinin (RCV) hesaplanarak kişilerin PSA seviyelerindeki artışları izlemek daha doğru bir yaklaşım olacaktır (11). Serum PSA değerlerindeki artışlar RCV'yi aştığı zaman anlam kazanacaktır.

Bu çalışmada; tekrarlayan serum PSA ölçümlerindeki farklılığın RCV'yi aşır aşmadığı araştırılarak gereksiz PSA istemlerinin önüne geçmek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemizin Üroloji Polikliniğine Mayıs 2015-Ekim 2016 (18 ay) tarihleri arasında başvuran erkek hastaların PSA istemleri retrospektif olarak analiz edildi. Bu tarihler arasında poliklinikten yapılan 4154 PSA istemi içerisinde aynı hastalara ait olan istemler tarandı. Bu zaman diliminde, farklı zaman aralıklarında ilk PSA sonucu 2-10 ng/mL arasında değişen 268 kişi seçildi.

Serum PSA konsantrasyonları, Beckman Coulter DXI immünassay cihazında, Acces Hybritech PSA kiti kullanılarak çalışılmıştır. Analitik değişkenlik (CVa) 18 ay boyunca sistem üzerindeki iki seviyeli kontrol serilerinin CV değerlerinin ortalaması alınarak hesaplandı. Total PSA için analitik değişkenlik % 5,1 olarak bulundu.

RCV değeri aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı:

$$RCV=2^{1/2} \cdot Z \cdot (CVa^2 + CVi^2)^{1/2}$$

Westgard'a göre PSA için CV₁ sırasıyla %18,1 idi. Laboratuvarımızdaki CVa % 5,1 bulundu. Z sabiti, istenen olasılığa göre değişir. %95 olasılık için 1,96 kabul edilir. Buna göre % 95 güven aralığında, PSA için RCV % 52 olarak hesaplandı. Yani kişinin iki PSA sonucu arasında % 52'den büyük bir değişim olması anlamlı bir farkı ifade etmekteydi. 268 kişinin iki ölçümü arasındaki yüzdellik değişim;

$[(PSA_2-PSA_1) / PSA_1] \times 100$ formülü kullanılarak hesaplandı.

İstatistiksel Analizler SPSS 15.0 programı ile yapıldı. Dağılımların normallik analizi Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. Dağılımlar normal olmadığı için nonparametrik karşılaştırmalar Kruskal Wallis ve Mann Whitney U testleri ile incelendi. Korelasyon analizleri Spearman Testi ile yapıldı. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya aldığımız 268 kişinin tekrarlayan PSA sonuçları mevcuttu. 268 kişinin 126 (%47)'sinin serum PSA seviyelerinde düşme olurken 142 (%53)'sinin serum PSA seviyelerinde artış görüldü.

Artış görülen 142 kişinin yaşları $66 \pm 9,3$ (42-90) idi. Düşme görülen 126 kişinin yaşları $66 \pm 8,2$ (46-88) idi. Bu iki grup karşılaştırıldığında yaş açısından aralarında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,586$).

PSA seviyelerinde artış görülen 142 kişide iki ölçüm arasındaki zaman aralığı ve değişimin anlamlılığı Tablo I'de gösterilmiştir.

Tekrarlayan sonuçlar arasında geçen süre ile yüzde değişim arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p=0,328$). Tekrarlayan sonuçlarda değişimi RCV'yi aşan 26 sonuç ile aşmayan 116 sonucun ölçümler arasında geçen zaman aralıkları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla, $3,73 \pm 2,68$, $3,09 \pm 2,74$; $p=0,079$).

PSA düzeyleri ikinci ölçümde artmış saptanan 142 hastadan 26'sında %52'lik RCV değerini aşacak düzeyde yükselme gözlemlendi.

İki ölçüm arasında 1 ay bulunan 56 hastadan sadece 4 tanesinde %52'lik RCV değerini aşacak düzeyde yükselme gözlemlenirken 52 hastadaki değişim %52'nin altındaydı. Çalışmamızda son 18 ayda tekrarlayan PSA istemi olan hastaların sadece %9,7'sinde RCV düzeyini aşan yükselme olduğunu saptadık.

Korelasyon analizleri yapıldığında, sadece hastaların ilk PSA sonucu ile yüzde değişim arasında ters yönde, orta derecede anlamlı korelasyon saptandı ($p < 0,01$; $r = -0,299$).

İlk PSA sonucu 4 ng/mL'nin üzerinde olan hastaların sadece %6,9'unun tekrarlayan sonucu RCV'yi aşmış bulundu. İlk PSA sonucu 4 ng/mL'nin altında olan hastaların ise %30'unun tekrarlayan sonucu RCV'yi aşmış bulundu (Tablo II). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p < 0,001$).

Tablo I. Serum PSA seviyelerinde artış görülen kişilerin RCV ortalamaları ve RCV'yi aşan yüzdeleri

İki ölçüm arasındaki zaman	Kişi sayısı	% Değişim ortalaması (Alt ve üst sınırlar)	RCV'yi aşanların sayısı ve yüzdesi (%)
1 ay	56	30,8 (0,45-391)	4 (%7,14)
2 ay	18	44,4 (1,77-168,69)	6 (%33,3)
3 ay	22	64,1 (7,73-260)	6 (%27,3)
4 ay	6	47,3 (3,34-212)	1 (%16,6)
5 ay	8	138 (4,17-830)	2 (%25)
6 ay	13	52,5 (1,78-254)	3 (%23)
7 ay	8	46,7 (4,79-120)	3 (%37,5)
8 ay	2	12,9 (0,74-25,1)	0
9 ay	5	18,6 (0,47-39,2)	0
10 ay	0	0	0
11 ay	3	22 (5,88-31,6)	0
12 ay	1	210	1 (%100)
Toplam	142	47.7 (0,45-830)	26 (% 9,7)

Tablo II. Tekrarlayan sonuçlardaki yüzde değişimlerin RCV'ye göre sınıflandırılması (n (%))

İlk Sonuç	<RCV	>RCV
< 4 ng/mL	49 (%70)	21 (%30)
> 4 ng/mL	67 (%93,1)	5 (%6,9)

TARTIŞMA

Biyolojik değişkenliği ve bu değişkenliğin biyokimyasal parametreler üzerindeki etkisini inceleyen yayınlar incelendiğinde RCV ve/veya kişisel indeks hesaplamalarının yapıldığı görülmektedir (12-15). Kişisel indeks (Index of individuality, II)= CV_1/CV_g formülü kullanılarak hesaplanır. II>1,4 ise iki sonuç arasındaki değişkenlik referans aralık ile saptanabilir. II<0.6 ise iki sonuç arasındaki değişkenlik için RCV kullanılması daha uygundur. Kişisel indeks biyokimya testlerinin çoğunda düşüktür. Bu durumda kişinin tekrarlayan ölçümlerindeki farklılık, popülasyonun referans aralığının içinde kalabilir. O yüzden böyle analizlerin sonuçlarının referans aralık ile karşılaştırılmasından çok, art arda ölçümlerin farklılıklarının değerlendirilmesi yani RCV değerinin kullanılması daha uygundur (16). Serum PSA için

II=0.25'dir. Bu yüzden çalışmamızda değişkenlik RCV kullanılarak değerlendirilmiştir.

Farklı biyokimyasal parametrelerin RCV değerlerini hesaplayan ve bunlar üzerinde tartışan yayınlar mevcuttur. Özellikle troponinler ve BNP gibi seri ölçümlerin yapıldığı analizlerle ilgili çalışmalar yapılmaktadır (13,17-20). PSA üzerinde yapılan çalışmalar ise sınırlı sayıdadır.

2009 yılında yapılan bir çalışmada, 26 sağlıklı gönüllü erkekte on dört günlük aralar ile her bireyden dörder tane numune alınarak PSA düzeylerinin ölçülmesiyle total PSA'nın birey-içi biyolojik varyasyonu % 20,7 ve referans değişim değeri % 49,4 olarak bulunmuştur (11). Bu değer bizim bulduğumuz %52 olan RCV değerine yakındır.

2005 yılında yapılan diğer bir çalışmada da PSA'nın tek ölçümlerinin prostat kanseri tanısında ve izleminde

yeterli olmayacağı, daha çok örnek alımı ve ortalama konsantrasyon hesaplamasıyla dağılımı azaltarak doğru karar verilebileceği üzerinde durulmuştur (21). Bizim çalışmamıza göre, hastalarda saptadığımız artışın büyük bir kısmı analitik değişkenlik ve birey içi değişkenlik nedeniyle ortaya çıkmış olabilir.

Ulusal ve uluslararası rehberlerde PSA eşik değerleri ve tekrarlanma aralıkları ile ilgili standardizasyon yoktur. Ülkemizde prostat kanserinde toplumsal taramanın mortaliteyi azaltıcı etkisi olmadığından; herhangi bir üriner sistem yakınması olan, semptomu olmadan kişisel olarak tarama isteyen, 65 yaş üzerinde olan, ailesinde prostat kanseri hikâyesi olan hastalara serum total PSA testi ve rektal tuşe aracılığıyla fırsatçı tarama yapılmaktadır (22).

Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzu, sınır vermeksizin yükselen ve kalıcı yüksek kalan PSA düzeyini biyopsi kararı için yeterli kabul etmekte iken Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği Kılavuzu 3.0ng/mL üzeri değerlerde biyopsi önermekte, PSA kinetiğinin ise önemsiz olduğunu vurgulamaktadır (23). Günümüzde parmakla rektal muayene bulgusu ve/veya serum total PSA düzeyinde şüphe uyandıran artışların biyopsi kararı için yeterli olduğu belirtilmiştir (22).

Çalışmamızda tekrarlayan sonuçlardaki değişim ile arada geçen zaman arasında bir fark bulunmamıştır. İlk PSA sonucu 4ng/mL'nin üzerinde olan hastaların sadece %6,9'unun tekrarlayan sonucu RCV'yi aşmış bulundu. Bu hastalarda biyolojik değişkenliğin üzerinde bir fark saptama olasılığı düşük olduğu için tekrar ölçüm istemek çok anlamlı değildir. Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği Kılavuzunun önerdiğine benzer şekilde ilk PSA sonucu 4ng/mL'nin üzerinde olan hastalarda yeni bir ölçüm sonucu beklenmeden biyopsi yapılması daha uygun olabilir.

Literatürde gereksiz test istemi ile ilgili çalışmalar arasında farklı sonuçlar bulunmaktadır (24). Gereksiz test istemi laboratuvarında maliyeti ve iş yükünü arttırması yanısıra birlikte hastalardan daha fazla kan alınmasına neden olmaktadır. Özellikle yatan hastalarda gereksiz test istemlerinin %69,3'e kadar çıktığı gösterilmiştir (25). Ancak PSA testi için bu konu biraz daha farklı ele

alınabilir. Sonuçlarımıza göre, PSA sonucu 4 ng/mL'nin altında olan hastaların %30'unda RCV'yi aşan artış saptanması bu hastalarda tekrar PSA ölçümünün faydası olabileceğini düşündürmektedir. Daha geniş hasta gruplarında yapılan çalışmalarla test tekrar sürelerinin belirlenmesinin faydalı olacağı düşüncesindeyiz.

Amacımız gri zondaki test istemlerinin gereksiz olup olmadığını değerlendirmek olduğundan PSA değerleri 2-10 ng/mL arasındaki hastaları çalışmamıza aldık. Genellikle 2-4 ng/mL arasındaki hastalara biyopsi yapılmadığı için bu hastaların hepsinin biyopsi sonucu olmadığını düşünerek hastaların klinik durumlarını ve tanılarını incelememiş olmamız çalışmamızın kısıtlılıkları arasında sayılabilir.

Sonuç olarak; PSA değerlerindeki yükselme değerlendirilirken RCV değerini aşip aşmadığına bakılmalı ve ona göre yorum yapılmalıdır. Çalışmamızda PSA'daki yükselmelerin çoğunun RCV'yi aşmadığı görüldüğünden bu yükselmelerin bir anlam ifade edip etmediği tartışmalıdır.

Klinisyenlerin biyolojik değişkenlik ve RCV konusunda bilgilendirilmeleri ve tekrarlayan test sonuçlarını değerlendirirken bu konuyu göz önüne almaları faydalı olacaktır. Birçok klinik rehberde laboratuvar testlerinin analitik ve biyolojik değişkenlikleri göz önüne alınmamaktadır. Özellikle PSA gibi biyolojik değişkenliği yüksek olan parametreler için analitik performans ne kadar iyi olsa da tekrarlayan ölçümlerde hastalığa bağlı olmayan artışlar görülmesi doğaldır. PSA için uygun test istemi ve yorumu hastaların da yükselen düzeylerle ilgili endişelerini azaltabilir.

KAYNAKLAR

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2015. Cancer Facts Fig 2015;2015:1-9.
2. Graves HCB, Ph D. Standardization of Immunoassays for Prostate-Specific Antigen A Problem of Prostate-Specific Antigen Complexation or a Problem of Assay Design:3141-4.
3. Lilja H, Christensson A, Dahlén U, Matikainen MT, Nilsson O, Pettersson K, et al. Prostate-specific antigen in

- serum occurs predominantly in complex with α 1-antichymotrypsin. *Clin Chem*. 1991;37:1618–25.
4. Wang MC, Papsidero LD, Kuriyama M, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Prostate antigen: a new potential marker for prostatic cancer. *Prostate* [Internet]. 1981;2:89–96.
 5. Atan A, Guzel O. How should prostate specific antigen be interpreted? *Türk Üroloji Dergisi/Turkish J Urol* [Internet] 2014;39:188–93.
 6. Greene KL, Albertsen PC, Babaian RJ, Carter HB, Gann PH, Han M, et al. Prostate Specific Antigen Best Practice Statement: 2009 Update. *J Urol* [Internet]. Elsevier Inc 2009;182:2232–41.
 7. Kutlu O, Koksall IT. Efforts for Improving the Efficiency of PSA: PSA Density, PSA Velocity, Age-specific PSA, and Free and Complexed PSA. *Türk Üroloji Semin Urol Semin* [Internet] 2013;3:55–60.
 8. Obort AS, Ajadi MB, Akinloye O. Prostate-specific antigen: any successor in sight. *Rev Urol* [Internet]. 2013;15:97–107.
 9. Desirable Biological Variation Database specifications - Westgard [Internet]. <https://www.westgard.com/biodatabase1.htm> (Erişim tarihi: 26 Kasım 2016).
 10. Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, et al.; Polyp Prevention Trial Study Group. Variation of Serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA* 2003;289:2695–700.
 11. Ergen G, Tezcan G, Soydaş ÖA, Yıldırımkaaya MM. Biological variation and reference change value (RCV) of prostate specific antigen (PSA) levels in the serum of healthy young individuals. *Gazi Tıp Dergisi* 2009;152–6.
 12. Laserna-Mendieta EJ, Pineda-Tenor D, Timón-Zapata J, Carretero-Gómez JF, Valle-Muñoz J, Gómez-Serranillos M. A proposed reference change value for an IgA anti-tissue transglutaminase immunoassay to improve interpretation of serial results in celiac patients. *Clin Chim Acta* [Internet]. Elsevier B.V.; 2013;421:12–6.
 13. Klersy C, d'Eril GVM, Barassi A, Palladini G, Comelli M, Moratti R, et al. Advantages of the lognormal approach to determining reference change values for N-terminal propeptide B-type natriuretic peptide. *Clin Chim Acta* [Internet]. Elsevier B.V.; 2012;413:544–7.
 14. Wu AHB. Biological and analytical variation of clinical biomarker testing: Implications for biomarker-guided therapy. *Curr Heart Fail Rep*. 2013;10:434–40.
 15. Matyar S, Goruroglu Ozturk O, Ziyanoğlu Karacor E, Yuzbasioglu Ariyurek S, Sahin G, Kibar F, et al. Biological Variation and Reference Change Value Data for Serum Neuron-Specific Enolase in a Turkish Population. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2016;30(6):1081–5.
 16. Iglesias N, Petersen PH, Ricós C. Power function of the reference change value in relation to cut-off points, reference intervals and index of individuality. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2005 Jan 1 [cited 2016 Dec 10];43:441–8.
 17. Badiou S, Boudet A, Leray-Moragues H, Rodriguez A, Bargnoux AS, Dupuy AM, et al. Monthly reference change value of cardiac troponin in hemodialysis patients as a useful tool for long-term cardiovascular management. *Clin Biochem* [Internet]. The Canadian Society of Clinical Chemists; 2016;49:1195–8.
 18. Corte Z, Garcia C, Venta R. Biological variation of cardiac troponin T in patients with end-stage renal disease and in healthy individuals. *Ann Clin Biochem An Int J Biochem Lab Med* [Internet]. 2014;52:53–60.
 19. Sandoval Y, Herzog CA, Love SA, Cao J, Hu Y, Wu AHB, et al. Prognostic Value of Serial Changes in High-Sensitivity Cardiac Troponin I and T over 3 Months Using Reference Change Values in Hemodialysis Patients. *Clin Chem* [Internet]. 2016;62:631–8.
 20. Simpson AJ, Potter JM, Koerbin G, Oakman C, Cullen L, Wilkes GJ, et al. Use of observed within-person variation of cardiac troponin in emergency department patients for determination of biological variation and percentage and absolute reference change values. *Clin Chem*. 2014;60:848–54.
 21. Sölétormos G, Semjonow A, Sibley PEC, Lamerz R, Petersen PH, Albrecht W, et al. Biological variation of total prostate-specific antigen: A survey of published estimates and consequences for clinical practice. *Clin Chem*. 2005;51:1342–51.
 22. Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği [Internet]. <https://www.trod.org.tr/egitim.php?id=90> (Erişim tarihi: 22 Aralık 16).

23. Heidenreich a, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, et al. Guidelines on Prostate Cancer. Update [Internet]. 2011;53:31–45.
24. Demir S, Zorbozan N, Basak E. Unnecessary repeated total cholesterol tests in biochemistry laboratory. *Biochem Medica*. 2016;26:77–81.
25. Miyakis S, Karamanof G, Lontos M, Mountokalakis TD. Factors contributing to inappropriate ordering of tests in an academic medical department and the effect of an educational feedback strategy. *Postgr Med J* [Internet]. 2006;82:823–9.

Febril konvülsiyon etyopatogenezinde genetiğin rolü

THE ROLE OF GENETICS IN FEBRILE CONVULSION ETIOPATHOGENESIS

Enise Nur ÖZLEM¹, Semra HIZ²

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye

² Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Febril konvülsiyon çocuklukta en sık görülen konvülsiyon tipidir ve altı ay ile beş yaş arasında %2-5 sıklıktadır. Basit ve kompleks olarak sınıflandırılır. Febril konvülsiyon multifaktöriyel olarak genetik ve çevresel faktörlerin etkisinde kalıtılmaktadır. Aile öyküsü hem ilk febril konvülsiyon hem de tekrarlayan febril konvülsiyonlar için risk faktörüdür. Hastaların %34'ünde aile öyküsü pozitifdir. Febril epileptik sendromlar için genetik anormallikler rapor edilmiştir bunlar; süt çocuğu myoklonik epilepsisi(Dravet sendromu) ve Febril nöbetli jeneralize epilepsi +'dır. Febril nöbetli jeneralize epilepsi + SCN1A (voltaj-kapılı sodyum kanalı)'daki mutasyonların kompleks otozomal dominant kalıtılmasıyla ortaya çıkar. Dravet sendromu bebeklikte başlayan en dirençli epilepsilerden biridir. Literatürde febril konvülsiyonlarla ilişkili olduğu bildirilen başka genler de vardır.

Bu çalışmada febril konvülsiyonların etyopatogenezinde genetik faktörlerin önemine vurgu yapmak üzere son literatür bilgilerinin düzenlenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Febril konvülsiyon, aile öyküsü, genetik

ABSTRACT

Febrile seizures are the most common seizures of childhood, occurring in 2 to 5 percent of children six months to five years of age. Febrile seizures are classified into simple and complex. Febrile seizure has a multifactorial inheritance, suggesting that both genetic and environmental factors are causative. A positive family history of febrile seizures, which can be elicited in %34 of the patients, is a definite risk factor for both a first febrile seizure and recurrent febrile seizures. Genetic abnormalities have been reported in patients with febrile epilepsy syndromes, such as severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet Syndrome) and generalized epilepsy with febrile seizures plus. Genetic epilepsy with febrile seizures plus is a complex autosomal dominant disorder usually caused by mutations in SCN1A (a voltage-gated sodium channel). Dravet syndrome is one of the most intractable forms of epilepsy that begins in infancy. In literature, there are also several reported genes in association with febrile seizures.

In this study, we aimed to review the latest literature to emphasize the importance of genetic factors in the etiopathogenesis of febrile seizures.

Keywords: Febrile seizure, family medical history, genetics

Enise Nur ÖZLEM

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi

İZMİR

Febril konvülsiyonlar (FK) çocuklarda görülen en sık konvülsiyon tipidir ve çocukluk çağı nörolojik bozuklukları arasında en üst sıralardadır. FK'dan ilk defa M.Ö. 2080 yılında Hammurabi'nin Babil kitabelerinde söz edilmektedir. FK'nın ateş ve yaşla ilişkisi ilk defa milattan 400 yıl önce Hipokrat tarafından ortaya konulmuştur (1).

FK, merkezi sinir sistemi enfeksiyonu, metabolik bozukluğu, afebril konvülsiyon öyküsü olmayan ve ateşli bir hastalık sırasında ortaya çıkan konvülsiyon olarak tanımlanır (2). Başlangıç yaşı 6 ile 60 ay arasında değişir ve en sık 18 ay civarında görülür (3).

Febril Konvülsiyon neden oluşuyor?

FK'nın patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Tüm çocuklar ateşlendiği halde neden sadece bazılarında konvülsiyon geliştiği konusuna açıklama getirilmeye çalışılmıştır. Çalışmalarda FK'lı çocuklarda interferon- α , nöron spesifik enolaz yüksekliği, tiroid stimüle edici hormon, prolaktin, büyüme hormonu ve kortizol düzeylerinde düşüklük, santral termoregülasyon bozuklukları, MSS olgunlaşmasında gecikme, eksitator aminoasitlerde artma, demir eksikliği anemisi ve çinko eksikliği tespit edilmiştir. Ancak bütün bunların FK patogeneziindeki rolleri halen tartışmalıdır (4).

FK ekstraserebral akut enfeksiyonlarla birlikte. Bu enfeksiyonların etiolojisinde virüsler, bakterilere oranla daha sık rol oynar (5). En sık, üst solunum yolu enfeksiyonlarında, akut otitis medyada, gastrointestinal enfeksiyonlarda, özellikle de ekzantema subitum (6. hastalık) sırasında görülür. Son yıllarda Herpes virus tip 6'nın neden olduğu FK'dan sıkça söz edilmektedir (6). Bu virüsün yol açtığı konvülsiyonlar genellikle komplike (fokal, uzamış, tekrarlayan) febril konvülsiyon olarak sıklıkla küçük yaşlarda, özellikle de 1 yaşın altında görülmektedir (6). Aşıların, özellikle de boğmaca ve kızamık aşılarının FK'ya neden olabileceği bilinmektedir (7,8).

Sınıflama

FK'lar basit ve kompleks febril konvülsiyonlar (KFK) olmak üzere iki grupta sınıflandırılırlar. Başlangıcından itibaren jeneralize olup 15 dakikadan kısa süren ve 24 saat içinde tekrarlamayan nöbetler basit; fokal başlangıç

Tablo I. FK'nın sınıflandırılması (10)

Basit FK (aşağıdakilerden hepsi birlikte)	Kompleks FK (aşağıdakilerden en az biri)
15 dakikadan kısa süren	15 dakikadan uzun süren
Jeneralize	Fokal
24 saat içinde tekrarlamayan	24 saat içinde tekrarlayan

15 dakikadan uzun sürme ya da 24 saat içinde tekrarlama özelliklerinden en az birini taşıyan konvülsiyon komplike FK olarak tanımlanır (3,9,10).

Otuz dakikadan uzun sürdüğünde ya da arada bilinç açılmaksızın 30 dakika içinde tekrarladığında febril status epileptikus olarak adlandırılır ve tüm status epileptikusların %25'ini, 2 yaşında görülen status epileptikusların ise üçte ikisinden fazlasını FK'lar oluşturur (3).

Epidemiyoloji

FK çocuklarda en sık rastlanan nöbet tipi olup, tüm çocukların %2-5'inde görülmektedir (11,12). Ülkemizde FK sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde; Gökyiğit ve ark.'nın yaptığı çalışmada, FK sıklığı % 5,8, Öztürk ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada ise % 2,6 olarak bulunmuştur (13,14). FK erkek çocuklarda kız çocuklara oranla daha fazla görülür. Okumura ve ark.'nın 203 hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmada, erkek/kız oranı 1,3/1, Knudsen'in yapmış olduğu çalışmada ise bu oran 1,4/1, ülkemizde Özmen ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada ise 1,36/1 olarak bulunmuştur (15-17).

Verilerle Aile Öyküsü

Aile öyküsünde genetiğin, mutasyonların patogeneziindeki rolünden sonra ülkemizde ve dünyada aile öyküsü ile ilgili yapılan çalışmalar literatürle uyumlu ve ilgi çekicidir. Birinci derece akrabalarda FK sıklığı %34'e kadar çıkabilmektedir (18).

Wallace ve ark.'nın (19) çalışmasında, 1. derece akrabalarda FK öyküsü % 17, Kölfen'in (20)

çalışmasında % 16,3, Ling'in (21) çalışmasında % 26,6 olarak bulunmuştur (19-21). Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1. derece akrabalarda FK görülme sıklığı %8,9 bulunmuştur (1).

Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada genetik geçiş hipotezini destekler şekilde, olgu serilerinde 1. derece akrabalarda FK görülme sıklığı %20,8 bulunmuştur. FK geçiren çocukların ailelerinde epilepsi görülme oranı da normal popülasyondan fazla bulunmuştur (22).

Özaydın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 471 hastanın % 34'ünün birinci derece yakınında (anne, baba ve kardeşlerinde) FK geçirme öyküsü bulunmuş, bu hastaların 301'inde anne ve babada, 170'inde kardeşlerde ve 325 hastanın ikinci derece yakınında FK geçirme öyküsü olduğu bildirilmiştir (18).

FK geçiren çocukların ailesinde % 25- 40 oranında ve kardeşlerde % 9-22 oranında FK öyküsü olduğu literatürde bildirilmektedir (23). Berg ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada birinci derece aile öyküsünün FK riskinde major, ikinci derece ve üçüncü derece aile öyküsünün ise minör bir faktör olduğu bildirilmiştir (24).

Törer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 1. derece akrabalarda FK öyküsü % 34, ikinci derece akrabalarda % 22 sıklıkla varken, % 44 hastada ise aile öyküsünün olmadığı bildirilmiştir (25).

Şen ve arkadaşlarının çalışmasında tüm hastalar dikkate alındığında % 27, 8 oranında hasta ailesinde FK ve/veya epilepsi öyküsü belirlenmiştir. Bu oranın status epileptikusta % 71,4 ve KFK'da % 66,6'ya ulaşmakta olduğu rapor edilmiştir. Bu sonuç, FK'larda ve özellikle de status epileptikus ile KFK'da ailede nöbet öyküsünün olumsuz bir faktör olduğunu göstermektedir (26). Bununla ilgili olarak yapılan başka çalışmalarda da aile öyküsünün FK'da olumsuz risk faktörü olabileceği vurgulanmıştır (27,28). Aile hikayesi pozitif olan hastalarda konvülsiyon süresinin daha uzun olması ve FK geçirme yaşının daha erkene kayması, genetik etkinin nöbetin kötü doğasına yansımaları olarak düşünülebilir. Nitekim status epileptikusta küçük yaş ile uzun süre arasında olumsuz ilişki bildirilmektedir (29).

FK ve Risk faktörleri

İlk kez febril konvülsiyon geçirme, yeniden febril konvülsiyon geçirme ve epilepsi gelişimi için risk faktörleri bildirilmiştir (30). Bunlar sıra ile Tablo II, III ve IV'te sunulmuştur.

Tablo II. İlk kez FK geçirme risk faktörleri

Genel popülasyonda
1. veya 2.derece akrabada FK öyküsü olması
-Yenidoğan döneminde hastanede 30 günden fazla kalma
-Gelişim geriliği
-Yuvaya devam etme
(Bu kriterlerin ikisi varsa FK geçirme riski %28)

Tablo III. Febril konvülsiyon geçirmiş olgularda rekürrens ve epilepsi gelişimi açısından risk faktörü olan durum

Tekrarlama için risk faktörleri	Epilepsi için risk faktörleri
Ailede FK öyküsü olması	-Nörogelişimsel gerilik
-18 aydan küçük olma	-Komplike febril konvülsiyon
-Ateş yüksekliğinin derecesi(düşük olması)	-Ailede epilepsi öyküsü olması
-Ateş süresi(kısa olması)	-Ateşin süresi(kısa olması)

Tablo IV. FK rekürrensi ve epilepsi gelişimi açısından risk faktörü olmayan durum (18)

Tekrarlayan FK	Epilepsi
Nörolojik gelişim anormalliği	Ailede FK öyküsü
Kompleks febril konvülsiyon	İlk FK geçirme yaşı
Birden fazla kompleks özellik olması	Zirve sıcaklık derecesi
Cinsiyet, etnik köken	Cinsiyeti etnik köken

Bir risk faktörü olarak Aile öyküsü ve genetiğin rolü

Risk faktörlerine bakıldığında aile öyküsünün en önemli etken olduğu görülmektedir. Hem ilk kez FK için, hem tekrarlama için, hem de devamında epilepsi gelişiminde aile öyküsü bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Aile öyküsü ve genetik yatkınlık tüm çalışmalarda dikkat çekilen en önemli faktörlerdir (31). FK'nın genetik temeli olduğu bilinmektedir ancak kalıtım şekli henüz belli değildir. Poligenik, otozomal dominant ve otozomal resesif modeller tanımlanmıştır. Değişen oranlarda çevresel faktörler de etkilemektedir. Aile öyküsü olanlarda voltaj-kapılı sodyum kanal subunit genlerinde (SCN1A, SCN1B, SCN2A) ve GABA(A) reseptör subunit (GABRG2, GABRD) genlerinde polimorfizmler bildirilmiştir (32,33). Günümüzde yapılan çalışmalarda belirtilen genler dışında birçok gen de belirtilmiştir, ancak derlememizde sık rapor edilenlerden bahsedilmiştir.

FK ile ilişkili literatürde bildirilen genler ve lokasyonları Tablo V'te görülmektedir.

Tablo V. Febril konvülsiyon ile ilişkili gen lokusları (34)

FEB1	8q13-q21	
FEB2	19p	
FEB3	2q23 – q24 FEB3A-2q23- SCN1A SCN9A	FEB3B-2q24-
FEB4	5q14q15- GPR98	
FEB5	6q22-q24	
FEB6	18p11 – IMPA2	
FEB7	21q22	
FEB8	5q31 GABRG2 geni	
FEB9	3p24,2- p23	
FEB10	3q26	
FEB11	8q13 CPA6 gen	

FEB1. Wallace ve arkadaşları 1996 yılında büyük bir Avustralyalı ailede 8q18-q21 bölgesinde otozomal dominant bir lokus belirlemiştir (32).

FEB2. 1998'de Johnson ve arkadaşları tarafından 19p13.3 bölgesinde otozomal dominant FK lokusu tanımlandı. Bu bölge CSNK1G2(casein kinase 1 gamma 2 isoform) genini kodlar ve bu gen büyük kazein kinaz 1 ailesinin üyesi olarak veziküller arası trafikten, küçük sinaptik veziküllerden nörotransmitter salınımından sorumludur (32).

FEB3. Peiffer ve arkadaşları tarafından 1999'da Utahlı bir ailede otozomal dominant özelliğiyle 2q23-q24 kromozomunda gösterilmiştir. Bu bölge aynı zamanda GEFS+ lokusu olarak da bilinmektedir (32).

Aile Öyküsünde IL-10

Aile öyküsünde etkili olabilecek diğer bir çalışma sonucu da IL-10 ile ilgilidir. Herediter faktörler bireylerin enfeksiyonlara inflamatuvar cevabında etkili olmakla beraber yaş ve beyin matürasyonu ile ilgili olarak zaman içerisinde değişime uğramakta ve ateşe karşı konvülsif eşik değeri yükselmektedir. Proinflamatuvar sitokinlerden IL-1 β , IL-6, TNF- α ve antiinflamatuvar sitokin olan IL-10'un enfeksiyonlara karşı ateş cevabının düzenlenmesinde rol oynadığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (35,36).

FK ile ilişkili diğer önemli genler: SCN1A ve Sodyum subunit genleri

FK'larda genlerden bahsederken en önemlilerinden olan SCN1A ve SCN1B'ye değinmek gerekir.

Sodyum kanalları por şeklindeki alfa ve düzenleyici beta alt ünitelerinden oluşmaktadır. Bilinen 11 alfa alt tipi ve 3 beta alt tipi mevcuttur. Epilepsi, periyodik paralizi, miyotoni, kardiyak aritminin nedeni olarak 11 alfa alt tipin 4'ünde ve 3 beta alt tipin 1'inde mutasyonlar tespit edilmiştir. Sodyum kanalının spesifik mutasyonu, febril nöbetler gibi selim, kendini sınırlayan hastalıklardan dirençli nöbetlere ve entellektüel kayıp yapan ciddi epilepsilere kadar değişen epilepsi sendromlarıyla ilişkilidir (37).

SCN1A geni doğumda yapılmaya başlanıp erişkinlikte yapımı devam etmektedir. Santral sinir sisteminde serebral korteks ve hipokampusu da içeren epileptogenezde önemi olduğu bilinen beyin alanlarında yaygın olarak mevcuttur. Üç farklı epileptik sendromun nedeni olarak SCN1A mutasyonu bulunmuştur. Bu sendromlar; febril nöbet artı jeneralize epilepsi (FNJE +), febril nöbet artı temporal lob epilepsisi (FNTLE) ve süt çocuğu miyoklonik epilepsisi (SÇME) dir (38-40). SCN1A'daki mutasyonları nöronal hücrelerin kendiliğinden ve kontrolsüz deşarjına neden olmaktadır. Bu mutasyonların fonksiyonel değerlendirilmesi için yapılan birkaç çalışmada, FNJE'li ailelerde üç mutasyon üzerinde odaklanılmıştır. Bunlar T875M, W1204R ve R1648H'dir (40). Bu fonksiyonel çalışmalar sodyum kanal mutasyonlarının sodyum geçişini değiştirerek nöronal hipereksitabiliteye neden olduğunu göstermiştir (41). FNJE'li geniş bir ailede, kromozom 2q23-24'de haritalanan SCN1A'da D188V mutasyonu tespit edilmiştir. D188V mutasyonu, 1. alanın S3 transmembran parçasına çok yakın intraselüler halkada lokalizedir (42). Bu mutasyon yüksek frekanslı kanal aktivitesi süresince sodyum geçişinin kümülatif inaktivasyonunun azalmasına neden olmaktadır ve sonuç olarak membran hipereksitabilitesiyle uyumlu bir etki oluşturmakta ve bu da nöbet eşiğini düşürmektedir. Bu mekanizma sodyum kanallarında mutasyonun neden olduğu epilepsilerin patolojisinde temel teşkil etmektedir (37).

Nörodejeneratif hastalıklardan sonra FK'da Apolipoprotein E

Apolipoprotein E nörodejeneratif hastalıkların progresyonunda ilişkili bulunmuştur. Giray ve arkadaşlarının çalışmasında apolipoprotein E'nin genetik varyasyonlarının febril konvülsiyon ile ilişkisi araştırılmıştır. Basit ve kompleks FK'lı 69 hasta kontrol grubuyla değerlendirilmiş ve anlamlı bir fark bulunmamış. FK'lı hastalar kendi aralarında değerlendirildiklerinde KFK'de ϵ 3/4 genotipi görülmemiştir. Çalışma grubunda pozitif aile öykülü (%22) hasta pozitif olmayanlarla karşılaştırıldığında APOE genotipinin dağılımında belirgin bir fark bulunmamıştır (53).

FK'ların da bir parçası olduğu 2 önemli genetik temelli hastalık söz konusudur.

a. Febril nöbetli jeneralize epilepsi + (FNJE + ,GEFS+)

FNJE + son dönemde tariflenmiş otozomal baskın geçişli, hastanın ailesinde değişik nöbet fenotipleri öyküsünün olduğu bir sendromdur. Ateşli nöbetlerin altı yaşından sonra da görülmeye devam ettiği bu durum, SCN1A mutasyonları yelpazesinin hafif ucundayken Dravet sendromu ağır ucundadır (43).

FNJE +'daki ilk tanımlanan genetik bozukluk voltaj-kapılı Na kanalının β 1 alt birimini kodlayan SCN1B geninde bir nokta mutasyondur. Bu mutasyon triptofanın 121. pozisyonunda bir sistein kalıntısıyla disülfid köprüyü bozacak şekilde yer değiştirmesine karşılık gelir ve β 1 alt biriminin hücre dışına bakan bölümünde sekonder yapıda bir bozulma meydana gelir. Bu durum, β 1 alt birim işlevinde bir kayba neden olur.

İdiopatik epilepsi genetiğindeki gelişmeler, inhibitör nöronlarda uyarılmadaki azalmanın FNJE + için sodyum kanalı mutasyonlarına neden olan en önemli hastalık yapıcı etken olduğunu hipotezini getirmiştir. GABAA reseptörünün γ 2 alt birimindeki ileri mutasyon FNJE + ile ilişkili bulunmuştur. Bu mutasyonlardan birisi (R43Q) N terminal ekstraselüler bölümünde benzodiazepin bağlama bölgesindedir. Diğerleri ise M2 ve M3 transmembran segmentlerini birleştiren kavımdadır (K289M) (44).

b. Dravet sendromu

Dravet sendromu diğer adı ile süt çocuğunun ağır miyoklonik epilepsisi çoğunlukla bir yaşından önce ortaya çıkar. Öncesinde nöromotor gelişimi normal olan çocuklarda hastalık uzamış ateşli yaygın veya tek taraflı klonik nöbetler ile başlar. Ateşli hastalıklar, aşılardan ve sıcak su banyosu nöbetleri tetikleyebilir. Miyokloniler, atipik absans ve kısmi nöbetler iki yaşında görülmeye başlar. Bazı olgularda nöbetler başlangıçtan beri ateşsiz olabilir ve yine bazı olgularda miyoklonik nöbetler olmayabilir (45).

Erken dönemde nörolojik gelişimi yaşına uygun olan hastaların özellikle ikinci yaşında bilişsel işlevleri ve

davranışları etkilenmeye başlar. Etkilenen çocukların %60'ında ataksi, %20'sinde piramidal bulgular görülür (46). Hastaların yaklaşık 2/3'ünde SCN1A geninde mutasyonlar saptanmıştır (47). İnteriktal EEG ilk yılda genellikle normaldir, nadiren kendiliğinden veya ışık uyarısı ile beliren diken dalga deşarjları görülebilir. Epileptiform EEG bulguları 2-3 yaşlarında belirir; börtler halinde yaygın çoklu dikenler ve çoklu diken yavaş dalgalar veya diken yavaş dalgalar görülür. Deşarjlarla birlikte miyokloni olabilir veya olmayabilir. Zemin aktivitesi normal, düzensiz olabilir, 4-5 Hz monomorf teta ritmi gösterebilir (48). Nöbetler bilinen antiepileptiklere yanıtızdır. Valproik asit ve klobazam en etkili ilaçlardır. Yeni bir antiepileptik olan stiripentolun erken dönemde tedaviye eklenmesinin nöbet sıklığını ve şiddetini azalttığı bildirilmektedir (46,49).

Ailesel Akdeniz Ateşi Olan Çocuklarda Febril Konvülsiyon

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA, FMF) kendini sınırlayan ateş ve serözit ataklarıyla karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. Bu hastalık Mediterranean Fever gene (MEFV, OMIM 608107) olarak bilinen gendeki mutasyonlar ile oluşur. MEFV 10 ekzondan oluşmakta, 781 aminoasitten oluşan pyrin adındaki proteini kodlamaktadır. Bu protein inflamasyon üzerinde negatif düzenleyici olarak rol oynamaktadır (50).

Çomak ve ark. yaptığı çalışmada 97 Türk FMF'li hastada FK sıklığı genel popülasyona göre yüksek bulunmuştur (%5'e karşılık %13,4). Çalışmalarında ayrıca MEFV allellerindeki mutasyon sıklığı FK pozitif ve negatif hastalarda farklı bulunmamıştır (51). Özen ve ark. yaptığı çalışmada ise 104 FK'lı hastada MEFV gen mutasyonu ve özellikle M694V mutasyonu FK ile pozitif ilişkili bulunmuştur (52).

Sonuç olarak,

Febril konvülsiyon oluşumunda bir çok risk faktörü vardır. Bu risk faktörleri olasılıkla kompleks şekilde patogeneze etkilidir. Hala tam olarak açıklanamamış olsa da risk faktörlerinin febril konvülsiyon oluşmasındaki yeri yadsınamaz. Yadsınamayan en önemli faktör de aile öyküsü ve genetik yatkınlıktır. Günümüzde febril

konvülsiyonun aile öyküsünde nasıl bir genetik geçişinin olduğu tam olarak adlandırılmamış ancak birçok hipotez ileri sürülmüş, birçok gen lokusu ve birçok mutasyon saptanmıştır. Literatürde epilepsi ve febril konvülsiyon oluşum patogenezi en çok sodyum kanallarının rolünden bahsedilmiş, bunun dışında bazı çalışmalarda FEB adlı gen lokusları ve ilişkili sendromların febril konvülsiyonla ilişkisine dikkat çekilmiştir. Yapılacak kapsamlı epidemiyolojik ve genetik çalışmalar sonucunda elde edilen verilerle, şu anda literatürde var olan verilerin gelecekte febril konvülsiyon etyopatogenezinde genetik yatkınlığın rolünü sağlamlaştıracığı ve aydınlatacağı bir gerçektir

KAYNAKLAR

1. B. Öztürk, B. Nalbantoğlu, E. Çelik Güzel, S. Hatipoğlu, A. Nalbantoğlu. Çocuk acil ünitesine febril konvülsiyon tanısıyla başvuran beş ay-beş yaş arasındaki çocukların retrospektif olarak incelenmesi. Çocuk Dergisi 2011;11:114-121.
2. Reese C. Graves, MD; Karen Oehler, MD, PhD; and Leslie E. Tingle, MD. Febrile seizures: risks, evaluation, and prognosis. American Family Physician 2012;85:149-153.
3. Shinnar S, Glauser TA. Febrile seizures. J Child Neurol 2002;17:44-53.
4. Yakut A. Febril Konvülsiyon. 47. Milli Pediatri Kongresi Özet Kitabı 2003;s.53-7.
5. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Pediatri Notları. Nörolojik hastalıklar 1. cilt: 19-21.
6. Suga S, Suzuki K, Ihira M et al. Clinical characteristics of febrile convulsions during primary HHV-6 infection. Arch Dis Child 2000;82:62-6.
7. Merckenslager A. Therapeutische und diagnostische leitlinien beim fieberkampf im kindesalter. Kinder - und Jugendmedizin 2002;6:37-40.
8. Apak S. Pediatrik Epileptoloji ve Antikonvülsif ilaç tedavisi. 1. baskı. İstanbul, Sanal Matbaacılık 1986;93-107.
9. Steering Committee on Quality Improvement and Management Subcommittee on Febrile Seizures American Academy of Pediatrics. Febrile seizures: clinical practice guideline for the long-term management of the child with simple febrile seizures. Pediatrics 2008;121:1281-1286.
10. Practice parameter: long-term treatment of the child with simple febrile seizures. American Academy of Pediatrics.

- Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. *Pediatrics* 1999;103 (6 pt 1):1307-9.
11. Baumann RJ, Duffner PK. Treatment of children with simple febrile seizures: the AAP practice parameter. *American Academy of Pediatrics Pediatr Neurol* 2000;23:11-17.
 12. Rosenbloom E, Finkelstein Y, Adams-Webber T, Kozar E. Do antipyretics prevent the recurrence of febrile seizures in children? A systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Eur J Paediatr Neurol* 2013;17:585-588.
 13. Gökyiğit A, Çalışkan A. Prävalenz der Fiberkrämpfe in İstanbuler Grundschulen. *Internationale Pädiatrie* 1988;19:69-73.
 14. Öztürk MK, Önal AE, Tümerdem Y, et al. Prevalence of febrile convulsions in a group of children aged 0 to 9 years in a slum in İstanbul. *Medical Bulletin of İstanbul Medicine Faculty* 2002;35:79-84.
 15. Okumura A, Uemura N, Suzuki M, Itomi K, Watanabe K. Unconsciousness and delirious behavior in children with febrile seizures. *Pediatr Neurol* 2004;30:316-9.
 16. Knudsen FU. Febrile seizures-treatment and outcome. *Brain Dev* 1996;18:438-49.
 17. Özmen M, Çalışkan M. Febril konvülsiyonlar. *İst Çocuk Klin Derg* 1995;30:116-21.
 18. E. Özaydın, M. Z. Yaşar, A. Güven, A. Değerliyurt, S. Vidinlisan, G. Köse Febril konvülsiyonlu 1385 vakanın klinik özellikleri ve risk faktörleri. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2011;5:11-18.
 19. Wallace SJ. Febrile seizures. *Epilepsia* 1996;2:28-33.
 20. Kölfen W, Pehle K, König S. Is the long-term outcome of following febrile convulsions favorable? *Dev Med Child Neurol* 1998;40:667-71.
 21. Ling SG. Febrile convulsions: Acute seizures characteristics and anti-convulsant therapy. *Annals of Tropical Ped* . 2000;20:227-30.
 22. Ü. Yılmaz, R. Özdemir, T. Çelik, E. Ataş. Febril konvülsiyonlu çocuklarda klinik ve paraklinik özellikler. *Dicle Tıp Dergisi* 2014;41:156-162.
 23. Hauser WA, Annegers JF, Anderson VE, Kurland LT. The risk of seizure disorders among relatives of children with febrile convulsions. *Neurology* 1985;35:1268-73.
 24. Berg AT, Shinnar S, Shapiro ED, Salomon ME, Crain EF, Hauser WA. Risk factors for a first febrile seizure: a matched case-control study. *Epilepsia* 1995;36:334-41.
 25. E. Töret, M. İnalhan, F. Yıldız, Ö. Temel, Ö Arslan. Çocuklarda Febril Konvülsiyonların Değerlendirilmesi. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni* 2010;41:65-72.
 26. Y. Şen, İ. Şengül, N. Arslan, N. Kabakuş. Febril Konvülsiyonlar:265 Olgunun Analizi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2008,17:75-79.
 27. Robinson R, Gardiner M. Genetics of childhood epilepsy. *Arch Dis Child* 2000;82:121-5.
 28. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, O'Dell C, Alemany M, Newstein D et al. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood: An extended follow up. *Pediatrics*. 1996;98:216-25.
 29. Hanhan UA, Fiallos MR, Orłowski JP. Status epilepticus. *Pediatr Clin North Am* 2001;48:683-9.
 30. Ş. Haspolat. Febril Konvülsiyon. *Türkiye Milli Pediatri Derneği Türkiye Çocuk Nörolojisi Derneği Ortak Kılavuzu* 2014:19-25.
 31. Ç. Nuhoglu, S. Aka, A. Türkmen, N. Karatoprak, A. Özgüner. Febril konvülsiyon ve epileptik konvülsiyonlarda aile öyküsü. *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 2002;13:153-155.
 32. Nakayama J, Arinami T. Molecular genetics of febrile seizures. *Epilepsy Res* 2006;70:190-8.
 33. Nakayama J. Progress in searching for the febrile seizure susceptibility genes. *Brain Dev*. 2009;31:359-65.
 34. <http://www.omim.org/entry/121210?search=FEB1&highlight=feb1>
 35. Virta M, Hurme M, Helminen M. Increased plasma levels of pro and anti-inflammatory cytokines in patients with febrile seizures. *Epilepsia* 2002;43:920-3.
 36. Haspolat S, Baysal Y, Duman O, Coskun M, Tosun O, Yegin O. Interleukin-1alfa, interleukin-1beta and interleukin-1Ra polymorphisms in febrile seizures. *J Child Neurol* 2005;20:565-8.
 37. H. Seğmen. İdyopatik jeneralize epilepsilerde genetiğin yeri ve SCN1A geninde D188V mutasyonu. *Nöroloji Uzmanlık tezi* 2005.
 38. A. Escayg, B. T. MacDonald, M. H. Meisler et al. Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2. *Nat. Genet* 2000;24:343-345.
 39. T. Sugawara, E. Mazaki-Miyazaki, M. Ito, H. Nagafuji et al. Na v1.1 mutations cause febrile seizures associated with a febrile partial seizures. *Neurology* 2001;57:703-705.

40. L. Claes, J. Del-Favero, B. Ceulemans, L. Lagae, C. Van Broeckhoven and P. De Jonghe, De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1 cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am. J Hum. Genet* 2001;68:1327-1332.
41. A. K. Alekov, M.M. Rahman, N. Mitrovic, F. Lehmann-Horn and H. Lerche. Enhanced inactivation and acceleration of activation of the sodium channel associated with epilepsy in man. *Eur. J Neurosci* 2001;13:2171-2176.
42. C. Lossin, W.W. Dao, T.H. Rhodes, C.G. Vanoye and A.L. George. Molecular basis of an inherited epilepsy. *Neuron* 2002;34:877-884.
43. Ohmori I, Ouchida M, Ohtsuka Y, et al. Significant correlation of the SCN1A mutations and severe myoclonic epilepsy in infancy. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;295:17-23.
44. A. Akay, N.C. Sümer, Y. Uyanıkgil. İyon kanalları ve epilepsi patojenezindeki rolleri 2010; Arşiv 19:72-84.
45. M. Özmen, B. Tatlı, B. Ekici. Yenidoğan ve sütçocuğunun epileptik sendromları *Türk Ped Arş* 2011;46:191-5
46. Okumura A, Watanabe K, Negoro T, et al. Long-term follow-up of patients with benign partial epilepsy in infancy *Epilepsia* 2006;47:181-5.
47. Dravet C, Bureau M, Oguni H, et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy: Dravet syndrome. *Adv Neurol* 2005;95:71-102.
48. Singh R, Andermann E, Whitehouse WP, et al. Severe myoclonic epilepsy of infancy: extended spectrum of GEFS+? *Epilepsia* 2001;42:837-44.
49. Millichap JJ, Koh S, Laux LC, et al. Child Neurology: Dravet syndrome: when to suspect the diagnosis. *Neurology* 2009;13: e59-62.
50. F. Önen. Familial Mediterranean fever. *Rheumatology International* 2006;26:489- 496.
51. E. Çomak, Ö. Tüfekçi, F. Kılıçbay, et al. Febrile seizures in children with familial Mediterranean fever: Coincidence or association? *European Journal of Paediatric Neurology* 2015;19:572-576.
52. F. Özen, N. Koçak, S. Kelekçi, I.H. Yıldırım, G. Hacimuto, Ö. Özdemir. The prevalence of Familial Mediterranean Fever common gene mutations in patients with simple febrile seizures. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2014; 18:657-660.
53. Giray O, et al. Role of Apoprotein E in febrile convulsions. *Ped Neurol* 2008;39(4):241-44.

Bitkisel Ürünlerle Tedavilerde İlaç Etkileşimleri

DRUG INTERACTIONS IN THE TREATMENT WITH HERBAL PRODUCTS

Şule KALKAN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD; İzmir, Türkiye

ÖZ

Bitkisel ürünler hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi ve kanser gibi birçok kronik hastalığın önlenmesi ve tedavisinde kullanılmaktadır. Bitkisel ürünlerin doğal kaynaklı olması güvenli oldukları anlamına gelmemektedir. Bitkisel ürünlerin ilaçlarla birlikte kullanımı ciddi bitkisel ürün-ilaç etkileşimlerine yol açabilmektedir. İlaçlarla etkileştiği rapor edilen bitkiler St. John's wort (*Hypericum perforatum*), Ginkgo (*Ginkgo biloba*), Ginseng (*Panax ginseng*), Ginger (*Zingiber officinale*), Garlic (*Allium sativum*), Echinasea ve Valerian'dır. Bu çalışmada sık kullanılan bitkisel ürünlerle, farmakokinetik ve farmakodinamik ilaç etkileşimleri derlenmiştir. Bitkisel ürün kullanımı sitokrom P450 enzimleri (CYP450) ve P-glikoproteinleri (P-gp) inhibisyonu veya indüksiyonu ile ilaçların emilim, dağılım, metabolizma ve atımlarını değiştirebilir. Farmakokinetik etkileşimler, ilacın farmakolojik etkisinde azalma ve artmaya yol açabilir. Ayrıca ilaca bağlı yan etki ve toksik etki görülebilir. Bitkisel ürünler ve ilaçlar arasındaki farmakodinamik etkileşimler ilaç etkisini artıracak aditif ve sinerjistik etkileşimler veya ilaç etkisini azaltacak antagonistik etkileşimler olabilir. Bitkisel ürünlerle etkileşimi tanımlanan ilaçlar antikoagülanlar, antitrombotikler, kardiyovasküler ilaçlar, immunosüpresanlar, sedatifler, antidepresanlar, statinler, antikanser ilaçlar ve anti-HIV ilaçlardır. Bitkisel ürün-ilaç etkileşimleri özellikle terapötik indeksi dar olan ilaçlarda daha önemlidir. Hekimler hastalarına ilaç reçete ederken bitkisel ürün kullanımını sorgulamalıdır. Etkililiği ve güvenliliği klinik kontrollü araştırmalarla kanıtlanmamış bitkisel ürünler önerilmemelidir.

Anahtar Kelimeler: bitki, ilaç, bitki-ilaç etkileşimleri, farmakokinetik, farmakodinamik

ABSTRACT

Herbal products are used in the prevention and treatment of many chronic diseases such as hypertension, diabetes, hyperlipidemia and cancer. Herbal products which are obtained from natural sources does not mean that they are safe. The use of herbal products with drugs can lead to serious herbal product-drug interactions. Herbs that are reported to interact with drugs include St. John's wort (*Hypericum perforatum*), Ginkgo (*Ginkgo biloba*), Ginseng (*Panax ginseng*), Ginger (*Zingiber officinale*), Garlic (*Allium sativum*), Echinasea ve Valerian. This study was reviewed pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with commonly used herbal products. The use of herbal product can alter the absorption, distribution, metabolism and excretion of drugs through inhibition or induction of cytochrome P450 enzymes (CYP450) and P-glycoprotein (P-gp). Pharmacokinetic interactions may lead to an increase or a decrease on pharmacological effect of the drug. Also drug-induced side effect and toxic effect may manifest. Pharmacodynamic

Şule KALKAN

Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji AD
İZMİR

interactions between herbal products and drugs may be additive or synergistic which will enhance the effect of drugs, or antagonistic, which will reduce the efficacy of drugs. Drugs which interact with herbal products include anticoagulants and antithrombotics, cardiovascular drugs, immunosuppressants, sedatives, antidepressants, statins, anticancer drugs and anti-HIV drugs. Herbal product-drug interactions are especially important for drugs with narrow therapeutic index. Physicians should inquire about use of herbal products to their patients when prescribing medicine. Herbal products which have not proven effectiveness and safety in clinical controlled trials should not be recommended.

Keywords: herb, drug, herb-drug interactions, pharmacokinetics

Bitkisel ürün, bir bitki ya da bitkinin yaprakları, çiçekleri, kökleri ve tohumlarını içeren bitki ürününün herhangi bir formu olarak tanımlanır. Bitkisel ürün tek bir bitki veya farklı bitkilerin kombinasyonunu içerebilir (1). Bitkisel ürünler birçok hastalığın önlenmesi ve tedavisinde çok eski dönemlerden beri kullanılmaktadır. Bu ürünlerinin MÖ 3000'lerden beri kullanıldığına dair kayıtlar bulunmaktadır (2). Dünya Sağlık Örgütü raporlarına göre dünya nüfusunun %70-80'ninin bitkisel ürünlerden yararlandığı bildirilmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde her 5 erişkinden birinin bitkisel ürün kullandığı ve bitkisel ürün kullanımının giderek arttığı (yaklaşık yılda % 20 oranında) belirtilmektedir. Dünya çapında pazarının 60 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir (2,3). Bitkisel ürün kullanım sıklığının artış nedenleri arasında; bitkisel ürünlerinin doğal kaynaklı olduğu ve hiçbir yan etkisi olmadığı kanısı, bireylerin sağlık problemlerine bireysel çözüm üretme eğilimleri, basın, internet ve medya kanalı ile bu ürünlerin tedavi edici etkileri olduğu yönünde yasal olmayan pazarlamalar sayılabilir (2,4). Bitkisel ürünlerin doğal olması güvenli olduğu anlamına gelmemektedir.

Bitkisel ürünler kanser, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet ve immun sistem yetmezliği gibi kronik hastalıklarda, anksiyete ve depresyon gibi psikolojik rahatsızlıklarda, üst solunum yolu enfeksiyonlarında, mide-barsak rahatsızlıklarında, fiziksel ve bilişsel performansı artırmak amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır (1, 5-6). Bitkisel ürün kullanan kişilerin aynı zamanda ilaç kullanmaya devam ettiği de bilinmektedir. Bitkisel ürünler sık kullanılmasına rağmen, bitkisel ürün kullanımı az sayıda hekim tarafından sorgulanmakta ve hastaların büyük bir bölümü doktoruna kullandığı bitkisel

ürün hakkında bilgi vermemektedir. Hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi gibi kronik hastalığı olan hastaların yaklaşık üçte birinin bitkisel ürün kullandığı bildirilmektedir (5). Kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada, hastalarının % 62'sinin tamamlayıcı ve alternatif tıp metodunu kullandığı, bunlarında %82,5'unun en az bir bitkisel ürün kullandığı ve hastaların % 30,8'inin kemoterapötik bir ilaç ile birlikte bitkisel ürün kullandığı rapor edilmektedir (6).

Bitkisel ürün kullanımı ile ilgili önemli sorunlardan birisi bitkisel ürün-ilaç etkileşmeleridir. İlaç etkileşmesi bir ilacın tanı, tedavi veya vücut üzerindeki etkilerinin bir diğer ekzojen kimyasal (ilaç, bitki ve besin) tarafından değiştirilmesi olarak tanımlanır (7). Bitkisel ürünlerin ilaçlarla birlikte kullanımı ciddi bitkisel ürün-ilaç etkileşimlerine yol açabilmektedir.

BITKİSEL ÜRÜN - İLAÇ ETKİLEŞMELERİNİN MEKANİZMASI

Birçok bitkinin etki mekanizması tam olarak tanımlanmadığı gibi bitkisel ürün ve ilaç etkileşmelerinin kesin mekanizması da tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Bu konuda yapılmış *in-vitro*, *in-vivo* araştırmalar, yayımlanmış klinik araştırmalar ve olgu raporlarından yola çıkılarak bitkisel ürün ve ilaç etkileşmelerinin mekanizmasında ilaç-ilaç etkileşmelerinde olduğu gibi farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşmelerin rol oynadığı görülmektedir (7-9).

Farmakokinetik etkileşmeler: Bitkisel ürün ve ilaçlar arasındaki farmakokinetik etkileşmeler, ilaçların emilim, dağılım, metabolizma ve atılımında değişikliklere neden olurlar. Emilim düzeyinde etkileşmeler: Bazı bitkiler

hidrokolloidal karbonhidrat bileşenleri içerirler ve suda az çözündükleri için emilimleri iyi değildir. Örneğin; pysillium (*Plantago ovata*=karnıyarık otu), rhubarb (*Rheum rhabarbarum*=ravent, ışgın), flaxseed (*Linum usitatissimum*=keten tohumu), marshmallow (*Althaea officinalis*=hatmi çiçeği), aloe toz şeklinde tüketildiğinde ilaçları bağlar. Pysillium lityumu bağlayarak lityum emilimini inhibe eder. Rhubarb ve aloe diyareye neden olarak digoksin ve varfarin gibi terapötik indeksi dar olan ilaçların etkilerini azaltabilir (7). Dağılım düzeyinde etkileşmeler: White willow (*Salix alba*= beyaz söğüt,) ve meadowsweet (çayır kraliçesi) gibi salisilat içeren bitkiler varfarin ve karbamazepin gibi proteinlere yüksek oranda bağlanan ilaçların proteinlere bağlanmasını azaltarak, yan etki görülme riskini artırabilirler. Ayrıca *Salix* türleri antitrombosit aktivitesi olduğu için varfarinin etkilerini potansiyalize edebilir (7,10).

Bitkisel ürün-ilaç etkileşmeleri sitokrom P450 enzimleri (CYP450) ve P-glikoproteinler (P-gp) düzeyinde de görülebilir. Bitkisel ürünler CYP450 enzimlerini ve P-gp'ni inhibe ederek veya indükleyerek bunların substratı olan ilaçların emilim, dağılım, metabolizma ve atılımlarını değiştirebilirler. Bu ilaçların plazma düzeylerini değiştirmek suretiyle farmakolojik etkilerinde azalma ve artmaya yol açabilirler ya da yan etki ve toksik etki görülme riskini artırabilirler. Bitkisel ürünlerin enzim sistemlerinden özellikle CYP3A4 ve CYP2C9 enzimleri olmak üzere CYP2D6, CYP1A2, CYP2E1 ve CYP2C19 enzim aktivitelerini etkilediği gösterilmiştir (8,9, 11-14). Bitkisel ürünler ilaçların barsak, karaciğer ve böbrekte lümene atılmasından sorumlu olan P-gp'leri etkilemek suretiyle ilaçların emilim, dağılım ve atılımını etkileyebilirler. İlaçlar hem CYP enzimlerinin hem de P-gp'in substratı olabileceği gibi bunların ayrı ayrı substratı da olabilirler. Bitkisel ürünlerde hem CYP enzimleri hem de P-g'leri inhibe ederek veya indükleyerek bir ilacın farmakokinetiğini değiştirebilir. Örneğin; Sarı Kantaron (St. John's Wort, *Hypericum perforatum*) bitkisinin hem CYP3A4 enzimini hem de P-gp'leri indükleyerek çok sayıda ilaçla etkileştiği rapor edilmiştir (8,9,15). Bunların yanı sıra Pregnane X reseptörü (PXR) CYP3A4 ve P-gp'lerin ana transkripsiyonunu düzenleyen nükleer bir

reseptördür. Bazı çalışmalarda PXR aktivasyonunun, bitkisel ürünler tarafından ilaç taşıyıcıları ve metabolize eden enzimlerinin indüklenmesinin arkasındaki ana mekanizmalardan biri olduğu gösterilmiştir. St. John's wort (*Hypericum perforatum*) bitkisinin aktif bileşeni olan hiperforinin PXR'ünün güçlü aktivatörü olduğu ve sonuç olarak CYP3A4 ve CYP2C9 enzim ekspresyonunu indükleyerek birlikte kullanıldığı ilaçlarla farmakokinetik etkileşmeye yol açabileceği bildirilmektedir (16,17).

Farmakodinamik etkileşmeler: Bitkisel ürünler ve ilaçlar arasındaki farmakodinamik etkileşmeler ise aditif ve sinerjistik etki ile ilacın etkisinde artışa veya antagonistik etki ile ilacın etkisinde azalmaya ve tedavi yetersizliğine neden olabilmektedir. Bu etkileşmeye örnek olarak varfarinin antikoagülan aktivitesinin ginkgo bitkisi tarafından artırılması veya benzodiazepinlerin sedatif etkisinin valerian bitkisi tarafından artırılması verilebilir (7,8,9).

SIK KULLANILAN BİTKİSEL ÜRÜNLER VE İLAÇ ETKİLEŞMELERİ

İlaçlarla etkileştiği rapor edilen bitkiler arasında St. John's wort (*Hypericum perforatum*), Ginkgo (*Ginkgo biloba*), Ginseng (*Panax ginseng*), Ginger (*Zingiber officinale*), Garlic (*Allium sativum*), Echinasea ve Valerian gibi bitkiler yer almaktadır. Bitkisel ürünlerle etkileşmeye giren ilaçlar arasında antikoagülanlar, antitrombotikler, kardiyovasküler ilaçlar, immunosüpresan ilaçlar, sedatifler, antidepresanlar, statinler, antikanser ilaçlar ve anti-HIV ilaçlar yer almaktadır (18-22). Bitkisel ürün-ilaç etkileşmeleri özellikle terapötik indeksi dar olan ilaçlarda önemlidir. Bu derlemede sık kullanılan bazı bitkisel ürünler ve ilaçlar arasındaki etkileşmeler özetlenerek, farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşim örnekleri sunulmuştur (Tablo I ve Tablo II) (19,22-38).

Tablo I. Klinik çalışmalarda St. John's wort bitkisi ile etkileşimi rapor edilen bazı ilaçlar

İlaç	St. John's wort ekstraktı dozu/ kullanım süresi	Örneklem büyüklüğü	Etkileşmenin klinik sonucu	Olası etkileşme mekanizması
Mefenitoin (23)	300 mg, günde 3 kez, 14 gün	12 erkek	Mefenitoin ve metabolitlerinin idrarla atılımında artış	CYP2C19 induksiyonu
Alprazolam (24)	300 mg, günde 3 kez, 14 gün	6 erkek 6 kadın	Alprazolamın eğri altında kalan alanı (EAA) ve $t_{1/2}$ 'inde azalma	CYP3A4 induksiyonu
Midazolam (25)	300 mg, günde 3 kez, 12 gün	10 erkek 11 kadın	Midazolamın klerensinde artma (oral midazolam uygulamasından sonra)	Karaciğer ve barsak CYP3A4 induksiyonu
Amitriptilin (26)	900 mg, 14 gün	3 erkek 9 kadın	Amitriptilin EAA'nın da azalma	CYP3A4 enzimleri ve/veya P-gp induksiyonu
Gliklazid (27)	300 mg, günde 3 kez, 15 gün	15 erkek 6 kadın	Gliklazidin EAA'ında ve Cmaks'ında azalma	CYP2C9 genotipinden bağımsız bir mekanizma ile
Varfarin (28)	0.825 mg hiperisin ve 12.5 mg hiperforin , günde 3 kez, 2 hafta	12 erkek	Varfarin klerensinde artış, INR de azalma	CYP3A4 ve diğer CYP izoformlarının induksiyonu
Digoksin (29)	300 mg, günde 3 kez, 10 gün	13 erkek 12 kadın	Plazma digoksin düzeyinde ve Cmaks'ında azalma	P-gp induksiyonu
İvabradin (30)	300 mg, günde 3 kez , 14 gün	6 erkek 6 kadın	İvabradinin EAA'ında ve Cmaks'ında azalma	CYP3A4 induksiyonu
Verapamil (31)	300 mg, günde 3 kez, 14 gün	8 erkek	R- verapamil ve S- verapamilin EAA'ında ve Cmaks'ında azalma	CYP3A4 induksiyonu
Simvastatin (32)	300 mg, günde 3 kez, 14 gün	8 erkek	Simvastatin plazma düzeyinde azalma	CYP3A4 ve/veya P-gp induksiyonu
Takrolimus (33)	300 mg, günde 3 kez, 18 gün	8 erkek 2 kadın	Takrolimus EAA'ında azalma	CYP3A4 ve/veya P-gp induksiyonu
İmatinib (34)	300 mg, günde 3 kez, 14 gün	6 erkek 6 kadın	İmatinibin EAA'ında, $t_{1/2}$ ve Cmaks'ında azalma	CYP3A4 induksiyonu
İndinavir (35)	300 mg, günde 3 kez, 16 gün	6 erkek 2 kadın	İndinavir EAA'ında azalma	CYP3A4 induksiyonu

EAA: Eğri altında kalan alan, $t_{1/2}$: Eliminasyon yarılanma ömrü, Cmaks: Maksimum konsantrasyon, INR: Uluslararası düzeltme oranı

Tablo II. Bitkisel ürünler ve ilaçlar arasındaki farmakodinamik etkileşmelere örnekler

Bitkisel ürün	Aktif madde	Etki/Etki mekanizması	Potansiyel ilaç etkileşmesi	Klinik sonuç
<i>Hypericum perforatum</i> (olgu raporu,19)	Hiperisin, hiperforin	Serotonin geri alım inhibisyonu, postsinaptik 5HT1A ve 5HT2A reseptörlerinin up- regülasyonu Monoamin oksidaz enzim inhibisyonu	Buspiron	Serotonin sendromu
<i>Ginkgo biloba</i> (olgu raporu, 22)	Flavonoidler ve terpenler (bilobalide ve ginkgolidler)	Antirombosit aktivite	Varfarin	Kanama riski
<i>Panax ginseng</i> (36)	Gingsenosidler	Antitrombosit aktivite	Varfarin	INR de azalma
<i>Panax quinquefolius</i> (klinik çalışma, 37)	Gingsenosidler	Trombosit agregasyon inhibisyonu	Varfarin	Varfarin konsantrasyonunda azalma, INR' de azalma
<i>Zingiber officinale</i> (olgu raporu, 38)	Gingeroller	Tromboksan sentaz inhibisyonu	Varfarin	Hematüri ve diş eti kanaması

Ginkgo (*Ginkgo biloba*): *Ginkgo biloba* demans, Alzheimer hastalığı, periferik damar hastalıkları, vertigo ve tinnitus tedavisinde kullanılmaktadır. İçerdiği primer kimyasallar flavonoidler (antiinflamatuvar aktivite) ve terpenler (bilobalide ve ginkgolidler) dir (7,8,16).

Ginkgo içindeki aktif kimyasalların (ginkgolid ve bilobalide) antitrombosit aktivitesi olduğu ve trombosit aktive edici faktörü (PAF) antagonize ettiği uzun süreli kullanımda kanama zamanını uzatabileceği bildirilmektedir (8,18). *Ginkgo biloba*'nın varfarin gibi antikoagülan ilaçlarla, aspirin ve diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlarla (ibuprofen, rofekoksib) birlikte kullanımının ciddi risk oluşturduğu kabul edilmektedir (8,21). Literatürde 5 yıldır varfarin kullanan 75 yaşındaki kadın hastanın *ginkgo biloba* kullanmaya başladıktan 2 ay sonra intraserebral hemorajisi olduğu varfarin ve *ginkgo biloba* kesildikten sonra spontan düzeldiği, apraksinin (konuşma bozukluğunun) ise sekel olarak kaldığı rapor edilmiştir (22). Tiklopidin ile birlikte tek doz *ginkgo biloba* kullanımının ise kanama zamanında herhangi bir değişiklik oluşturmadığı bildirilmektedir (39).

İn-vitro çalışmalarda *ginkgo biloba*'nın CYP450 enzimleri üzerinde konsantrasyon bağımlı etki oluşturduğu, düşük konsantrasyonda CYP1A2, CYP2C19, CYP2E1 indüksiyonu, CYP2D6 inhibisyonu yaptığı, yüksek dozda ise tam tersi etki oluşturduğu gösterilmiştir (40,41). *Ginkgo biloba* kullanımının CYP2C19 substratı olan antiepileptik ilaçlardan valproik asit ve fenitoin metabolizmasını artırdığı gösterilmiştir. Valproik asit ve fenitoin ile birlikte kullanımında fatal konvülsiyon geçiren bir olgu rapor edilmiştir (42). *İn-vitro* çalışmalarda P-gp'leri inhibe ettiği gösterilmiştir. Siklosporin ve digoksin gibi P-gp substratı olan ilaçların biyoyararlanımını değiştirebildiği bildirilmektedir (8,43).

Ginseng: Asya (*Panax ginseng*) ve Amerikan ginsengi (*Panax quinquefolius*) olarak ikiye ayrılmaktadır. Etkilerinden içeriğindeki ginsenosidlerin sorumluluğu olduğu bildirilmektedir. Kanserin önlenmesi, immun sistem stimülasyonu, fiziksel ve bilişsel fonksiyonların

artırılması, diyabet ve erektil disfonksiyonda kullanılmaktadır (8,18).

Ginsengin CYP2D6 dışında CYP450 enzimleri üzerinden herhangi bir etki geliştirdiği rapor edilmemiş, yaşlılarda CYP2D6'yı inhibe ettiği gösterilmiştir (44). Liu ve arkadaşları ise ginsenosidlerin insan CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2A6 ve CYP1A2 aktivitesini zayıf olarak inhibe ettiğini göstermişlerdir (45). Literatürde kronik myeloid lösemi tanısı ile 7 yıldır imatinib kullanan 26 yaşında bir erkek hastanın 3 aydır *Panax ginseng* kullandığı ve hepatotoksisite geliştirdiği, ilaç ve bitkisel ürün kesildikten sonra karaciğer enzimlerinin normale döndüğü, ilaca tekrar başlandığı bildirilmektedir. Ginseng ve imatinibin CYP3A4 üzerinden etkileşerek imatinibin hepatotoksisiteye neden olduğu bildirilmektedir (46).

Ginsengin trombosit agregasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Antikoagülan ilaçlar, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ve trombosit inhibitörleri ile etkileşerek kanama zamanını uzatabileceğinden ginseng ile birlikte kullanımına dikkat edilmelidir. Ginsengin varfarin ile etkileşimi tartışmalıdır. Randomize kontrollü klinik araştırmalarda Asya ginsenginin INR'yi (Uluslararası Düzeltme Oranı) etkilemediği ancak Amerikan ginsenginin INR'yi azalttığı, varfarinin tepe konsantrasyonunu ve eğri altında kalan alanını azalttığı gösterilmiştir (37,47).

Ginger (*Zingiber officinale* = Zencefil): Ginger antispazmodik, antiemetik ve dispepsi tedavisinde kullanılmaktadır. İçeriğinde terpenler, fenolik ketonlar, ginsoller ve bunların türevi shogaoller bulunmaktadır. *İn-vitro* tromboksan sentaz inhibitörüdür (18). Tromboksan sentazı güçlü bir şekilde inhibe ederek kanama zamanını uzatır. Aspirin, varfarin ve tiklopidin gibi antikoagülan ve antitrombotik ilaçlarla kullanımı farmakodinamik etkileşmeye neden olabilir (7,8). Literatürde zencefil ve varfarinin farmakodinamik etkileşimine bağlı hematüri ve diş eti kanaması ile acil servise başvuran bir kadın olgu rapor edilmiştir (38).

Garlic (*Allium sativum*=Sarımsak): Aktif maddesi alliin, alicindir. Antihipertansif, antikoagülan,

antimikrobiyal, immun sistem modulatörü, antilipidemik, hipoglisemik ve fibrinolitik olarak kullanılmaktadır (8,9,18). Sarımsağın PAF, adenosin, prostaglandin ve tromboksan sentez ve salınımını inhibe ettiği bildirilmektedir. Aspirin, varfarin, düşük molekül ağırlıklı heparin gibi ilaçların etkilerini artırabilir. *In-vitro* çalışmalarda CYP450 enzimlerinden CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 ve CYP2E1 inhibe ettiği rapor edilmiştir (48,49). Sarımsak yağının CYP2E1 enzimini inhibe ederek klorzoksazon metabolizmasını inhibe ettiği bildirilmektedir (50). Bir çalışmada ise sarımsağın karaciğer ve barsaktaki CYP3A4 enzimlerini etkilemeden, intestinal P-gp'lerin ekspresyonunu artırdığı ve proteaz inhibitörlerinden saquinavir plazma konsantrasyonunu azalttığı gösterilmiştir (51).

Echinacea: *Echinacea angustifolia* ve ilişkili türleri olan *E. purpurea* and *E. pallida* yüzyılı aşkın bir süredir kullanılan bitkisel bir üründür. Bitkinin ekstraktı topikal olarak yara iyileşmesi, egzema, sedef hastalığı ve herpex simplex enfeksiyonunda kullanılmaktadır. Ayrıca immun sistem modülatörü olarak viral, mantar ve bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde ve artritlerde tüm dünyada yaygın olarak kullanılan bitkilerden biridir (18).

Echinacea ile az sayıda *in-vivo* ilaç etkileşimi rapor edilmiştir. Echinacea'nın insan CYP enzim aktivitesi üzerine etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, 12 sağlıklı gönüllüye enzim aktivitesinin indirekt analizi için kullanılan CYP prob ilaçlarla [kafein (CYP1A2), tolbutamid (CYP2C9), dekstrometorfan (CYP2D6), ve midazolam (karaciğer ve barsak CYP3A4)] birlikte echinacea verildiğinde kafein (CYP1A2) ve tolbutamidin (CYP2C9) oral klerensinin azaldığı gösterilmiştir (52). Varfarin ve fenitoin gibi CYP2C9 substratı olan terapötik indeksi dar olan ilaçlarla birlikte kullanımına dikkat edilmesi önerilmektedir (48). Sağlıklı gönüllülerde yapılmış bir diğer çalışmada echinacea'nın CYP1A2 enzim aktivitesini (paraksantin/kafein oranı) inhibe ettiği gösterilmiştir (53). Bir diğer klinik çalışmada Echinacea'nın CYP3A4 prob ilaçlardan midazolamın oral klerensini CYP3A4 indüksiyonu ile artırdığı rapor edilirken, aynı çalışmada CYP3A4 ile metabolize edilen lopinavir ve CYP3A4 ve P-gp'nin güçlü inhibitörü ritonavirin kombinasyonunun Echinacea ile birlikte

kullanılmasının her iki ilacında farmakokinetiğinde anlamlı bir değişiklik oluşturmadığı rapor edilmiştir. Bu sonuç güçlü CYP3A4 inhibitörü ritonavir varlığında echinacea'nın CYP3A4 enzim aktivitesini orta derecede indükleyebilme yeteneği ile açıklanmıştır (54). Sonuç olarak echinacea'nın CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 enzimleri aracılığıyla klinik olarak anlamlı bir farmakokinetik etkileşim oluşturma potansiyelinin düşük olduğu, hepatik CYP3A4 aktivitesini orta derecede artırdığına ilişkin klinik kanıtların olduğu bildirilmektedir. Bağırsaktaki CYP3A4 aracılı metabolizma nedeni ile zayıf oral biyoyararlanımı olan ilaçlarla (verapamil, siklosporin A, takrolimus vb) veya CYP3A4 ile metabolize olan terapötik indeksi dar olan ilaçlarla birlikte kullanımına dikkat edilmelidir (48).

Valerian (*Valeriana officinalis*): Sedatif-hipnotik etkisi nedeni ile uyku bozukluğu ve anksiyete tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir bitkidir. Klinik çalışmalarda CYP enzimleri (CYP 1A2, 2D6, 2E1, and 3A4) üzerinden potansiyel bir etkileşim bildirilmemektedir. Hayvan ve insanlarda yapılan farmakodinamik çalışmalarda da herhangi bir etkileşim potansiyeli rapor edilmemiştir (55). Ancak benzodiazepinlerle ve diğer sedatif-hipnotik ilaçlarla birlikte kullanımına dikkat edilmelidir.

Sonuç: Bitkisel ürün kullanımı ve özellikle kronik hastalığı olan bireyler tarafından ilaçlarla birlikte kullanım sıklığı giderek artmaktadır. Bitkisel ürünlerin içeriğindeki aktif maddeler, ilaçlarla farmakodinamik ve farmakokinetik aşamalarda etkileşmeye girerek ilaçların farmakolojik etkilerinde artma veya azalmaya, istenmeyen yan etki ve toksik etkiler görülmesine neden olabilirler. Bu etkileşimler özellikle terapötik indeksi dar olan ilaçlarda daha önemlidir. Hekimler hastalarına ilaç reçete ederken bitkisel ürün kullanımını mutlaka sorgulamalı ve hastalarına oluşabilecek bitkisel ürün-ilaç etkileşimleri konusunda bilgi vermeli, etkililiği ve güvenliliği klinik kontrollü araştırmalarla kanıtlanmamış bitkisel ürünleri kesinlikle önermemelidir.

SORULAR

1. Bitkisel ürün nedir? Bitkisel ürün kullanım sıklığı nasıldır?

Bitkisel ürün, bir bitki ya da bitkinin yaprakları, çiçekleri, kökleri ve tohumlarını içeren bitki ürününün herhangi bir formudur. Tek bir bitki veya farklı bitkilerin kombinasyonunu içerebilir. Dünya Sağlık Örgütü raporlarına göre dünya nüfusunun %70-80'ni bitkisel ürünlerden yararlanmaktadır. Her 5 erişkinden birinin bitkisel ürün kullandığı ve bitkisel ürün kullanım sıklığının giderek arttığı (yaklaşık yılda % 20 oranında) rapor edilmektedir.

2. Toplumda bitkisel ürün kullanım sıklığının giderek artmasının nedenleri nelerdir? Bitkisel ürün kullanımını güvenli midir?

Bitkisel ürün kullanım sıklığının artışıdaki primer nedenler arasında; bitkisel ürünlerinin doğal kaynaklı olduğu ve hiçbir yan etkisi olmadığı kanısı, ucuz olması, kolay ulaşılabilir olması, bireylerin sağlık problemlerine bireysel çözüm üretme eğilimleri, basın, internet ve medya kanalı ile bu ürünlerin tedavi edici etkileri olduğu yönünde yasal olmayan pazarlamaları sayılabilir. Bitkisel ürünlerin doğal olması güvenli olduğu anlamına gelmemektedir. Bitkisel ürünlerin özellikle kronik hastalığı olan bireyler tarafından ilaçlarla birlikte kullanımı ciddi bitkisel ürün-ilaç etkileşimlerine yol açabilmektedir.

3. Bitkisel ürün ve ilaç etkileşmelerinin olası mekanizmaları nelerdir?

Bitkisel ürün ve ilaç etkileşmelerinin mekanizmasında ilaç-ilaç etkileşmelerinde olduğu gibi farmakodinamik ve farmakokinetik etkileşmeler rol oynar. Bitkisel ürünler-ilaçlar arasındaki farmakodinamik etkileşmeler antagonistik etki ile ilacın etkisinde azalmaya ve tedavi yetersizliğine veya aditif ve sinerjistik etki ile ilacın etkisinde artışa, yan etki ve toksik etki görülmesine neden olabilir. Bitkisel ürünler birlikte verildiği ilaçların emilimini, dağılımını, metabolizmasını ve böbrekten atılımını değiştirmek suretiyle farmakolojik etkilerini azaltabilir, yan etki veya toksik etki görülme potansiyellerini artırabilir. Bitkisel ürün ve ilaçlar arasındaki farmakokinetik etkileşimlerin temel

mekanizmasında karaciğer veya barsaktaki özellikle sitokrom P450 enzimlerinin (CYP450) inhibisyonu ve indüksiyonu rol oynamaktadır. Benzer şekilde barsakta bulunan taşıyıcı proteinler, özellikle P-glikoproteinler (P-gp) de bu etkileşimlerden sorumludur.

4. İlaçlarla etkileştiği rapor edilen bitki/bitkisel ürünlere örnek veriniz? En sık hangi ilaç grupları ile etkileşim rapor edilmiştir?

İlaçlarla etkileştiği rapor edilen bitki/bitkisel ürünlere St. John's wort (*Hypericum perforatum*, Sarı Kantaron), Ginkgo (*Ginkgo biloba*), Ginseng (*Panax ginseng*), Ginger (*Zingiber officinale*, Zencefil), Garlic (*Allium sativum*, Sarımsak), Echinacea ve Valerian gibi bitkiler örnek verilebilir.

Bitkisel ürün-ilaç etkileşimleri özellikle terapötik indeksi dar olan ilaçlarda önemlidir. Bitkisel ürünlerle etkileşmeye girdiği rapor edilen ilaçlar arasında antikoagülanlar, antitrombotikler, kardiyovasküler ilaçlar, immunosüpresan ilaçlar, sedatifler, antidepresanlar, statinler, antikanser ilaçlar ve anti-HIV ilaçlar sayılabilir.

5. Aşağıdaki olguda ortaya çıkan klinik tabloyu tanımlayınız? Hastanın kullandığı bitkisel ürün ne olabilir?

"Depresyon tanısı nedeniyle serotonin geri-alım inhibitörü kullanan 35 yaşında bir kadın hasta, komşusunun önerdiği bir bitkisel ürün kullanımını takiben 2 hafta sonra huzursuzluk, kaslarda kasılma, aşırı terleme ve ateş şikayeti ile acil servise başvurmuştur."

Bu hastada tanımlanan tablo "Serotonin Sendromu" dur. Sarı kantaron [St. John's wort (*hypericum perforatum*)] bitkisinin içerdiği aktif madde hiperisininin noradrenalin, serotonin, dopamin, glutamat ve GABA geri alımını inhibe ettiği, postsinaptik 5HT_{1A} ve 5HT_{2A} reseptörlerinde up-regülasyon yaptığı ve monoamin oksidaz enzimini (MAO-A ve B) inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu nedenle benzer etki mekanizmasına sahip antidepresan ilaçlarla birlikte kullanılması serotonin artışı nedeniyle "Serotonin Sendromu" na neden olabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bent S. Herbal Medicine in the United States: Review of Efficacy, Safety, and Regulation. *J Gen Intern Med* 2008;23:854–859.
2. Türk Tabipler Birliği Merkez Konseyi. Bitkisel ürünler ve sağlık. Bilimsel çerçeve ve etik açısından yaklaşım. 2012;1-35.
3. Tilburt JC, Kaptchuk TJJ. Herbal medicine research and global health: An ethical analysis. *Bull World Health Organ* 2008;86:594–599.
4. Stasio MJ, Curry K, Sutton-Skinner KM, Glassman DM. Over-the-Counter Medication and Herbal or Dietary Supplement Use in College: Dose Frequency and Relationship to Self-Reported Distress. *J Am Coll Health* 2008;56:535-547.
5. Tulunay M, Aypak C, Yikilkan H, Gorpelioglu S. Herbal medicine use among patients with chronic diseases. *J Intercult Ethnopharmacol* 2015;4:217-220.
6. Kucukoner M, Bilge Z, Isikdogan A, Kaplan MA, Inal A, Urakci Z. Complementary and alternative medicine usage in cancer patients in southeast of Turkey. *Afr J Tradit Complement Altern Med* 2013;10:21-25.
7. Merrily A, Kuhn RN. Herbal Remedies: Drug-Herb Interactions. *Critical Care Nurse* 2002;22:22-35.
8. Dulger G. Herbal drugs and drug interactions. *Marmara Pharmaceutical Journal* 2012;16:9-22.
9. Karadağ MG, Türközü D, Kapucu DT. Bitkiler ve ilaç etkileşimleri. *Göztepe Tıp Dergisi* 2013;8:164-170.
10. Krivoy N, Pavlotzky E, Chrubasik S, Eisenberg E, Brook G. Effect of salicis cortex extract on human platelet aggregation. *Planta Med* 2001;67:209-12.
11. Zhou S, Gao Y, Jiang W, Huang M, Xu A, Paxton JW. Interactions of herbs with cytochrome P450. *Drug Metab Rev* 2003;35:35-98.
12. Zhou S, Lim LY, Chowbay B. Herbal modulation of Pglycoprotein. *Drug Metab Rev* 2004;36:57-104.
13. Tarirai C, Viljoen AM, Hamman JH. Herb-drug pharmacokinetic interactions reviewed. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010;6:1515-1538.
14. Tirona RG, Bailey DG. Herbal product-drug interactions mediated by induction. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61:677-681.
15. Di YM, Li CG, Xue CC, Zhou SF. Clinical drugs that interact with St. John's wort and implication in drug development. *Curr Pharm Des* 2008;14:1723-1742.
16. Chen Y, Ferguson SS, Negishi M, Goldstein JA. Induction of human CYP2C9 by rifampicin, hyperforin, and phenobarbital is mediated by the pregnane X receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;308:495–501.
17. Moore LB, Goodwin B, Jones SA et al. St. John's wort induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane X receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:7500-7502.
18. POISINDEX®System: Klasco RK (Ed): POISINDEX®System. Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado (Vol. 167 expires 3/2016).
19. Dannawi M. Possible serotonin syndrome after combination of buspirone and St John's Wort. *J Psychopharmacol* 2002;16:401.
20. Borrelli F, Izzo AA. Herb-drug interactions with St John's wort (*Hypericum perforatum*):an update on clinical observations. *AAPS J* 2009;11:710-727.
21. Saw JT, Bahari MB, Ang HH, Lim YH. Potential drug-herb interaction with antiplatelet/anticoagulant drugs. *Complement Ther Clin Pract* 2006;12:236-241.
22. Matthews MK. Association of Ginkgo biloba with intracerebral hemorrhage. *Neurology* 1998; 50:1933-1934.
23. Wang LS, Zhu B, Abd El-Aty AM et al.The influence of St John's Wort on CYP2C19 activity with respect to genotype. *J Clin Pharmacol.* 2004;44:577–581.
24. Markowitz JS, Donovan JL, DeVane CL et al. Effect of St John's Wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme. *JAMA* 2003;290:1500–1504.
25. Dresser GK, Schwarz UI, Wilkinson GR, Kim RB. Coordinate induction of both cytochrome P4503A and MDR1 by St John's wort in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:41–50.
26. Johne A, Schmider J, Brockmöller J et al. Decreased plasma levels of amitriptyline and its metabolites on comedication with an extract from St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:46–54.
27. Xu H, Williams KM, Liauw WS, Murray M, Day RO, McLachlan AJ. Effects of St John's wort and CYP2C9

- genotype on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of gliclazide. *Br J Pharmacol* 2008;153:1579–1586.
28. Jiang X, Williams KM, Liauw WS et al. Effect of St John's wort and ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:592–599.
 29. Johne A, Brockmüller J, Bauer S, Maurer A, Langheinrich M, Roots I. Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St John's wort (*Hypericum perforatum*). *Clin Pharmacol Ther* 1999;66:338–645.
 30. Portolés A, Terleira A, Calvo A, Martínez I, Resplandy G. Effects of *Hypericum perforatum* on ivabradine pharmacokinetics in healthy volunteers: an open-label, pharmacokinetic interaction clinical trial. *J Clin Pharmacol* 2006;46:1188–1194.
 31. Tannergren C, Engman H, Knutson L, Hedeland M, Bondesson U, Lennernäs H. St John's wort decreases the bioavailability of R- and S-verapamil through induction of the first-pass metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:298–309.
 32. Sugimoto K, Ohmori M, Tsuruoka S et al. Different effects of St John's wort on the pharmacokinetics of simvastatin and pravastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2001;70:518–524.
 33. Hebert MF, Park JM, Chen YL, Akhtar S, Larson AM. Effects of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) on tacrolimus pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2004;44:89–94.
 34. Frye RF, Fitzgerald SM, Lagattuta TF, Hruska MW, Egorin MJ. Effect of St John's wort on imatinib mesylate pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:323–329.
 35. Piscitelli SC, Burstein AH, Chaitt D, Alfaro RM, Falloon J. Indinavir concentrations and St John's wort. *Lancet* 2000;355:547–548.
 36. Janetzky K, Morreale AP. Probable interactions between warfarin and ginseng. *Am J Health Syst Pharm* 1997;54:692–693.
 37. Yuan CS, Wei G, Dey L et al. Brief communication: American ginseng reduces warfarin's effect in healthy patients: A randomized, controlled trial. *Ann Int Med* 2004;141:23–27.
 38. Lesho EP, Saullo L, Udvari-Nagy S. 76-year-old woman with erratic anticoagulation. *Cleve Clin J Med* 2004;71:651-6.
 39. Kim YS, Pyo MK, Park KM et al. Antiplatelet and antithrombotic effects of a combination of ticlopidine and ginkgo biloba ext (EGb 761). *Thromb Res* 1998;91:33-38.
 40. Hellum BH, Hu Z, Nilsen OG. The induction of CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A4 by six trade herbal products in cultured primary human hepatocytes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007;100:23-30.
 41. Hellum BH, Hu Z, Nilsen OG. Trade herbal products and induction of CYP2C19 and CYP2E1 in cultured human hepatocytes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2009;105:58-63.
 42. Kupiec T, Raj V. Fatal seizures due to potential herb-drug interactions with Ginkgo biloba. *J Anal Toxicol* 2005;29:755-788.
 43. Mauro VF, Mauro LS, Kleshinski JF, Khuder SA, Wang Y, Erhardt PW. Impact of Ginkgo biloba on the pharmacokinetics of digoxin. *Am J Ther* 2003;10:247–251.
 44. Qi LW1, Wang CZ, Du GJ, Zhang ZY, Calway T, Yuan CS. Metabolism of ginseng and its interactions with drugs. *Curr Drug Metab* 2011;12:818-822.
 45. Liu Y, Zhang JW, Li W et al. Ginsenoside metabolites, rather than naturally occurring ginsenosides, lead to inhibition of human cytochrome P450 enzymes. *Toxicol Sci* 2006;91:356–364.
 46. Bilgi N, Bell K, Ananthakrishnan AN, Atallah E. Imatinib and Panax ginseng: a potential interaction resulting in liver toxicity. *Ann Pharmacother* 2010;44:926-928.
 47. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA et al. Clinical assessment of effects of botanical supplementation on cytochrome P450 phenotypes in the elderly - St John's wort, garlic oil, Panax ginseng and Ginkgo biloba. *Drug Aging* 2005;22:525–539.
 48. Sompon W, Virapong P. Cytochrome P450 enzyme mediated herbal drug interactions (Part 1). *EXCLI Journal* 2014;13:347-391.
 49. Foster BC, Foster MS, Vandenhoeck S et al. An in-vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein inhibition by garlic. *J Pharm Pharm Sci* 2001;4:176-184.

50. Loizou GD1, Cocker J. The effects of alcohol and diallyl sulphide on CYP2E1 activity in humans: a phenotyping study using chlorzoxazone. *Hum Exp Toxicol* 2001;20:321-327.
51. Hajda J1, Rentsch KM, Gubler C, Steinert H, Stieger B, Fattinger K. Garlic extract induces intestinal P-glycoprotein, but exhibits no effect on intestinal and hepatic CYP3A4 in humans. *Eur J Pharm Sci* 2010;41:729-735.
52. Gorski JC, Huang SM, Pinto A et al. The effect of echinacea (*Echinacea purpurea* root) on cytochrome P450 activity in vivo. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:89-100.
53. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA et al. In vivo assessment of botanical supplementation on human cytochrome P450 phenotypes: *Citrus aurantium*, *Echinacea pur-purea*, milk thistle, and saw palmetto. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:428-440.
54. Penzak SR, Robertson SM, Hunt JD et al. *Echinacea purpurea* significantly induces cytochrome P450 3A activity but does not alter lopinavir-ritonavir exposure in healthy subjects. *Pharmacotherapy* 2010;30:797-805.
55. Kelber O, Nieber K, Kraft K. Valerian: no evidence for clinically relevant interactions. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014;2014:879396. doi: 10.1155/2014/879396.

Atipik nörolojik bulgular ile seyreden nadir bir hastalık: Fahr Hastalığı

A RARE NEUROLOGICAL DISORDER CHARACTERIZED BY ATYPICAL FINDINGS: FAHR'S DISEASE

Sertaş ERARSLAN¹, Turkan PAŞALI KİLİT²

¹ Dumlupınar Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği

² Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖZ

FAHR hastalığı (bilateral striopallidodentat kalsinoz) serebellum, talamus ve bazal ganglionlarda kalsiyum ve fosfor metabolizma bozukluğu sonucu oluşan kalsinozla seyreden, nörodejeneratif bozukluklarla karakterize nadir bir hastalıktır. Beyin tomografisi ile parankimada kalsiyum ve çeşitli minerallerin birikimi gösterilebilir. Bu hastalığın etyolojisi kesin olarak bilinmemekle beraber kalsiyum metabolizma bozuklukları, toksinler, enfeksiyonlar, genetik faktörler, hipoparatiroidizm ve psödohipoparatiroidizm, nedenler arasında gösterilmiştir. Bu yazımızda acil servise aynı nörolojik semptomlarla başvuran, farklı etyolojik nedenlere bağlı hipoparatiroidi ve buna ikincil olduğu düşünülen FAHR hastalığı tanısı konulan üç hastamızı sunmayı amaçladık. Olgularımızda beyin tomografisinde bilateral kaudat nukleus ve serebellum kalsifikasyonu saptanmıştır. Ani başlangıçlı nöropsikiyatrik semptomlar tarif eden, kalsiyum metabolizma bozukluğu olan ve sebebi bulunamayan nörolojik semptomlar gelişen hastalarda ayırıcı tanıda FAHR hastalığı mutlaka akla gelmelidir.

Anahtar kelimeler: FAHR hastalığı, hipokalsemi, hiperkalsemi, hipoparatiroidi

ABSTRACT

Fahr's disease (bilateral striopallidodentate calcinosis) is a rare disease characterized by neurodegenerative disorders and accompanied by calcinosis in cerebellum, thalamus and basal ganglia which is caused by calcium and phosphorus metabolism disorders. The accumulation of calcium and various minerals in parenchyma can be shown by cranial tomography. Although the etiology of this disease is not known for certain, disorders of calcium metabolism, toxins, infections, genetic factors, hypoparathyroidism, and pseudohypoparathyroidism have been shown among the causes. In this article we presented three patients who have admitted to the emergency department with the same neurological symptoms, and diagnosed with Fahr's disease that is considered secondary to hypoparathyroidism due to different etiologic factors. Bilateral caudate nucleus and cerebellar calcifications have been determined in computed cerebral topographies of our cases. Fahr's disease must be considered in the differential diagnosis of patients who have sudden onset neuropsychiatric symptoms, calcium metabolism disorders and/or develop unexplained neurological symptoms that reason cannot be found.

Key Words: Fahr Disease, hypocalcemia, hypercalcemia

Sertaş ERARSLAN

Dumlupınar Üniversitesi Hastanesi
Evliya Çelebi Eğitim Araştırma
Hastanesi
İç Hastalıkları Kliniği
AFYON

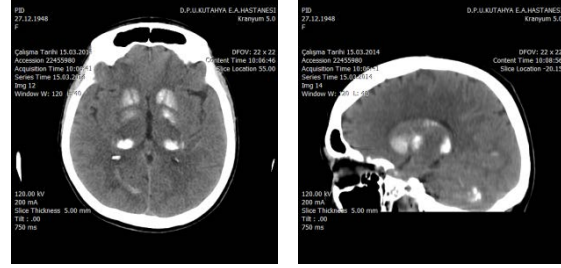
FAHR hastalığı, serebellum, talamus ve bazal ganglionlarda simetrik kalsinozisle seyreden, nörodejeneratif bozukluklarla karakterize, bilgisayarlı tomografi (BT) ile beyin'de kalsiyum ve çeşitli minerallerin birikimini gösterilerek tanısı konulan, nadir görülen bir hastalıktır. İlk olarak 1930 yılında Karl Theodor Fahr tarafından 81 yaşında nörolojik semptomları olan hastada, ölümü sonrası otopsi ile patolojik olarak tanımlanmıştır (1). Etyolojisi kesin bilinmemekle beraber kalsiyum metabolizma bozuklukları, toksinler, enfeksiyonlar, genetik faktörler, hipoparatiroidizm ve psödohipoparatiroidizm nedenler arasında gösterilmiştir. Klinik olarak beceriksizlik, dengesiz yürüme, konuşma bozukluğu, yutma güçlüğü, istemsiz hareketler, kolay yorulma, kas krampları, anksiyete bozukluğu, kişilik değişiklikleri gibi nöropsikiyatrik semptom ve bulgularla seyredebilir (2).

Hastanemiz acil servisine farklı zamanlarda aynı klinik bulgular ile başvuran, farklı sebeplere bağlı hipoparatiroidi ve buna bağlı FAHR hastalığı tanısı konulan üç olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Olgu-1: 65 yaşında kadın hasta, bilinç bulanıklığı, konuşma bozukluğu, ellerde ve ayaklarda uyuşukluk ve istemsiz kasılmalar şikâyetleri ile acile getirildi. 30 yıl önce bilinmeyen bir nedene bağlı tiroidektomi öyküsü olan hasta 50 mcg/gün levotiroksin kullanmaktaymış, özgeçmişinde başka özellik tespit edilmedi. Vital bulguları normal olan, ateşi olmayan hastanın tetkiklerinde derin hipokalsemi(kalsiyum(Ca): 3,4 mg/dL) ve üriner sistem enfeksiyonu (İYE) tespit edildi. Bilinç bulanıklığı nedeniyle beyin bilgisayarlı tomografisi (BT) çekildi, bazal ganglionlar düzeyinde serebral ve serebellar hemisferde bilateral yaygın kalsifiye odaklar tespit edildi (Resim 1). Hasta bu bulgular ile tetkik ve tedavi için İç Hastalıkları Servisine yatırıldı. Semptomatik hipokalsemi, kalsiyum replasmanı ile düzeltildi, kas krampları geriledi. Üriner sistem enfeksiyonu için idrar kültürü alındı ve antibiyoterapi başlandı. Hipokalsemi etyolojisi için istenen tetkiklerde hipoparatiroidi, hiperfosfatemi tespit edildi, tiroid fonksiyonları, magnezyum(Mg), D vitamini(vitD) normal tespit edildi (Tablo I). Mevcut bulgularla hastaya iyatrojenik hipoparatiroidi ve buna bağlı FAHR hastalığı tanıları konuldu. Nöroloji ve endokrinoloji hekimleri tarafından konsülte edildi. Endokrinoloji hekimi önerisiyle kalsiyum

ve D vitamini başlandı. Nöroloji hekimi mevcut metabolik bozukluğun düzeltilmesi ve poliklinik takibi önerisinde bulundu. Kalsiyum metabolizması düzeltilen, üriner sistem enfeksiyonu tedavi edilen hastanın şikâyetleri geriledi, genel durumu iyileşti, bilinç durumu normaleşti ve poliklinik kontrolü önerilerek taburcu edildi.



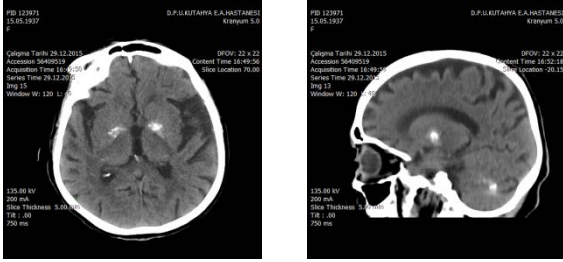
Resim 1. Beyin BTde intrakranial kalsifikasyonlar

Olgu-2: 78 yaşında kadın hasta bilinç bulanıklığı, istemsiz hareketler, konuşma bozukluğu, yutma güçlüğü şikâyetleri ile acile getirildi. Acilde fizik muayenesinde belirgin özellik tespit edilmedi. Tetkiklerinde akut böbrek yetmezliği, İYE, hiperkalsemi (Ca: 16 mg/dL) tespit edildi. Bunun üzerine tetkik ve tedavi için İç Hastalıkları servisine yatırıldı. Özgeçmişinde 3 ay önce düşmeye bağlı gelişmiş femur boyun kırığı nedeniyle kalça protezi operasyon öyküsü olan hasta oral kalsiyum ve D vitamini preparatı kullanmaktaymış. İdrar kültürü alındı, antibiyoterapi başlandı, ABY ve hiperkalsemi için hidrasyon, sıvı dengesi takibi başlandı. Etyolojisi için bakılan tetkiklerinde hipoparatiroidi, hipotiroidi tespit edildi, Mg ve vitD normal bulundu (Tablo I). Gaitada gizli kan 3 defa negatif geldi. Boyun ve tiroid ultrasonografisi, Toraks ve Batın BT, tüm vücut kemik sintigrafisinde özellik saptanmadı. Üst gastrointestinal endoskopide özellik görülmedi. Kemik dansitometrisinde osteoporoz tespit edildi. Bilinç değişikliği nedeniyle Nöroloji hekimi tarafından yapılan konsültasyonda istenen BT incelemesinde BT'de bazal ganglionlar düzeyinde serebral ve serebellar hemisferde bilateral yaygın kalsifiye odaklar tespit edildi (Resim 2). Tetkikler sonucunda FAHR hastalığı, hipoparatiroidi, hipotiroidi, osteoporoz tanıları konuldu. Tedaviye levotiroksin ve bifosfonat eklendi. Hastada Ca değeri tedavi ile normal değerlere geriledi, böbrek fonksiyonları normale döndü, enfeksiyon bulguları geriledi. Tedavisinin 15.

Tablo I. Olguların laboratuvar bulguları

		Ca(mg/dL)	P(mg/ dL)	Mg(mg/ dL)	Pth (pg/mL)	vitD (ng/mL)	TSH (IU/mL)
Olgu 1	Yatış	3,4	5,1	2,0	0,8	44	0,26
	Çıkış	8,8	3,6				1,13
Olgu 2	Yatış	16	2,9	2,1	1	48	7,07
	Çıkış	8,8			28		3,44
Olgu 3	Yatış	5,3	5,9	1,9	0		1,6
	Çıkış	8,6					

gününde ölçülen Tiroid Fonksiyon Testleri ve PTH değerleri normal tespit edildi (Tablo I). Bunun üzerine iyatrojenik hiperkalsemi'ye bağlı hipoparatiroidi ve buna bağlı FAHR Hastalığı gelişmiş olduğu düşünüldü. Endokrinoloji ve Psikiyatri hekimleri ile konsülte edildi, önerileri tedaviye eklendi. Metabolik değerleri normale dönen hastanın şikâyetleri geriledi, mobilizasyon sağlandı, poliklinik kontrolü önerilerek taburcu edildi.

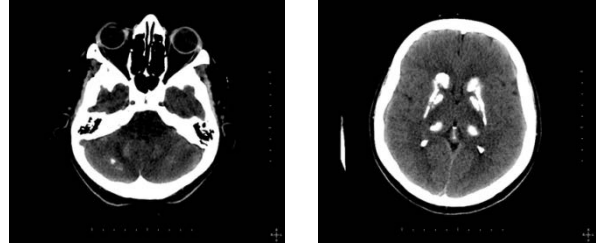


Resim 2. Vaka 1'de Beyin BT'de intrakranial kalsifikasyonlar

Olgu-3: Otuz üç yaşında kadın hasta denge kaybı, yutma güçlüğü, bacaklarda ağrı-kramp şikâyetleri ile acil servise başvurdu. Ağız kuruluğu, çok su içme şikâyetleri de olan hastanın acil serviste ölçülen serum Ca değeri düşük tespit edildi. Öyküsünde önemli özellik saptanmayan hasta ileri tetkik amacıyla İç Hastalıkları servisine yatırıldı. Hastanın daha önceden herhangi bir operasyon öyküsü ve geçirilmiş bir hastalığı yoktu. Fizik muayenesinde özellikli bulgu tespit edilmedi. Yapılan ek tetkiklerinde hipoparatiroidi, hiperfosfatemi tespit edildi (Tablo I). Denge bozukluğu ve yutma güçlüğü nedeniyle çekilen beyin BT'de bazal ganglionlarda bilateral, yaygın kalsifikasyonlar saptandı (Resim 3). Hasta konjenital hipoparatiroidizm ve buna bağlı FAHR Hastalığı olarak kabul edildi. Konjenital hipoparatiroidi tanısı otoimmün

sebeplerin ve edinsel hipoparatiroidi nedenlerinin ekarte edilmesi, bazal ganglionlarda kalsifikasyon varlığı ve parathormon düzeyinin çok düşük olması ile kondu. Hastaya parenteral olarak Kalsiyum replasmanı yapıldı ve ayrıca oral kalsitriol preparatı başlandı. Ca düzeyi normal olan hastanın şikâyetleri geriledi. Hasta kontrole çağırılarak taburcu edildi.

Parathormon düzeyi, Beckman Coulter UniCel DxI 800 immunoassay analizörü ile kemiluminesan assay yöntemi ile ölçüldü.



Resim 3. Vaka 1de Beyin BTde intrakranial kalsifikasyonlar

TARTIŞMA

FAHR Hastalığı, kalsiyum ve fosfor metabolizma bozukluğu sonucu serebellum, talamus, bazal ganglion ve periferik subkortikal beyaz cevherde oluşan kalsinozla seyreden, nörodegeneratif bozukluklarla karakterize nadir görülen bir hastalıktır. FAHR Hastalığı'nda kalsiyum kapillerler, arteriyoller, küçük venler ve perivasküler alanlarda birikir. Beyindeki küçük damarlarda obliterasyon, damar çevresinde nöronal dejenerasyon ve gliozise sebep olur. Kalsifikasyonlar çoğunlukla simetrik olarak dentat çekirdek, bazal ganglion, talamus ve sentrum semiovalede görülür (2). Tanıda kalsiyum birikimlerini göstermede en sık kullanılan inceleme yöntemi beyin tomografisidir (3).

FAHR hastalığına en sık yol açan durumlar hipoparatiroidizm ve hipokalsemidir. Hipoparatiroidizmde, parathormon salınımı azalmıştır ya da hedef dokularda parathormon salınımına bozulmuş yanıt söz konusudur. Hipoparatiroidizme bağlı intrakraniyal kalsifikasyonun mekanizması ise bilinmemektedir (3). Hipoparatiroidizmin ciddiyeti ile serebral kalsifikasyon derecesi arasında bir ilişki bulunmamaktadır fakat hipokalseminin süresi uzadıkça, bazal ganglionlarda kalsifikasyona rastlanma sıklığı artar. Bazal ganglion kalsifikasyonuna neden olabilecek diğer durumlar ise enfeksiyon hastalıkları (Brusella, EBV enfeksiyonu, tüberküloz, HIV enfeksiyonu, tüberküloz), hipertiroidi, hipotiroidi, tuberoskleroz, SLE ve motor nöron hastalığıdır.

Hipoparatiroidizm; iyatrojenik nedenler (ilaçlar, tiroid ve paratiroid cerrahisi, radyasyon), otoimmün nedenler (izole idiyopatik veya poliglandüler) veya infiltratif hastalıklar (Wilson hastalığı, hemokromatoz, sarkoidoz, talasemi) sonucu paratiroid bezinin zarar görmesi, bozulmuş parathormon etkisi (hipomagnezemi, parathormon gen defektleri, kalsiyum duyarlı reseptör mutasyonları) ve herediter hastalıklar sonucu görülebilir (4,5).

Her üç olgumuzda hipoparatiroidi tespit edilmiştir. Birinci olguda tiroidektomi cerrahisine ikincil iyatrojenik hipoparatiroidi, ikinci olguda kalsiyum preparatı kullanımına bağlı oluşan hiperkalsemiye ikincil hipoparatiroidi, üçüncü olguda ise konjenital hipoparatiroidi tespit edilmiştir. Birinci ve üçüncü olgularda hipokalseminin nedeni hipoparatiroidi iken, ikinci olguda hipoparatiroidinin nedeni hiperkalsemidir. Nitekim ikinci olguda Ca değeri normale geriledikten 15 gün sonra ölçülen PTH normal gelmiştir. Ayrıca üç olguda hipoparatiroidi gelişimi ile FAHR Hastalığı tespiti arasında geçen süre farklılık göstermektedir, birinci ve üçüncü olgularda on yıllar olan süreç, ikinci olguda sadece birkaç ay olmuştur.

FAHR hastalığının birlikte görüldüğü patolojiler dört grup altında toplanır. Birinci grubu kalsiyum metabolizma değişiklikleri, hipoparatiroidizm, psödohipoparatiroidizm ve bazen de hiperparatiroidizm oluşturur. İkinci grup konjenital dejeneratif gelişim anomalilerini, üçüncü grup sistemik hastalıkları ve geçirilen enflamatuar olayları kapsar. Dördüncü grup ise toksik ve anoksik etkilenmelere ikincil olarak gelişir (6-8).

FAHR hastalığı birçok nörolojik ve psikiyatrik semptomlarla prezente olabilmektedir. Semptomatik olanların tedavi edilebilir alt gruplarının hızla saptanması hasta için hayati önem taşır. FAHR hastalığının spesifik tedavisi yoktur, kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesi

ile birlikte çeşitli ajanlar denenmiş olup bunlar arasında santral sinir sistemine spesifik bir kalsiyum kanal blokörü olan nimodipin bulunmakta olup tedavi başarısız olmuştur. Ayrıca disodyum etidronatın kalsifikasyonları azaltmada etkili olmadan semptomları düzelttiği gösterilmiştir (2). Kalsiyum ve D vitamininin yerine konulması metabolik anormalliği düzeltir ve klinik progresyonu yavaşlatır (9,10).

FAHR hastalığı uzun yıllar önce tanımlanmasına rağmen sık görülmemesi nedeniyle ayırıcı tanıda ilk planda akla gelmemektedir. Özellikle akut nöropsikiyatrik bozukluklar gelişen ve beraberinde kalsiyum metabolizma bozukluğu olan bireylerde FAHR hastalığı ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Serebellumda, bazal ganglionlarda ve supratentoryal mesafede beyin tomografisi veya beyin MR ile saptanan ve herhangi bir nedene bağlanamayan kalsifikasyonların varlığında ayırıcı tanıda düşünülmelidir ve ileri tetkikler bu yönde planlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Momenin N, Colletti PM, Kaptein EM. Low pleural fluid-to-serum glucose gradient indicates pleuroperitoneal communication in peritoneal dialysis patients: presentation of two cases and a review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1212-1219.
2. Lew SQ. Hydrothorax: pleural effusion associated with peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2010;30:13-18.
3. Edward SR, Unger AM: Acute hydrothorax: a new complication of peritoneal dialysis. *JAMA* 1967;199:853-855.
4. Nomoto Y, Suga T, Nakajima K, et al. Acute hydrothorax in continuous ambulatory peritoneal dialysis: a collaborative study of 161 centres. *Am J Nephrol* 1989;9:363-367.
5. Ramon RG, Carrasco AM: Hydrothorax in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1998;18:540-546.
6. Yim AP, Lee TW, Wan IY, Ng C. Images in cardiothoracic surgery. Pleuroperitoneal fistula. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1327.
7. Saillen P, Mossiman F, Wauters JP. Hydrothorax and end-stage chronic renal failure. *Chest* 1991;99:1010-1011.
8. Kennedy C, McCarthy C, Alken S, et al. Pleuroperitoneal leak complicating peritoneal dialysis: a case series. *Int J Nephrol* 2011;2011:526753.
9. Leblanc M, Ouimet D, Pichette V. Dialysate leaks in peritoneal dialysis. *Semin Dial* 2001;14:50-54.

10. Chow KM, Szeto CC, Wong TY, Li P. Hydrothorax complicating peritoneal dialysis: diagnostic value of glucose concentration in pleural fluid aspirate. *Perit Dial Int* 2002;22:525-528.
11. Ramaema DP, Mpikashe P. Pleuroperitoneal leak: an unusual cause of acute shortness of breath in a peritoneal dialysis patient. *Case Rep Radiol* 2014;2014:614846.

Aksiller bazal hücreli karsinom

AXILLARY BASAL CELL CARCINOM

Birgül TEPE¹, İbrahim Halil ERDOĞDU², Serap İŞLER³

¹ Pazarcık Devlet Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Kahramanmaraş

² Adıyaman Üniversitesi, Tıp fakültesi, Patoloji AD, Adıyaman

³ Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Adıyaman

ÖZ

Bazal hücreli karsinom, dünya çapında en yaygın deri kanseridir. Başlıca nedensel faktör, kronik ultraviyole ışınlarına maruziyettir. Genellikle baş ve boyun gibi güneşe maruz kalan alanlarda görülür, ancak güneşten korunmuş alanlarda da oluşabilir. Bazal hücreli karsinom'un aksiller lokalizasyonu çok nadirdir.

Burada, aksiller bölgede bazal hücreli karsinom saptanan 73 yaşında bir erkek olgu sunulacaktır. Amacımız, bu sık görülen deri kanserinin nadir lokalizasyonlarına dikkat çekmektir.

Anahtar kelimeler: Bazal hücreli karsinom, aksilla,

ABSTRACT:

Basal cell carcinoma is the most common cutaneous cancer worldwide. The main causative factor is exposure to chronic ultraviolet radiation. It usually occurs on sun-exposed areas such as face and neck, but it may also occur on sun-protected areas. Axillary location of basal cell carcinoma is very rare.

Here we will present a case of 73-year-old man with basal cell carcinoma of axilla. The aim of our report is to draw attention to the rare location of this frequent skin malignancy.

Key words: Basal cell carcinoma, axilla

Birgül TEPE

Pazarcık Devlet Hastanesi
Dermatoloji Kliniği
KAHRAMANMARAŞ

Bazal hücreli karsinom (BHK), tüm kutanöz kanserlerin yaklaşık olarak %70-80'ini oluşturan, en yaygın malign deri tümörüdür (1,2). Gelişimindeki en önemli risk faktörü, ultraviyole (UV) ışınlarına kronik maruziyettir. Bu nedenle, en sık baş ve boyun gibi güneşe maruz kalan alanlarda görülür (1-3). Aksilla, vücudun güneşten en iyi korunan bölgesi olmasına rağmen, BHK'un çok nadir olarak geliştiği olağan dışı bölgelerden biridir (4-6).

Burada sağ aksiller bölgeye yerleşim gösteren ve histopatolojik inceleme ile BHK tanısı konulan bir olgu sunulacaktır.

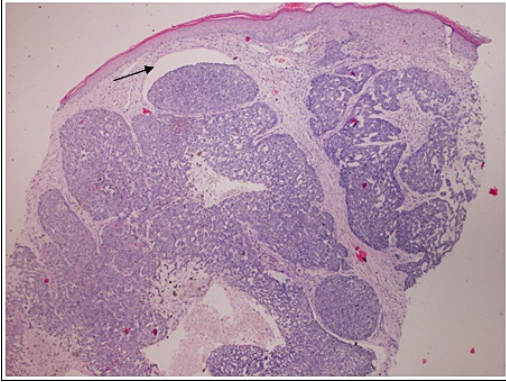
OLGU SUNUMU

Yetmiş üç yaşındaki bir erkek hasta, sağ koltuk altında yaklaşık 10 yıldır mevcut olan yara yakınması ile kliniğimize başvurdu. Özgeçmiş ve soygeçmişinde bir özellik bulunmayan hasta, çiftçilikle uğraşıyordu. Dermatolojik muayenesinde, sağ aksiller bölgede yaklaşık 2 cm'lik, merkezi hemorajik ülsere, çevresi mavi siyah hiperpigmente nodüler lezyon izlendi (Resim 1). Sistemik muayenesi normaldi. Rutin laboratuvar tetkiklerde herhangi bir patolojik bulguya rastlanmadı. Lezyon kenarından alınan "punch" biyopsi örneğinin histopatolojik incelemesinde; yüzeyde ortokeratoz, üst ve orta dermiste bazal hücre proliferasyonu gösteren BHK odakları, tümöral alanlarda periferik palizatlaşma,

peritümöral ve diğer alanlarda lenfosit baskın mikst hücre infiltrasyonu izlendi (Resim 2). BHK tanısı konulan hasta, lezyonun total eksizyonu için Plastik Cerrahi Kliniğine yönlendirildi.



Resim 1: Sağ aksiller bölgede yaklaşık 2x3 cm'lik, merkezi ülserle, kenarları mavi mor hiperpigmente tümör



Resim 2: Retraksiyon artefaktı (siyah ok, histopatolojik olarak patognomonik), bazaloid hücreler, palizatlanma. (H&E, x40).

TARTIŞMA

BHK, kıl folliküllerinin dış kök kılıfı ve epidermin bazal hücre tabakasında bulunan olgunlaşmamış pluripotent hücrelerden köken alır. Sıklığı yaş ile artar. Erkeklerde, kadınlardan daha fazla görülür (2). En yaygın tutulum bölgesi yüzdür, % 80'i kulak lobu ile ağız köşesine uzanan çizginin üzerinde ortaya çıkar (1). Gelişiminde, açık deri ve göz rengi gibi fenotipik özellikler; UV ışınları; kümülatif mesleksel güneşe maruziyet gibi çevresel faktörler; arsenik, katran gibi karsinojenik maddelere maruziyet; radyoterapi; kseroderma pigmentozum, bazal hücreli nevüs sendromu

gibi genetik hastalıklar önemli rol oynar. Ayrıca immün yetmezlik, yanık skarları, güneş banyoları, uzamış fotosensitif ilaç kullanımı, fototerapi, kronik inflamasyon ve ülserler de sorumlu faktörler arasında sayılabilir (2,4,6,7). UV ışınlarının kronik oksidatif stres yoluyla DNA üzerinde mutasyon ve kromozomal kırıklara yol açtığı ve bununla tümör gelişimini başlattığı düşünülmektedir. Karsinogenezis süreci, güneşe maruziyetten 40-60 yıl sonra bile başlayabilmektedir (4).

BHK'un %10-15'i güneşten korunan bölgelerde meydana gelir (5,6). Literatürde nadir de olsa, aksilla, kalça, meme başı ve areolası, skrotum, avuç içi, perineal ve genital bölge (1,6,7), sternum (1), saçlı deri, umblikus, kasık (2,7), müköz membranlar, interdigital alan (2), ayak tabanı, periungual alan (7) gibi BHK için olağan dışı bölgeler bildirilmiştir. Aksiller bölge, UV ışınlarına en az maruz kalan ve BHK'un nadiren oluştuğu bölgelerden biridir (4-6). Aksiller BHK'lu ilk vaka 1917'de Hazen tarafından rapor edilmiştir (5). Literatürde rapor edilen olgu sayısının 60'tan az olduğu gözlenmiştir (4). Cohen'in yaptığı bir literatür taramasında, 69 hastada 70 aksiller BHK tanımlanmış ve prevalansı %0.17 olarak hesaplanmıştır(8). Tümörün erkeklerde ve özellikle sağ aksiller bölgede yerleşim gösterdiği görülmüştür. Klinik olarak asemptomatik bir nodül olarak başlayan tümörün aksiller deri çizgisi boyunca büyümesi, ülserasyon ve pigmentasyon göstermesi karakteristik olarak tanımlanmıştır. Olgumuzun da literatürle uyumlu olarak sağ aksiller bölgesinde ülserasyon ve pigmentasyon gösteren nodüler bir lezyonu mevcuttu. LeSueur ve arkadaşları'nın 11 yıllık gözlemlerini sunduğu bir diğer çalışmada; 14 hastada 15 aksiller BHK tespit edilmiştir(9). Bu hastaların biri dışında, hiçbirinde predispoze faktör saptanmamış; tümörlerin histolojik subtiplerinin agresif olmadığı belirtilmiştir. Betti ve arkadaşları'nın 14 yıllık klinik gözlemlerinde ise; 7367 BHK'un 25'inin aksiller yerleşimli olduğu, hastaların hiçbirinde predispoze faktör saptanmadığı ve histolojik subtipinde çoğunlukla yüzeysel ve nodüler BHK olduğu bildirilmektedir(10). Roh ve arkadaşları da, Kore'de 27 yıllık bir izlem sürecinde baş ve boyun dışı alanlarda yerleşim gösteren BHK'ü araştırdıkları çalışmalarında; 35 hastada sırasıyla genital ve aksilla yerleşiminin daha sık olduğunu saptamıştır(11).

BHK'un patogenezi tipik olarak UV ışınlarına maruziyetle ilişkili olmakla birlikte; bu durum, tümörün niçin aksilla gibi güneşten korunan bölgelerde ortaya çıktığını açıklayamamaktadır (5,12). UV'e bağlı uzak bölgelerde immün sistemin baskılanması, bozulmuş hücre matriks ilişkileri ileri sürülen teoriler arasındadır (5). Tümör supresör ve regülatör genlerdeki mutasyonlar olası bir neden olabilir. Bir çalışmada da, derinin katlantı bölgelerinde konnektif doku hücrelerinin düzenlenmesindeki değişikliklerin, BHK gelişimi için bir kofaktör olduğu düşünülmektedir (12). Costescu ve arkadaşları, ekstraselüler matriksin yeniden yapılanmasında rol alan proteolitik bir enzim olan metaloproteinaz'lardan 1,3 ve 11'in malign epitelyal hücreler ve komşu stromal dokuda salınımlarının arttığını, hatta tümörün invazyonu için bir belirteç olarak kullanılabileceklerini bildirmişlerdir(4).

BHK için tipik histopatolojik özellik; pürütlü bir kromatine sahip, yuvarlak veya oval bir nükleusu çevreleyen, ince soluk sitoplazmalı bazaloid hücrelerdir. Periferik sınır çizgisinde, hücre tabakaları palizatlar oluşturur (2,3). Uygun tedavinin seçiminde; tümörün büyüklüğü, lokalizasyonu, kenar özellikleri, histolojik subtip, önceki tedaviler ve immün yetmezlik durumu gibi prognostik faktörler yol göstericidir (13). Nodüler tip düşük riskli, yüzeysel ve infiltratif tipler yüksek riskli gruplardır (3). Basit cerrahi eksizyon, BHK'un tüm tiplerinde etkili bir tedavidir (1).

Olgumuz, çiftçilikle uğraşan 75 yaşında bir erkekti. Sağ aksiller bölgesinde tahminen 10 yıldır mevcut olan yaraya, histopatolojik olarak BHK tanısı konuldu. Kronik UV maruziyeti dışında etyolojik bir faktör saptanamadı. Ancak meslek ve yerleşim bölgesi düşünülecek olursa, terleme ve sürtünmeye bağlı tekrarlayan travmalar bir etken olabilir.

Sonuç olarak, klinik pratikte BHK'un atipik yerleşimlerine de rastlanabilir. Özellikle aksilla gibi bölgeler, hasta tarafından gözden kaçabilir veya ihmal edilebilir. Dolayısıyla nadir metastaz yapan bir tümör olsa da; erken tanı ve tedavisi, lokal invaziv etkisini azaltır ya da aksiller bölge gibi alanlarda lenf nodu metastazını önler.

Bu makale XXII. Prof. Dr. Lütfi Tat Sempozyumu (18-22 Kasım 2015, Ankara)'nda poster olarak sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Jain VK, Verma SS, Verma AS, Munjal KR, Swarnakar B. Basal cell carcinoma over chest wall (sternum) treated with dufourmentel flap: Report of a case with review of literature. *J Cutan Aesthet Surg* 2010;3:115-8. doi:10.4103/0974-2077.69026.
2. Chinem VP, Miot HA. Epidemiology of basal cell carcinoma. *An Bras Dermatol* 2011;86:292-305.
3. Singh AK, Gupta L, Kumar A, Karla N. Rare variants of basal cell carcinomas: A case series of three cases. *Sch J Med Case Rep* 2014; 2:11-3.
4. Costescu M, Coman OA, Tampa M, Tudose I, Coman L, Georgescu SR. Axillary basal cell carcinoma – a rare form of a frequent kind of carcinoma. *Rom J Morphol Embryol* 2013;54:851-6.
5. Lin CT, Chen SG, Chen TM, Chang SC. Axillary basal cell carcinoma: Case report and literature review. *Acta Dermatovenerol Croat* 2011;19:107-9.
6. Wani GM, Ahmad SM, Qayoom S, Khurseed B. Neglected Basal cell carcinoma in axilla. *J IMA* 2012;44. pii: 44-1-9224. doi: 10.5915/44-1-9224.
7. Etter L, Cook JL. Basal cell carcinoma of the umbilicus: A case report and literature review. *Cutis* 2003;71:123-6.
8. Cohen PR. Basal cell carcinoma of the axilla: Review of the world literature. *Am J Clin Dermatol* 2014;15:95-100. doi: 10.1007/s40257-014-0066-8.
9. LeSueur BW, DiCaudo DJ, Connolly SM. Axillary basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2003;29:1105-8.
10. Betti R, Crosti C, Moneghini L, Crespi E, Menni S. Axillary basal cell carcinoma: additional 25 patients and considerations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:858-60.
11. Roh SG, Park J, Song KH, Nam KH, Yun SK, Kim HU. Clinical and histopathological characteristics of extra-facial basal cell carcinoma: analysis of 35 patients at the Chonbuk National University Hospital in Korea.

Australas J Dermatol 2014;55:e65-8. doi: 10.1111/ajd.12045.

12. Martorell-Calatayud A, Sanz-Motilva V, Candeles D, Sanchez-Capintero I, Delgado Y, Ruiz-Rodriguez R. Metastatic basal cell carcinoma in the axilla: reconstruction with a lateral pectoral island flap. *Actas Dermosifiliogr* 2011;102:53-7. doi: 10.1016/j.ad.2010.08.002.

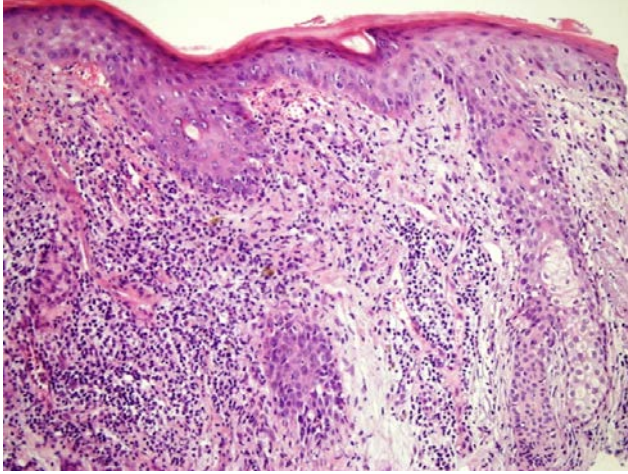
13. Telfer NR, Colver GB, Bowers PW. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 1999;141:415-23.

Tıbbi Bulmaca – Yanıtınız Nedir?

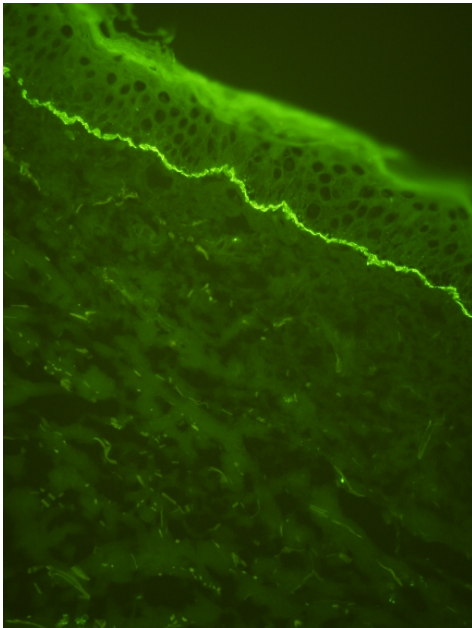
Tıbbi Bulmaca 1



28 yaşında kadın hasta
Yüzündeki lezyonu tanımlayınız.



Lezyondan alınan biyopsideki
histopatolojik değişiklikleri
tanımlayınız.

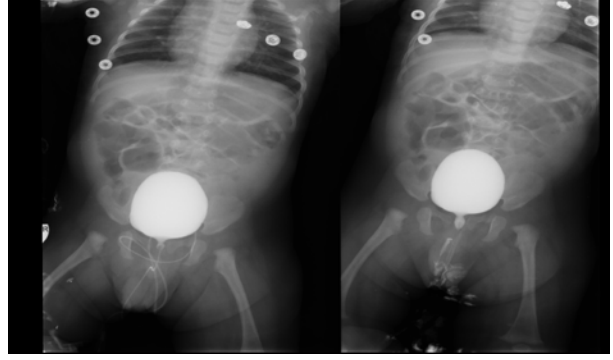


Direkt immünfloresan incelemede
saptanan değişiklikleri
tanımlayınız.

Tanınız nedir?

Tıbbi Bulmaca 2

2 aylık erkek olgu. Antenatal dönemde renal pelviste dilatasyon saptanan olgunun doğum sonrasında 1 aylık iken çekilen üriner ultrasonografide (USG) sağ böbrek uzunluğu 65 mm, parankim kalınlığı 3,3 mm, ekstrarenal pelvis anteroposterior (AP) çapı 20,6 mm, grade 3 pelvikaliektazik olup sol böbrek uzunluğu 58 mm, parankim kalınlığı 7,3 mm, renal pelvis AP çapı 8 mm olarak ölçüldü. Miksiyon sonrası renal pelvis AP çapının 12,5 mm'ye gerilediği, mesane duvar kalınlığının 2,8 – 3,3 mm olduğu, ayrıca sol böbrek alt polde 7 mm taş ile uyumlu hiperekojenite olduğu saptandı. Doğum sonrası ilk saatlerde idrarını yaptığı, anne sütü ile beslendiği ve günde 400 IU D vitamini damlası aldığı öğrenilen olgunun anne baba arasında akrabalık olmayıp 17 aylık erkek kardeşi Edwards sendromu tanısı ile izlenmekteydi. Fizik bakısında genel durumu iyi, vital bulguları stabil, ağırlık ve boyu 75 persentilde, sistem bakıları normal olarak değerlendirildi. Yapılan tetkiklerinde CRP: 0,02 mg/dL, BUN:16 mg/dL, kreatinin: 0,28 mg/dL, tam idrar tetkiki: normal, spot idrar kalsiyum/kreatinin: 1,3 saptandı. Olguya Şekil 1'de görülen tetkik yapıldı.



1. Tanınız nedir?
2. Tanıya giderken hangi tetkikler istenmelidir?
3. Tedavi nasıl planlanmalıdır?

Yanıtlarınızı tipdergisi@deu.edu.tr adresine gönderebilirsiniz.

YAZARLARA BİLGİ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi yılda üç kez yayınlanır. Yayınlanması istenen yazılar Editöre gönderilir.

(ADRES: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Editörler Kurulu 35340 Balçova-İzmir)

Tüm yazılar danışman değerlendirmesinden sonra yayınlanır. Dergide yayınlanmış olan yazıların kısmen veya tamamen kullanımı editörün iznine bağlıdır. Yayınlanmayan yazılar iade edilmez.

Gönderilecek yazılar

Dergimiz tıp dünyasında değişik alanlarda üretilen deneysel ve klinik araştırmalar ile inceleme yazıları, olgu sunumları, derlemeler ve diğer ilgili konulardaki bilimsel yazıları bilim dünyasına kazandırmak amacıyla yayınlanmaktadır. Daha önce yayınlanmamış, yayınlanmak üzere başka bir dergide değerlendirilmekte olmayan ve her bir yazarı tarafından onaylanan makaleler Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nde değerlendirilmek üzere kabul edilir (Ek).

Yazılarda anlam ve yazım bakımından gerekli görülen düzeltmeler editörler veya danışmanlar tarafından yapılabilir. Yazıların dergimizde yayınlanabilmesi için belirtilen kurallara uyulması gerekmektedir.

Yayın hakkı transferi

Dergiye gönderilen yazıların yayınlanmasına karar verildiğinde yazının yayın hakkı tüm yazarları tarafından imzalanan bir belgeyle Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'ne devredilir (Ek).

Etik kurallar

Hasta haklarının korunması amacıyla olgu sunumlarında isim, rumuz, hastane kayıt numarası ve tarihlerden kaçınılmalıdır. Gerekli değilse detaylar bildirilmemeli, basılacak metin hastaya gösterilerek bilgilendirilmiş onay alınmalı, onay alındığı yazıda belirtilmelidir.

Klinik çalışmalarda, iyi klinik ve laboratuvar uygulamaları esaslarına uyulduğu, Helsinki Bildirgesinin dikkate alındığı ve kurumsal veya bölgesel etik standartlara uyulduğu yazının yöntem bölümünde belirtilmelidir. İlaç araştırmalarında, uluslararası kabul gören kılavuzlar ve Sağlık Bakanlığının "İlaç araştırmaları hakkındaki yönetmelik"i dikkate alınmalıdır. Hayvan deneyleri için ilgili etik standartlara ilişkin açıklama yapılmalıdır.

Değerlendirme süreci

Tüm yazılar orijinallik, geçerlilik, içeriğin önemi ve tartışması düzeyinde yazar adları belirtilmeksizin konuyla ilgili iki danışman tarafından değerlendirilir. Değerlendirme süreci tamamlandıktan sonra editörün görüşü yazara iletilir.

Dergi yayın dili Türkçe olup, yazıların değerlendirilmesinde Türk Dil Kurumu'nun Yeni Yazım Kılavuzu ve Türkçe Sözlüğü esas alınır.

GENEL İLKELER

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi yayınlanmak üzere gönderilen yazıları aşağıdaki bölümlerde dikkate alacaktır:

Araştırma yazıları

Bilimsel bilgiye katkıda bulunan, derlenen yeni verilerin tartışıldığı araştırma yazılarıdır. Gönderilen yazılar 250 sözcüğü geçmeyen İngilizce ve Türkçe başlık ve özet içermeli ve tablo, resim, şekiller ve kaynaklar hariç 3500 sözcüğü geçmemelidir.

Gözden geçirme ve derleme yazıları

Bu yazılar genel olarak tıbbın çeşitli alanlarında önemli güncel bilgilerin tartışıldığı yazılardır. Orijinal çalışmaların verilerinin yayınlanması amaçlanmamaktadır.

Sürekli eğitim başlığı altında yer almak üzere gönderilebilir. Bu başlıkta değerlendirilmesi amaçlanıyorsa beş soru ve yanıtlarının eklenmesi gerekir. Sürekli eğitim başlığında değerlendirilmek üzere editör, seçilen konuda yetkin çalışmaları olan bilim adamlarından yazı talebinde bulunabilir.

Derleme ve gözden geçirme yazıları 250 sözcüğü geçmeyen İngilizce ve Türkçe özet içermeli ve tablo, resim, şekiller ve kaynaklar hariç 5000 sözcüğü geçmemelidir.

Olgu sunumları

Bu başlıkta değerlendirilmesi istenen yazılar 150 sözcüğü geçmeyen İngilizce ve Türkçe başlık ve özet içermeli ve resim şekiller ve kaynaklar hariç 1500 sözcüğü geçmemelidir.

Editöre mektuplar

Olgu sunumları veya kontrolsüz gözlem çalışmaları bu bölümde değerlendirilmek üzere gönderilebilir. Bu başlıkta değerlendirilmesi istenen yazılar için özet gerekmez, 500 sözcüğü geçmemelidir.

Kitap tanıtım

Tıbbın çeşitli alanlarında yayınlanan kitapların tanıtımı bu bölümde yer alır. Yazarlar da bu bölümde kitaplarının değerlendirilmesi için başvurabilirler.

YAZIM BİÇEMİ

Kısaltmalar ilk geçtiği yerde açık olarak belirtilmeli, başlıklarda kısaltma kullanılmamalıdır. Kısaltmalar özetten sonraki bölümde bir çerçeve içinde tanımlanabilir.

İlaçların piyasa ismi yerine jenerik ismi yeğlenmelidir.

Hastalık isimleri, Dünya Sağlık Örgütü Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırması başlıklarına uygun olarak kullanılmalıdır.

Gereksiz dipnotlardan kaçınılmalıdır.

Makale aşağıdaki başlıkları içeren bölümlerden oluşmalıdır.

Başlık

Aşağıdaki bilgileri içerir:

1. Yazının başlığı: Kısa kapsayıcı ve anlaşılır olmalıdır.
2. Yazının daha önce yayınlanıp yayınlanmadığı belirtilmelidir.
3. Yazarlara ilişkin bilgiler: Çalıştıkları kurumlar belirtilmeli ve iletişim kurulacak kişinin, tam iletişim adresi (telefon (iş, GSM), faks, e-posta adresi) yer almalıdır.

Özet

Türkçe ve ingilizce özet, bölümlü özetlerde (araştırma yazıları) 250, bölümsüz özetlerde (gözden geçirme, olgu sunumu) 150 kelimedenden daha uzun olmamalı ve bölümlü özetler aşağıdaki gibi yapılandırılmalıdır:

Amaç (Objective)

Yazının birincil amacı

Gereç ve Yöntem (Material and method)

Veri kaynakları, araştırma tipi, hastalar ya da çalışmaya katılanlar, görüşme/değerlendirmeler ve temel ölçümler

Bulgular (Results)

Ana bulgular

Sonuç (Conclusion)

Doğrudan klinik uygulamalar, çıkartılacak sonuç belirtilmelidir.

Olgu sunumlarında, gözden geçirme yazılarında özetlerin yapılandırması gerekmez.

Anahtar sözcükler (Key words)

3-10 adet Türkiye Bilim Terimleri (<http://bilimterimleri.com>)'nden seçilen anahtar kelimeler bu sayfada yer almalı, bu kurala titizlikle uyulmalıdır.

Başlık ve özetler İngilizce ve Türkçe düzenlenmelidir.

YAZININ METNİ

Orijinal makalelerin metinleri aşağıdaki şekilde düzenlenmelidir:

Giriş

"Giriş" diye başlık yazılmadan direkt olarak konuya geçilmelidir, giriş bölümünde çalışmanın yapılmasını gerekli kılan kaynaklar ve çalışmanın amacı kısaca yazılır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma grubuna ilişkin özellikler, kullanılan materyalin kaynağı ve değerlendirme yöntemlerinin uygulama biçimleri ve güvenilirliğine ilişkin kaynakların ayrıntılı betimlenmesini, deneklerin bilgilendirilmiş onayını ve deneysel çalışmalarda etik kurul görüşünü içerir. Yöntem çalışmalarının aynen yinelenebileceği düzeyde açıklama gerektirir. Kullanılan istatistik yöntem bu bölümde belirtilir. Metinde geçecek her bir istatistik değeri, serbestlik derecesi ve olasılık değerini

kapsamalıdır. Okurun bildirilen sonuçları doğrulamasına olanak verecek biçimde düzenlenmelidir. İstatistiksel eğilimler (trends), bu amaçla yapılmış istatistikler olmadıkça belirtilmemelidir.

Bulgular

Bulguları hem metin hem tabloda yinelemekten kaçınılmalıdır.

Tartışma

Araştırmalar için çalışmanın güçlü ve zayıf yanlarının belirtilerek, bulguların tartışıldığı bölümdür.

Teşekkür

Eğer varsa destekleyen, katkıda bulunan kişi ya da kurumlara ilişkin kişisel ve teknik yardımla ilgili bilgi ve teşekkür bu bölümde yer almalıdır.

Kaynaklar

Kaynaklar metindeki geçiş sırasına göre numaralandırılmalı ve dizilmelidir. Alfabetik sıra gerekmez. Kaynaklar cümle sonunda parantez içinde belirtilmelidir. Kaynakların listesiyle metin içinde yer alışı arasında uyumsuzluk bulunmamalıdır. Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur. Tüm kaynaklar metinde belirtilmelidir. Kaynaklar aşağıdaki örneklerdeki gibi gösterilmelidir. Altı yazara kadar tümü yazılmalı, altıdan fazla yazar varsa üçü yazılıp, Türkçe makalelerde "ve ark.", İngilizce makalelerde "et al" ibaresi kullanılmalıdır. Dergi adlarının kısaltılması Index Medicus'a uygun olmalıdır. Index Medicus'ta indekslenmeyen bir dergi kısaltılmadan yazılmalıdır.

Kaynaklar aşağıdaki gibi düzenlenmelidir;

Dergi Yazıları: Pugazhennti S, Khandelwai RL. Insulin-like effects of vanadate on hepatic glycogen metabolism in nondiabetic and streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 1990;39:821-827.

Kitaplar: Ravel R. *Clinical Laboratory Medicine*. Fourth Edition. Chicago: Yearbook Medical Publishers Inc, 1984; 265-281.

Derleme Kitaplar: Elevitch FR, Hicks GP, *Microprocessors and computers in the clinical laboratory*, In:Tietz NW, ed. *Fundamental of clinical chemistry*, third edition. Philadelphia: W.B.Saunders, 1987; 254-265.

Yazar bir kuruluşta: The Cardiac Society of Australia and New Zealand. *Clinical exercise testing. Safety and performance guidelines*. *Medl Aust* 1996; 164-228.

Yazar belirtilmemişse: *Cancer in South Africa* (editorial). *S Afr Med* 1994; 84-115.

Kitaptan bölüm: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-478.

Elektronik ortamda dergi yazısı: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Elektronik ortamda monograf: CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

Türkçe kitap: Yazıcı O. İki uçlu duygudurum bozuklukları ve diğer duygudurum bozuklukları. Psikiyatri Temel Kitabı (1) içinde Ed: C Güleç, E Köroğlu, Hekimler Yayın Birliği, Ankara 1997; 429-448.

ICD-10- Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması: Ed: O Öztürk, B Uluğ, Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği Yayını, 1993.

İnternet erişimi: <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm> (Erişim tarihi 26 Haziran 2010).

TABLO, ŞEKİL ve RESİMLER

Tablolar çift aralıklı olmalı, 120'den fazla yazı karakterine sahip olmamalı ve 70 sıradan daha uzun olmamalıdır. Tabloların her biri ayrı sayfalarda metin sonunda kaynaklardan da sonra yer almalıdır. Her bir tablo başlıklı olmalı ve bu başlıklar metin içinde geçiş sırasında uygun olarak romen rakamları ile numaralandırılmalıdır. Tablolar kendilerini açıklayacak biçimde düzenlenmelidir. Başka kaynaklardan veri alınmış ise izin alınmalı, kaynak dipnot olarak belirtilmelidir.

Şekil başlıkları metin içinde geçiş sırasında uygun olarak numaralandırılmalıdır. Metin sonuna tablolardan sonra, şekillerden önce ayrı bir sayfaya şekiller için başlıklar adı altında yazılmalıdır.

Dijital fotoğrafların dijital fotoğraf makinesi ile çekilmiş olması tercih edilmektedir.

Yazıların Gönderilmesi

Orjinal makale <http://www.journalagent.com/deutip/> internet adresinden yönergeler takip edilerek kayıt ettirilir.

Ön yazıda makalenin derginin hangi bölümünde yayınlanmasının hedeflendiği belirtilmelidir.

Yazıların alınmasının ardından yazarlara makalenin alındığı, bir makale numarası ile bildirilecektir. Tüm yazışmalarda bu makale numarası kullanılacaktır. Düzeltme isteği sonrası 6 ay içinde yazar tarafından düzeltilmeyen makalelerin tüm yazışmaları iptal edilir.

Ek: YAYIN HAKKI DEVİR FORMU

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ EDITÖRLÜĞÜ'NE

Yayınlanması dileğiyle gönderdiğimiz:

.....
.....
.....

başlıklı makalenin yazar(lar)ı olarak, yazının; her türlü yayın haklarının Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'ne ait olduğunu, derginin belirttiği yazım ve yayın kurallarına uygun olduğunu, makalenin orijinal ve daha önce yurt içinde ve yurt dışında Türkçe veya yabancı bir dilde yayınlanmadığını ve yayınlanmak üzere değerlendirme aşamasında olmadığını, bilisel ve etik sorumluluğunun tarafımıza ait olduğunu, diğer yazarlara ulaşılamaması halinde; tüm yazarların çalışmadan haberdar olduklarını ve diğer yazarların sorumluluklarını, makalenin birinci yazarı olarak üzerime aldığımı kabul ve beyan ederim.

<u>Yazar adı</u>	<u>Tarih,</u>
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	
7.	
8.	
9.	
10.	