

ORTADOĞU®

TIP

DERGİSİ

ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL

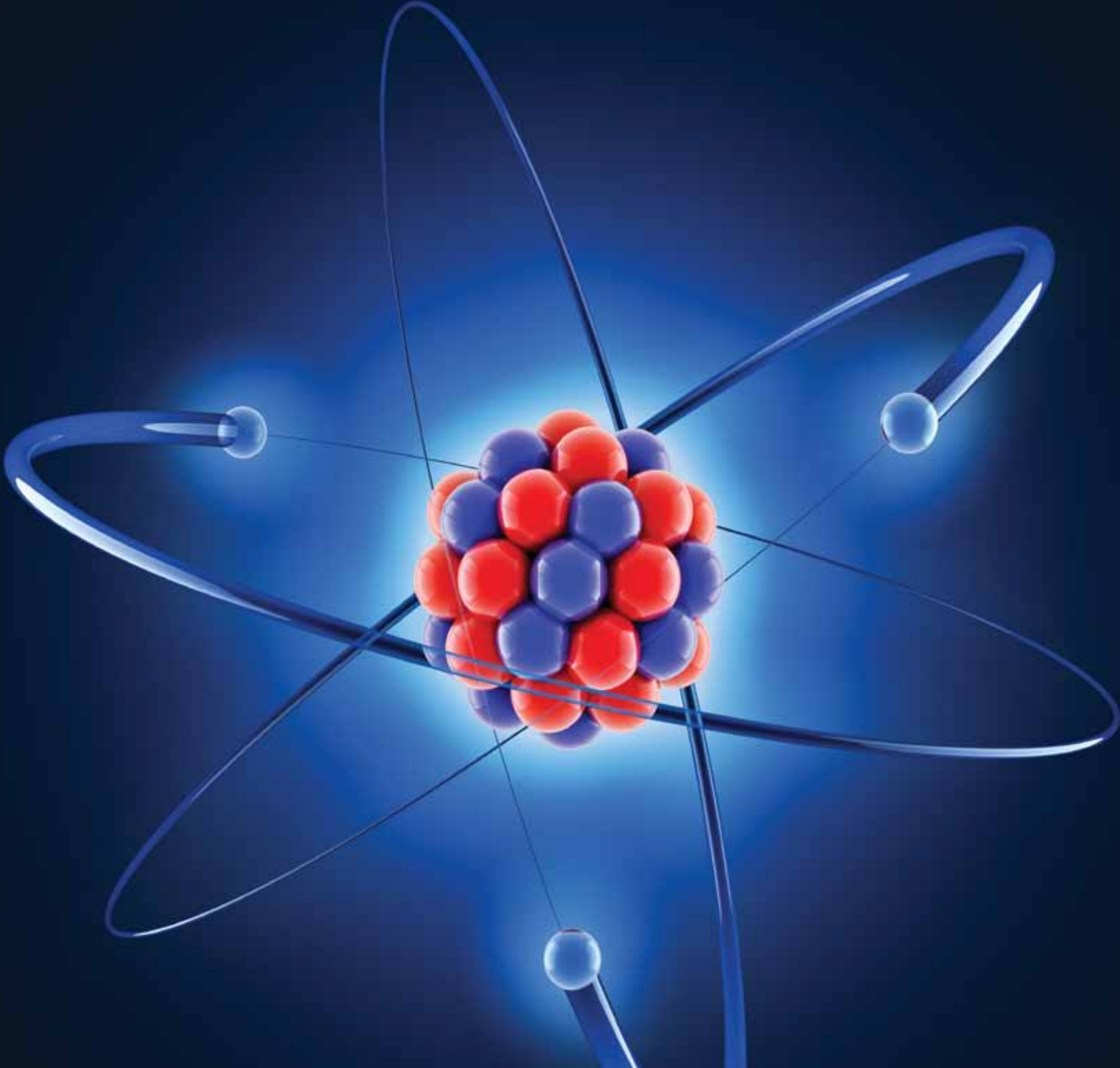


3 Ayda Bir Yayınlanır

Bilimsel Tıp Dergisi

Eylül 2013, Cilt:5 Sayı:3

ISSN NO : 1309-3630





Somatuline® autogel®
lanreotide 60 mg, 90 mg, 120 mg

NET Hastalarında

İYİ BAŞLANGIÇ İYİ KONTROL

Somatuline® autogel®'in benzersiz formülasyonunun sağladığı avantajlar;

- Hızlı tedavi yanıtı¹
- Kalıcı ve uzun dönem kontrol¹
- Kullanım kolaylığı²

SOMATULINE® AUTOGEL® 60 mg, 90 mg ve 120 mg Enjektabl Solüsyon **Etkin madde:** 60, 90 ve 120 mg'lık her bir kullanıma hazır dolu enjektör, solüsyonun her miligramında 0.246 mg baz lanreotide karşılık gelen süper doyurulmuş lanreotid asetat solüsyonu içermektedir. **Endikasyonları:** SOMATULINE® AUTOGEL®, ameliyat ve/veya radyoterapi sonrasında dolaşımdaki büyüme hormonu (GH) ve/veya insülin-benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) seviyeleri anormal devam ettiği durumlarda veya başka nedenlerle medikal tedaviye ihtiyaç duyan akromegali hastalarının uzun dönem tedavisinde ve akromegali semptomlarının giderilmesinde endikedir. SOMATULINE® AUTOGEL® ayrıca, nöroendokrin tümörlerin (özellikle karsinoid) semptomatik tedavisinde endikedir. **Kullanım şekli ve dozu:** Her 28 günde bir 60, 90 veya 120 mg derin subkütan yolla uygulanır. **Akromegali:** Önerilen başlangıç dozu her 28 gün boyunca uygulanan 60-120 mg' dir. SOMATULINE® AUTOGEL® ile tedaviye iyi yanıt veren kontrollü hastalarda 42-56 günde bir SOMATULINE® AUTOGEL® 120 mg ile tedavi edilebilir. Semptomların uzun dönem gözlemlenmesinde, GH ve IGF1 düzeyleri klinik gösterge olarak göz önünde tutulmalıdır. **Nöroendokrin tümörler:** Önerilen başlangıç dozu 28 gün boyunca 60-120 mg' dir. Doz, elde edilen semptomatik iyileşme derecesine göre ayarlanmalıdır. **Hepatik/Renal yetmezlik:** Ciddi böbrek yetmezliği bulunan vakalar toplam lanreotid serum klerensinin yaklaşık olarak 2 katı azalma göstermiş ve akabinde ise, yarılama ömrü ve AUC değerleri artmıştır. Karaciğer yetmezliğinde, ortalama kalış süresi ve dağılım hacminde artışlar gözlenmiştir ancak, total klerens veya AUC'de farklılık gözlenmemiştir. Yaşlı vakalar, sağlıklı genç kişilerle kıyaslandığında ortalama kalış süresi ve yarılama ömründe bir artış göstermişlerdir. Lanreotidin geniş terapötik penceresi nedeniyle, bu durumlarda dozun değiştirilmesi gerekli değildir. **İstenmeyen etkiler:** Diyare, karın ağrısı ve bulantı, kabızlık, gaz, kolelitiaz, safra kesesinde tortu, asteni, yorgunluk, bilirubin artışı, deri nodülü, sıcak basması, bacak ağrısı, kırıklık, baş ağrısı, tenezz, kusma, anormal glikoz toleransı, hiperglisemi, libidoda azalma, somnolans, pruritus, terlemede artış, deri bozukluğu (belirlenmemiş). Enjeksiyon bölgesinde ağrı, kızarıklık, kaşıntı, sertleşme. **İlaç etkileşimleri ve diğer etkileşimler:** SOMATULINE® AUTOGEL®'in gastrointestinal etkileri, beraber alınan ilaçların intestinal emilimini azaltabilir. Siklosporinle lanreotid enjeksiyonunun beraber uygulanması siklosporinin kan seviyelerini azaltabilir, bu nedenle siklosporin kan seviyeleri izlenmelidir. **Kontrendikasyonları:** SOMATULINE® AUTOGEL® lanreotid veya benzer peptidlere karşı aşırı duyarlılık durumlarında kontrendikedir. **Gebelik ve laktasyonda kullanımı:** Gebelikte kullanım kategorisi C'dir. SOMATULINE® AUTOGEL® tedavisi alan hastalar bebeklerini emzirmemelidir. **Uyarılar/önlemler:** Hayvan ve insanlardaki farmakolojik çalışmalar lanreotidin somatuline ve analogları gibi insülin ile glukagon sekresyonlarını geçici olarak inhibe edebileceği gösterilmiştir. Bu nedenle, SOMATULINE® AUTOGEL® ile tedavi gören diyabetli hastalarda kan glukoz düzeylerinde geçici ve hafif değişiklikler görülebilir. Kan glukoz düzeyleri, antidiyabetik tedavinin yeniden ayarlanıp ayarlanmaması hususunu tesbit etmek için kontrol edilmelidir. Her ne kadar klinik hipotirodizm nadirse (< % 1) tiroid fonksiyonlarında hafif azalmalar akromegalisi olan hastaların tedavisi sırasında görülmüştür. Klinik olarak gerektiğinde tiroid fonksiyon testleri yapılmalıdır. Lanreotid safra kesesi motilitesini azaltır ve bu nedenle, safra taşı ekografisinin tedavinin başlangıcında ve klinik olarak gerektiğinde daha sonradan yapılması önerilir. Eğer, safra taşı oluşursa bunlar genelde asemptomatiktir. Semptomatik taşlar tıbben gösterildiği şekilde tedavi edilmelidir. **Doz Aşımı ve Tedavisi:** Klinik çalışmalarda, lanreotid tedaviye ilişkin ciddi yan etkiler olmaksızın günde 15 mg dozuna kadar uygulanmıştır. Eğer, aşırı dozaj oluşursa, semptomatik tedavi yapılmalıdır. **Saklama koşulları:** Orijinal ambalajı içinde 20C-80C (buzdolabında) saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır. **Ambalajın niteliği ve içeriği:** SOMATULINE® AUTOGEL®, paslanmaz çelik iğneli, opak, polipropilen önceden doldurulmuş şırınga içinde temin edilir. Her önceden doldurulmuş şırınga bir naylon/ polietilen/ alüminyum laminatlı kutular içinde ambalajlanmıştır. Kullanıma hazır, önceden doldurulmuş şırınga içinde beyaz, saydam ve viskoz süper doyurulmuş solüsyon. **Ticari takdim şekli ve (KDV dahil) perakende satış fiyatı:** SOMATULINE® AUTOGEL® 60 mg Enjektabl Solüsyon 1,381.31 TL, SOMATULINE® AUTOGEL® 90 mg Enjektabl Solüsyon 1,679.53 TL, SOMATULINE® AUTOGEL® 120 mg Enjektabl Solüsyon 1,679.53 TL (03.12.2009). Sosyal Güvenlik Kurumlarına geri ödemesi yapılmaktadır. **Ruhsat sahibi:** GEN İLAÇ VE SAĞLIK ÜRÜNLERİ SAN. ve TİC. A.Ş., Mustafa Kemal Mah. 2119. Sokak No:3 D.2-3 Bilkent 06520 Çankaya Ankara Tel: (0312) 219 62 19 • Faks: (0312) 219 60 18 **Üretici Firma:** Ipsen Biopharm Ltd. Ash Road, Wrexham Industrial Estate, Wrexham CLYWD LL 13 9U UF, İngiltere. **Ruhsat tarihi:** 13/09/2005 **Ruhsat no:** 118/39-40-41 Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz. www.genilac.com.tr



ORTADOĞU TIP DERGİSİ

ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL

ONURSAL EDİTÖR/HONORARY EDITOR

Dr. Sadi KAYA

EDİTÖR/ EDITOR

Dr. Mustafa ALTINBAŞ

EDİTÖR YARDIMCILARI/ CO-EDITORS

Dr. Mustafa PAÇ

Dr. Remzi SAĞLAM

Dr. Süleyman GÖKDUMAN

Dr. Mehmet KAYA

Dr. Mehmet İLERİ

Dr. Metin ÖZSOY

Dr. Mustafa ÖZTÜRK

Dr. İsmail CEYHAN

Dr. Salih CESUR

Dr. Murat ALBAYRAK

Dr. Murat ALPER

YAYIN YÜRÜTME KURULU

Dr. Akın KAYA

Dr. Hatice BODUR

Dr. Mitat KOZ

Dr. Metin GÖRGÜ

İmtiyaz Sahibi

DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.

adına Dr. Eyüp ÖZEREN

Genel Koordinatör

Uğur C. SEVİM

Genel Müdür

Aslı ÇALIŞKAN

Yazı İşleri-Redaksiyon (Redaction)

Dr. Metin ÖZSOY

Yayına Hazırlayan

DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.

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

Tel: (0312) 418 40 77 • Faks: (0312) 418 40 67

www.dntortadoguyayincilik.com

e-posta: bilgi@ dntortadoguyayincilik.com

ORTADOĞU TIP DERGİSİ - ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL

EYLÜL 2013 Cilt:5 SAYI:3 ÜÇ AYDA BİR YAYINLANIR

DERGİ ABONELİK ÜCRETİ: 80 TL (4 SAYI)

ORTADOĞU TIP DERGİSİ

TÜRK TIP DİZİNİ ve EBSCO KAPSAMINDADIR.

EDİTÖRDEN

Beşinci yıl 3. sayımızda birlikteyiz.

Bu sayımızda 8 orijinal makale, 5 vaka takdimi, 1 teknik yazı, 1 editöre mektup yer almaktadır.

Makaleler;

- Akciğer kanseri ve pnömoni olgularında serum neopterin düzeyleri
- Benign baş-boyun kitleleri: 132 hastanın retrospektif analizi
- Maternal kalp hastalığı ile komplike doğumların klinik sonuçları: Tek merkez tecrübesi
- Venöz tromboemboli hastalarında gen mutasyonları ve risk faktörlerin, in değerlendirilmesi
- Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen acinetobacter Baumannii suşlarının antibiyotik duyarlılıkları
- Üreteroskopi öncesi rutin üreter orifis dilatasyonu gerekli midir ?
- Manyetik rezonans görüntülemenin meme kanserini saptamadaki yeri
- Akut karbonmonoksit zehirlenmelerinde elktrokardiografik değişiklikler

Vakalar;

- Hodgkin Hastalığı ve otoimmünhemalotik anemi: Vaka sunumu
- Yetişkinde paratestiküler iğsi hücreli rabdomyosarkom: Olgu sunumu ve gözden geçirme
- Yüksek ateş, baş ağrısı ve bilinç bulanıklığının nadir görülen nedeni olarak solvent maruziyeti: Olgu sunumu
- Radikal nefrektomi sonrası soliter kemik metastazı gösteren ve preoperatif transkateter embolizasyon uygulanan renal hücreli kanser: Olgu sunumu
- Tek koroner arter ve trombüs aspirasyonu: Vaka sunumu

Teknik yazı;

- Kadına yönelik şiddet

Editöre mektup;

- Korpus kallozum agenezeli bir hastada fiziksel tedavinin uzun dönem sonuçları Değerli arkadaşlar,

Dergimize gösterdiğiniz yüksek ilgi ve destekten dolayı bir kez daha teşekkür ederim. Değerli çalışmalarınızı ve değerlendirmelerinizi her zaman olduğu gibi bekliyoruz.

Sizlerin büyük katkıları ile geldiğimiz bu yerden daha üst seviyelere doğru birlikte ilerlediğimiz görmekten mütevellit mutluluğumu ve gururumu sizlerle paylaşmayı görev addederim.

Müteakip sayılarda yeni çalışmalarla buluşmak ümidi ile esen kalın !



Prof. Dr. Mustafa ALTINBAŞ
EDİTÖR

Dr.Cengiz AKALAN
Dr. Hüzeyin AKAN
Dr. Hakan AKBULUT
Dr. İbrahim AKDAĞ
Dr. Ramazan AKDEMİR
Dr. İstemihan AKIN
Dr. Mehmet Ali AKKUŞ
Dr. Duygu AKSOY
Dr. Murat ALPER
Dr. Ayşe Gül KOÇAK ALTINTAŞ
Dr. Ömer ANLAR
Dr. Levent ARAL
Dr. Sadık ARDIÇ
Dr. Ferda ARTÜZ
Dr. Ali ATAN
Dr. Doğan ATLIHAN
Dr. Metin AYDIN
Dr. Nursel AYDIN
Dr. Mehmet Deniz AYLI
Dr. Ömer BAŞAR
Dr. Murat BAVBEK
Dr. Fahri BAYRAM
Dr. Ünal BAYIZ
Dr. Aydın BİLGİN
Dr. Süleyman BÜYÜKBERBER
Dr. Mustafa CENGİZ
Dr. Mehmet CITIRIK
Dr. Abdurrahman COŞKUN
Dr. Harika OKUTAN
Dr. Mustafa ÇETİN
Dr. Aydın ÇİFTÇİ
Dr. S. Selçuk ÇOMOĞLU
Dr. Nevzat DABAK
Dr. Tuncay DELİBAŞI
Dr. Bülent DEMİRBEK
Dr. Birol DEMİREL
Dr. Ali Pekcan DEMİRÖZ
Dr. Özgür DEREN
Dr. Nesrin DİLBAZ
Dr. Osman Nuri DİLEK
Dr. Ahmet DOSTBİL
Dr. Ayşenur DOSTBİL
Dr. Emir DÖNDER
Dr. Murat DURANAY
Dr. Engin DURSUN
Dr. Şamil ECİRLİ
Dr. Behzat Rüchan ERGÜN
Dr. Fikret ERGÜNGÖR
Dr. Salim ERKAYA

Dr. Kuddusi ERKILIÇ
Dr. Hamit ERSOY
Dr. Gülfem ERSÖZ
Dr. Ertuğrul ERTAŞ
Dr. Aliye ESMAOĞLU ÇORUH
Dr. Ethem GELİR
Dr. Faysal GÖK
Dr. Erol GÖKA
Dr. Ülker GÜL
Dr. Mustafa GÜLŞEN
Dr. Mehmet GÜMÜŞ
Dr. Hamit HANCI
Dr. Hikmet HASIRİPİ
Dr. Şamil HIZLI
Dr. Abdurrahim İMAMOĞLU
Dr. Levent İNAN
Dr. İsmail İŞLEK
Dr. Defne KALAYCI
Dr. Süleyman KALMAN
Dr. Sefa KAPICIOĞLU
Dr. Yaşar KARAASLAN
Dr. Alp KARADEMİR
Dr. Nurettin KARAOĞLANOĞLU
Dr. Mustafa KARAOĞLANOĞLU
Dr. Erkan KAPTANOĞLU
Dr. Oskay KAYA
Dr. Fahrettin KELEŞTEMUR
Dr. Muzaffer KIRIŞ
Dr. İlhami KİKİ
Dr. Hakan KORKMAZ
Dr. Faruk KÖSE
Dr. Tankut KÖSEOĞLU
Dr. Hakan KULAÇOĞLU
Dr. Nermin MUTLUER
Dr. Aysel MİLANLIOĞLU
Dr. Öner ODABAŞ
Dr. Abdurrahman OĞUZHAN
Dr. Harika OKUTAN
Dr. Metin ORHAN
Dr. İlker ÖKTEN
Dr. İbrahim ÖZCAN
Dr. Kürşat Murat ÖZCAN
Dr. Ali ÖZDEK
Dr. Arif ÖZDEMİR
Dr. Ahmet ÖZENÇ
Dr. Onur ÖZLÜ
Dr. Cihan ÖZTOPÇU
Dr. Adnan ÖZTÜRK
Dr. Faruk ÖZTÜRK

Dr. Figen ÖZTÜRK
Dr. Gülay ÖZTÜRK
Dr. Ayşenur PAÇ
Dr. Yavuz PEKSARI
Dr. Ömer Faruk RECEP
Dr. Remzi SAĞLAM
Dr. Sinan SARICAOĞLU
Dr. Hikmet SARIKATIPOĞLU
Dr. İbrahim Serdar SERİN
Dr. Birgül Asuman SEVİN
Dr. Tezcan SEZGİN
Dr. Ömer ŞAKRAK
Dr. Mustafa ŞAHİN
Dr. Şaziye ŞAHİN
Dr. İrfan ŞENCAN
Dr. Dilek ŞENEN
Dr. İrfan TAŞTEPE
Dr. Ali Teoman TELLİOĞLU
Dr. Ahmet TOLU
Dr. Sualp TURAN
Dr. Sualp TURGUT
Dr. Hakan TÜRKÇAPAR
Dr. Ahmet UÇANER
Dr. Engin UÇAR
Dr. Kemal ÜRETEN
Dr. Yaprak ÜSTÜN
Dr. Mehmet Emin ULUDAĞ
Dr. Vasfi ULUSOY
Dr. Hakan YAKUPOĞLU
Dr. Bülent YALÇIN
Dr. Samet YALÇIN
Dr. Elif Gül YAPAR EYİ
Dr. Ayşe Filiz YAVUZ
Dr. Ekrem YETER
Dr. Metin YILDIRIMKAYA
Dr. Derviş YILMAZ
Dr. Neziha YILMAZ
Dr. Ömer YILMAZ
Dr. Özcan YILMAZ
Dr. Sinan YOL
Dr. Tahir YOLDAŞ
Dr. Fulden YUMUK
Dr. Yüksel YUTTAŞ
Dr. İlhami YÜKSEL
Dr. Osman YÜKSEL
Dr. Nazmi ZENGİN
Dr. Nurullah ZENGİN

İÇİNDEKİLER

INDEX

EDİTÖRDEN

Orijinal Makale (Original Article)

AKCİĞER KANSERİ VE PNÖMONİ OLGULARINDA SERUM NEOPTERİN DÜZEYLERİ122

SERUM NEOPTERIN LEVEL IN PATİENTS WITH LUNG CANCER AND CASE OF PNEUMONIAE

Serhat BİRENGEL, Salih CESUR, Nevin Tacı HOCA, Filiz ÇİMEN, Aydın ÇİFCİ, Atilla Halil ELHAN, Gülnur TARHAN

BENİGN BAŞ BOYUN KİTLELERİ: 132 HASTANIN RETROSPEKTİF ANALİZİ127

BENIGN NECK MASSES: RETROSPECTIVE ANALYSIS OF 132 PATIENTS

Meltem TULĞAR, Ömer BAYIR, Emel ÇADALLI TATAR, Güleser SAYLAM, Ali ÖZDEK, Hakan KORKMAZ

CLINICAL OUTCOMES OF DELIVERIES COMPLICATED WITH MATERNAL CARDIAC DISEASE: SINGLE CENTER EXPERIENCE133

VE MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI

MATERNAL KALP HASTALIĞI İLE KOMPLİKE DOĞUMLARIN KLİNİK SONUÇLARI: TEK MERKEZ TECRÜBESİ

Nermin AKDEMİR, A Serhan CEVRİOĞLU, Selçuk ÖZDEN, Filiz BİLİR, Ramazan AKDEMİR

VENÖZ TROMBOEMBOLİ HASTALARINDA GEN MUTASYONLARI VE RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....137

ASSESSMENT OF GENE MUTATIONS AND RISK FACTORS IN PATIENTS WITH VENOUS THROMBOEMBOLY

Ebru Şengül PARLAK, Ayşegül KARALEZLİ, Ayşegül ŞENTÜRK, Hatice Canan HASANOĞLU, Gülay Güleç CEYLAN, İzzet Selçuk PARLAK

ETLİK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ'NDE YATAN HASTALARIN ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERİNDEN143

İZOLE EDİLEN ACINETOBACTER BAUMANNII SUŞLARININ ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI *

ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITIES OF ACINETOBACTER BAUMANNII STRAINS ISOLATED FROM SEVERAL CLINICAL

SAMPLES OF HOSPITALIZED PATIENTS AT ETLİK TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL

Nilgün ALTIN, Salih CESUR, Göknur YAPAR TOROS, Kamer KOLDAŞ, Gülkan SOLGUN, Aysun ALTINTOP, Ayşe TEKİN, İrfan ŞENCAN

ÜRETEROSKOPİ ÖNCESİ RUTİN ÜRETER ORİFİS DİLATASYONU GEREKLİ MİDİR?.....148

IS DILATATION OF THE URETERAL ORIFICE NECESSARY BEFORE URETEROSCOPY

Zafer KOZACIOĞLU, Tansu DEĞİRMENCİ, Bülent GÜNLÜSOY, Burak ARSLAN, İ.Halil BOZKURT, Tarık YONGUÇ

MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMENİN MEME KANSERİNİ SAPTAMADAKİ YERİ152

MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN THE DETECTION OF BREAST CANCER

Esin ÖLÇÜCÜOĞLU, Işıl TUNÇBİLEK, Pelin Seher ÖZTEKİN, Neşe ASAL, Ömer YILMAZ, Aynur TURAN

ELECTROCARDIOGRAM CHANGES IN ACUTE CARBON MONOXIDE INTOXICATION.....158

AKUT KARBONMONOKSİT ZEHİRLENMELERİNDE ELEKTROKARDİOGRAFİK DEĞİŞİKLİKLER

Hikmetullah BATĞI, Fahri GÜNEŞ, Tuğba CANATAN, Erdem AKBAL, Hacer ŞEN, Seyfettin KÖKLÜ

Vaka Sunumu (Case Report)

HODGKIN'S DISEASE AND AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA: A CASE REPORT163

HODKİNG HASTALIĞI VE OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ: VAKA SUNUMU

Fahri GÜNEŞ, Erdem AKBAL, Ömer AKYÜREK, Esra Sarıbacak CAN, Mustafa ALTINBAŞ

PARATESTİKÜLER SPİNDLE CELL RHABDOMYOSARCOMA IN AN ADULT: CASE REPORT AND REVIEW166

YETİŞKİNDE PARATESTİKÜLER İĞSİ HÜCRELİ RABDOMİYOSARKOM: OLGU SUNUMU VE GÖZDEN GEÇİRME

Uğur ERSOY, Dilşen ÇOLAK, Mustafa ALTINBAŞ, Arzu AKSAHİN, Doğan YAZILITAŞ, Ünsal HAN

YÜKSEK ATEŞ, BAŞ AĞRISI VE BİLİNÇ BULANIKLIĞININ NADİR GÖRÜLEN NEDENİ OLARAK SOLVENT MARUZİYETİ: OLGU SUNUMU.....171

SOLVENT EXPOSURE AS A RARE CAUSE OF HIGH FEVER, HEADACHE AND LOSS OF CONSCIOUSNESS: A CASE REPORT

Aydın ÇİFCİ, Bülent KALAYCI, Serap BİBEROĞLU

RADİKAL NEFREKTOMİ SONRASI SOLİTER KEMİK METASTAZI GÖSTEREN VE PREOPERATİF TRANSKATETER174

EMBOUZASYON UYGULANAN RENAL HÜCRELİ KANSER: OLGU SUNUMU

RENAL CELL CARCINOMA IS SHOWING SOLITARY BONE METASTASIS AFTER RADICAL EPHECTOMY AND PREOPERATIVE

TRANSCATHETER EMBOLIZATION IS APPLIED: A CASE REPORT

İlkay AKMANGİT, Hatice KAPLANOĞLU, Veynel KAPLANOĞLU

SINGLE CORONARY ARTERY AND TROMBUS ASPIRATION: A CASE REPORT.....178

TEK KORONER ARTER VE TROMBÜS ASPİRASYONU: VAKA SUNUMU

Ahmet Gökтуğ ERTEM, Tolga HAN EFE, Mehmet AYTÜRK, Ekrem YETER

Teknik Yazı

KADINA YÖNELİK ŞİDDET

THE VIOLENCE AGAINST TO WOMEN

Şadıman KIYKAÇ ALTINBAŞ, Tuğba ALTUN ENSARİ

Editöre Mektup

Long Term Outcomes of Physical Therapy A Patients With Agenesis of The Corpus Callosum

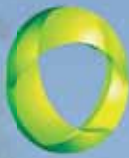
Korpus Kallozum Agenezili bir Hastada Fiziksel Tedavinin Uzun Dönem Sonuçları

Ayla AKBAL

Dergi Yazım Kuralları (Instruction)



ANDROJEN BİYOSİNTEZ İNHİBİTÖRÜ



Zytiga® abirateron asetat

Zytiga® ile Hayat Verin



Zytiga® KISA ÜRÜN BİLGİSİ:

Zytiga® 250 mg tablet, Etkin madde ve miktar: Her bir Zytiga® tablet 250 mg abirateron asetat içerir. **Farmakoloji özellikleri:** Farmakoterapötik grup: Endokrin tedavi, diğer hormon antagonistleri ve ilişkili ajanlar (ATC kodu: L02BX03)

Endikasyonlar: Zytiga®, hormonal tedaviye ve sonrasında destekleyici temelli kemoterapiyle progresyonun PSA ve radyolojik görüntüleme yöntemleriyle gösterildiği, ECOG performans skorunun (0-1) olduğu ve testosteron düzeyinin kastrasyon seviyesinde olduğu gösterilmiş metastatik prostat kanserli hastalarda prednizolon ile kombinasyonunda etkilidir. **Pozoloji ve uygulama şekli:** Zytiga®'nin günde tek seferde 1000 mg (dört adet 250 mg tablet) oral olarak, aç karına, yemekten en az iki saat önce alınması ve ilacın alınmasından sonra en az bir saat hiçbir şey yenmemelidir. Zytiga® düşük doz prednizolon veya prednizolonla birlikte kullanılır. Onerilen prednizolon veya prednizolon dozu günde 10 mg'dır.

Kontraindikasyonlar: Abirateron asetatı veya ürünün bileşimindeki herhangi bir yardımcı maddeye karşı bilinen alerji duyarlılığı olan hastalar ve gebe olan ya da gebe olma olasılığı bulunan kadınlarda kontrendikedir. Uyarılar ve önlemler: Zytiga®'nin yiyeceklerle birlikte alınması ilaca sistemik maruziyeti artırır. Zytiga® yiyeceklerle birlikte alınmalıdır. Tabletler bir bütün olarak suyla yutulmalı, çiğnenmemeli, bölünmemeli veya ezilmemelidir. Zytiga® ile tedaviye başlanmadan önce serum transaminaz ve bilirubin düzeyleri ölçülmelidir. Tedavinin ilk üç ayında iki haftada bir, daha sonra ayda bir veya testler tekrarlanmalıdır. Hastalar kan basıncı, serum potasyumu ve sıvı retansiyonu açısından sıkı olarak izlenmelidir. Zytiga®, prednizolon veya prednizolonun günlük dozunun alınmasını unutulması durumunda, tedaviye ertesi gün olağan günlük dozla devam edilmelidir. Hepatotoksisite: Zytiga® tedavisinde hepatotoksisite gelişen hastalarda, ALT düzeyleri normal kabul edilen üst sınırnın 5 katından fazla yükselen hastalar, tedavi hemen durdurulmalıdır. Karaciğer fonksiyon testleri tedaviye başlamadan önceki başlangıç değerlerine döndükten sonra tedaviye azaltılmış dozla günde 500 mg (iki tablet) olarak başlanabilir. Tedaviye yeniden başlanın bu hastaların serum transaminaz düzeyleri, tedavinin ilk üç ayında iki haftada bir, daha sonra ise ayda bir ölçülmelidir. Azaltılmış 500 mg'lık günlük dozda da tekrar hepatotoksisite gelişmesi durumunda, tedavi tümüyle kesilmelidir. Tedavinin herhangi bir döneminde ağır hepatotoksisite gelişmesi durumunda (ALT düzeylerinin normal kabul edilen üst sınırnın 20 katı kadar yükselmesi) tedaviye hemen son verilmeli ve Zytiga® ile yeniden tedavi uygulanmamalıdır. **Özel kullanım uyarıları ve önlemleri:** Zytiga® kardiyovasküler hastalık anamnezi olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Sol ventrikül ekseniyon fraksiyonu %50'den düşük olan ya da NYHA sınıf III veya IV kalp yetmezliği olan hastalarda Zytiga®'nin güvenliği gösterilmemiştir. Zytiga® ile tedaviye başlamadan önce, hastada şiddetli hipertansiyon kontrol altına alınmalı ve hipotansiyonla birlikte kullanılmalıdır. Kan basıncının yükselmesi, hipotansiyon veya sıvı retansiyonu, ağır veya instabil anjina pektoris, yakın zamanda miyokard enfarktüsü veya ventriküler aritmeye ve ağır böbrek yetmezliğine bağlı olarak alta yatan tıbbi durumunun bozulabileceği hastalar tedavi edildikten dikkatli olunmalıdır. Zytiga®, CYP17 inhibisyonu sonucunda artan mineralokortikoid düzeylerinin bir sonucu olarak hipertansiyon, hipotansiyon ve sıvı retansiyonuna yol açabilir. Birlikte bir kortikosteroid uygulaması, adrenokortikotropin hormon (ACTH) salgılanmasını baskılayarak bu etkilerin görülme sıklığı ve şiddetinde bir azalma sağlar. Bu tür hastalar kan basıncı, serum potasyumu düzeyleri ve sıvı retansiyonu açısından tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında en az ayda bir izlenmelidir. Prednizolon veya prednizolon tedavisinin kesilmesi durumunda dikkatli olunması ve adrenokortikal yetmezlik gelişmesi için hastaların izlenmesi önerilir. Kortikosteroidler kesildikten sonra Zytiga® tedavisine devam edilecekse, hastalar mineralokortikoid fazlalığına bağlı semptomlar açısından izlenmelidir. Prednizolon veya prednizolon tedavisi almakta olan hastalarda oluşan dışı stresli bir durumda, bu stresli durum öncesinde, esasen ve sonrasında kortikosteroidlerin dozunun artırılması gerekebilir. İleri evre metastatik prostat kanseri (kastrasyona dirençli prostat kanseri) olan erkeklerde kemik dansitesinde azalma görülebilir. Zytiga®'nin bir glukokortikoid ile birlikte kullanımı bu etkiyi artırabilir. Daha önceden heterokanazol kullanmış prostat kanseri hastalarda daha düşük yanıt oranları beklenebilir. Bu tıbbi ürün laktos itihya eder. Nadir kalımsal galaktok intoleransı, Lapp laktos yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmaması gerekir. Bu tıbbi ürünün dört tabletlük her bir dozu 1 mmol'den fazla sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır. **Doz aşımı ve tedavisi:** Zytiga® ile gerçekleştirilen klinik çalışmalarda doz aşımına rastlanmamıştır. Spesifik antidotu yoktur. Doz aşımı durumunda Zytiga® uygulaması durdurularak artırımleri, hipotansiyonun ve sıvı retansiyonunun bulguları ve belirtilerinin izlenmesi dahil genel destekleyici önlemler alınmalıdır. Karaciğer fonksiyonları da değerlendirilmelidir. **Yan etkiler/Advers etkiler:** Zytiga® kullanımı ile en yaygın olarak görülen advers etkiler periferik ödem, hipotansiyon ve idrar yolu enfeksiyonu olup hipertansiyon, kalp yetmezliği, anjina pektoris, aritmi, atrial fibrilasyon, taşikardi, alanin aminotransferaz düzeylerinde yükselme ve kinklar yaygın düzeyde izlenen istenmeyen etkiler olmuştur. Ayrıca, yaygın olmayan şekilde adrenal yetmezlik görülmüştür. Gebelik, Laktasyon ve fertilité: Gebelik kategorisi: X, Zytiga® gebelik döneminde ya da gebe olma olasılığı bulunan kadınlarda kontrendikedir. Gebe olan ya da gebe olma olasılığı bulunan kadınlarda Zytiga® ile korunmasız temas etmemeli; Zytiga® kullanımları hastanın çocuk doğurma potansiyeli bulunan bir kadını cinsel ilişkiye girmesi durumunda etkili bir doğum kontrol yönteminde kullanması gerekmektedir. Zytiga®, emzime döneminde kullanılmamalıdır. Zytiga® kadınlarda kullanılmıyken bir ilaç değildir. Abirateron asetat ile üreme toksikolojisi çalışmaları gerçekleştirilmemiştir. Fertilité ile ilgili veri bulunmamaktadır. Araç ve makine kullanımı yeteneği üzerinde etkisi yoktur ya da ihmal edilebilir düzeydedir. Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler: Böbrek yetmezliği: Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanmasına gerek yoktur. Prostat kanserli ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda klinik deneyim bulunmamaktadır. Bu tür hastalarda dikkatli olunması tavsiye edilmektedir. Karaciğer yetmezliği: Önceden hafif derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child Pugh sınıf A) doz ayarlanmasına gerek yoktur. Orta şiddette karaciğer yetmezliğini (Child Pugh sınıf B), abirateron asetatın oral yoldan 1000 mg dozunda alınması sonrası abiraterona sistemik maruziyeti yaklaşık dört kat arttırdığı gösterilmiştir. Bu tür hastalarda doz ayarlanmasında dikkatli olunmalıdır. Pedyatrik popülasyon: Pedyatrik popülasyonda prostat kanseri görülmediğinden Zytiga®'nin pedyatrik hastalarda kullanımı bulunmamaktadır. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri: Zytiga® CYP2D6 tarafından aktive veya metabolize edilen ilaçlarla birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır. Zytiga®, hepatoik ilaç metabolize eden CYP2C8 enziminin inhibitörüdür. beraber kullanımda dikkatli olunmalıdır. Zytiga®, CYP3A4 enziminin bir substratıdır. Tedavi sırasında CYP3A4 enziminin güçlü bir şekilde inhibe eden veya stimüle eden ilaçların kullanımında dikkatli olunmalıdır. **Raf ömrü:** 24 ay **Saklama Koşulları:** 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Çocukların göremeyeceği yerde ve ambalajında saklayınız. **Ticari Takdim Şekli ve Ambalajın niteliği ve içeriği:** Zytiga®, polipropilen kapaklı, çok emniyetli, yüksek dansiteli polietilen beyaz ve yuvarlak şişelerde sunulmaktadır. Her bir şişe 120 tablet içerir. **Perakende Satış Fiyatı:** Zytiga® 250 mg KDV dahil PSF: 8.006,92 TL (13.02.2013) **Reçete ile satılır.** "Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz." **Ruhsat Sahibi:** Johnson and Johnson Şişli Mälzeme San. ve Tic. Ltd. Şti, Kavacık Mahallesi Ertürk Sokak Keleş Plaza No: 13 Kavacık, Beykoz-İstanbul Tel: 0 216 538 20 00 Faks: 0 216 538 23 69 **İlk ruhsat tarihi:** 24.01.2013 **Ruhsat Numarası:** 135/40 SB **Onay Tarihi:** 24.01.2013 **Üretim yeri ve adresi:** Patheon Inc., Mississauga, Ontario, Kanada



Akciğer Kanseri ve Pnömoni Olgularında Serum Neopterin Düzeyleri

Serum Neopterin Level In Patients With Lung Cancer And Case Of Pneumoniae

Serhat BİRENGEL¹, Salih CESUR², Nevin Taci HOCA³, Filiz ÇİMEN³, Aydın ÇİFCİ⁴, Atilla Halil ELHAN⁵, Gülnur TARHAN⁶

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı , Ankara, TÜRKİYE

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

³ Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara, TÜRKİYE

⁴ Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi , Dahiliye Kliniği, Kırıkkale, TÜRKİYE

⁵ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biostatistik Anabilim Dalı, Ankara, TÜRKİYE

⁶ Ahi Evran Üniversitesi, Kırşehir, TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 08.10.2012

Kabul Tarihi:29.08.2013

Özet

Amaç: Neopterin, hücre aracılıklı immün yanıtı gösteren duyarlı bir belirteçtir. Bu nedenle T hücreleri ve makrofajların rol oynadığı çeşitli enfeksiyon hastalıklarında vücut sıvılarında neopterin düzeylerinin belirlenmesi hücre aracılıklı immün yanıt hakkında bilgi sağlar. Kanseri ve pnömoni hastalarında serum neopterin düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmanın amacı, akciğer kanseri olan hastalar ve pnömonili hastalarda serum neopterin düzeylerinin tanısal değerinin araştırılmasıydı.

Yöntem ve Gereçler: Bu çalışmada, 24 pnömonili hasta (10 K, 14 E) , 20 akciğer kanserli hasta (20 E) ve 16 sağlıklı gönüllüde (5 K, 11 E) serum neopterin düzeyleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Neopterin düzeyleri üretici firmanın önerilerine göre ELISA yöntemiyle belirlendi. İstatistiksel değerlendirmede SPSS 11.5 programı kullanıldı. İstatistiksel analizlerde, univariante varyans analizi, kovaryans analizi ve Student T testleri kullanıldı. $p \leq 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Serum neopterin düzeyleri ortalaması sırasıyla; akciğer kanserli hastalarda 22.21 ± 8.60 nmol/l, pnömonili hastalarda 21.18 ± 8.76 nmol/l, kontrol grubunda ise 9.03 ± 4.15 nmol/l olarak belirlendi. Serum neopterin düzeyleri akciğer kanseri ve pnömoni hastalarında kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı. Serum neopterin düzeyleri kanserli hastalar ve pnömonili hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi.

Sonuç: Serum neopterin düzeylerinin akciğer kanseri ve pnömonili hastalarda tanıya yardımcı test olarak kullanılabilirliği, ancak; bu iki hastalığın birbirinden ayırımında kullanılamayacağı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Neopterin, akciğer kanseri, pnömoni .

Abstract

Aim:Neopterin is a sensitive marker for cell-mediated immune response. Because of this, the neopterin levels of body fluids show cell-mediated immune response in different infectious diseases which involve T cells and macrophages. It is reported that serum neopterin levels were found to be higher in patients with pneumoniae and patients with cancer. The aim of this study was to investigate that the diagnostic value of neopterin in patients with lung cancer and pneumoniae.

Material And Methods:In the present study, serum neopterin levels were compared between , 24 patients with pneumoniae (10 female, 14 male) , 20 patients with lung cancer (20 male) and 16 healthy volunteers (5 female, 11 male). Neopterin concentrations were measured by ELISA method according to the protocol of manufacturer. In statistical evaluation, SPSS 11.5 programme was used.Univariate analysis of variance, covariance analysis and Student t tests were used in statistical analysis. p value ≤ 0.05 and $p \leq 0.001$ was accepted as statistical significant.

Results:Serum neopterin levels were found to be 22.21 ± 8.60 nmol/l, 21.18 ± 8.76 nmol/l, and 9.03 ± 4.15 nmol/l in patients with lung cancer, pneumoniae and control groups, respectively. Serum neopterin levels were established to be significantly higher in patients with lung cancer and patients with pneumoniae than in control groups. Serum neopterin levels were not significantly different between patients with lung cancer and patients with pneumoniae.

Conclusion:It is our suggestion that serum neopterin levels may be used as a supplementary test in diagnosis in patients with lung cancer and patients with pneumoniae but it can not be used in in differential diagnosis of these two diseases.

Keywords: Neopterin, lung cancer, pneumoniae.

Giriş

Neopterin pteridin yapıda bir molekül olup, enfeksiyöz ve non- enfeksiyöz hastalıkların tanısında, takibinde ve prognozun belirlenmesinde kullanılabilen, hücreli immunitiyi gösteren bir sitokindir (1). Neopterinle ilgili olarak yapılan ilk çalışmalarda malign hastalıklar ve viral enfeksiyonlarda neopterin düzeylerinin arttığı rapor edilmiştir. Günümüzde yapılan pek çok çalışmada neopterin düzeylerinin enfeksiyon ve inflamatuvar hastalıkların şiddeti ve prognozu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Neopterin düzeylerinin farklı vücut sıvılarında (serum, bronkoalveoler lavaj sıvısı, idrar vb.) belirlenmesi, T lenfosit ve makrofajları ilgilendiren hastalıklarda tanısal değere sahiptir (1-8). Neopterin salınımının en güçlü indükleyicisi T helper 1 lenfosit alt grubu ve doğal öldürücü (NK) hücrelerden interferon-gamma salınımıdır. Bu nedenle vücut sıvılarındaki neopterin konsantrasyonu interferon-gamma varlığını da gösterir (1-2).

Serum neopterin düzeyleri tüberküloz, bruselloz, Lyme hastalığı, sepsis, HIV enfeksiyonu, pnömoni gibi enfeksiyonlarda tanı ve tedavi takibinde kullanılabilir (1-18).

Serum neopterin düzeyleri ve prokalsitonin düzeylerinin toplum kökenli pnömonili hastaların tanı ve tedavi takibinde kullanılabileceği bildirilmiştir (2,14-17).

Benzer şekilde , kanserli hastalarda da serum neopterin düzeylerinin yüksek olduğu, neopterin düzeylerinin bazı

kanserlerin tanı ve takibinde kullanılabileceği rapor edilmiştir (18-20).

Bu çalışmanın amacı, anamnez, klinik ve radyolojik bulgularla pnömoni ve akciğer kanseri tanısı konan hastalarda serum neopterin düzeylerinin tanısal değerinin belirlenmesidir.

Yöntem ve Gereçler

Hastalar ve kontrol grubu : Çalışmaya, toplum kökenli pnömoni tanısı konan 24 hasta (10 K, yaş ortalaması: 52.2, 14 E, yaş ortalaması: 63.6) ile, akciğer kanseri tanısı konan 20 olgu (20E, yaş ortalaması: 60.4) ile 16 sağlıklı gönüllü (5 K, yaş ortalaması: 56.2, 11 E, yaş ortalaması: 55.9) dahil edildi.

Polikliniğe öksürük, pürülan balgam çıkarma, ateş yüksekliği, plöretik tipte yan ağrısı v.b yakınmalarla başvuran, akciğer grafisinde pnömonik infiltrasyonu olan hastalar toplum kökenli pnömoni olarak tanımlandı. Polikliniğe başvurmadan önce antibiyotik tedavisi başlanan hastalar çalışmaya alınmadı.

Anamnez, klinik ve radyolojik bulgularla akciğer kanseri düşünülen hastalarda kesin tanı histopatolojik olarak konuldu. Daha önceden kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulanmamış olan hastalar çalışmaya alındı. Tümöre bağlı obstrüktif pnömonisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım bronşiyale, bronşektazi, kronik böbrek yetmezliği, diabetes mellitus,

otoimmün hastalık gibi ek hastalığı olanlar, 18 yaşından küçükler ve gebeler çalışmaya alınmadı. Çalışma için Etik Kurul onayı ve hasta ve kontrol grubundan gönüllü rıza formları alındı. Hastalardan ve kontrol grubundan alınan kan örnekleri serumlar ayrıştırıldıktan sonra çalışma yapılarına kadar -80°C de derin dondurucuda muhafaza edildi.

Serum neopterin düzeyleri ticari kitlerle (IBL, Turkey) üretici firmanın önerileri doğrultusunda ELISA yöntemiyle çalışıldı.

İstatistiksel değerlendirme :Ölçümle elde edilen sürekli değişkenlerin iki grup arasındaki karşılaştırılmasında Student's t testi, üç grup arasındaki karşılaştırılması için Tek-yönlü Varyans Analizi ve Kovaryans Analizi kullanılmıştır. Tek-yönlü Varyans Analizi ve Kovaryans Analizi sonucunda gruplar arasında fark bulunduğu, farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek amacıyla Bonferroni testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar (neopterin ≥ 10 ng/ml ve neopterin < 10 ng/ml) arasında karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Ölçümle elde edilen değişkenler arasındaki ilişkinin yönü ve gücünün incelenmesinde de Pearson'ın korelasyon katsayısı hesaplandı.

p değeri ≤ 0.05 olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS Windows 11.5 programı kullanıldı.

Tablo 2. Hasta gruplarında, cinsiyete göre neopterin düzeyleri (nmol/l)

Grup	Kadın		Erkek		p değeri
	Ort \pm SS (min-maks)	Düzeltilmiş ort.	Ort \pm SS (min-maks)	Düzeltilmiş ort.	
Pnömoni	22.61 \pm 7.96 (11-35.80)	21.3	20.15 \pm 9.45 (8.04-36.70)	21.1	0.943
Kanser	-	-	22.2 \pm 8.6 (11.3-48.9)	22.2	-
Pnömoni + Kanser	22.6 \pm 8 (11-35.80)	23.0	21.4 \pm 8.9 (8-48.9)	21.3	0.570

Pnömonili hastalarda yaş ile neopterin düzeyi arasında, istatistiksel olarak orta derecede anlamlı bir ilişki bulunurken ($r=0.427$, $p=0.037$), kanser hastalarında anlamlı ilişki saptanmadı ($r=0.194$, $p=0.412$). Kovaryans analizi sonucunda hem yaş değişkeninin etkisinin artırılmasının anlamlı olduğu ($p=0.023$) hem de tanı grupları arasında neopterin açısından istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi.

Tablo 3. Serum neopterin sınır değerinin (10 nmol/l) pnömoni, kanser hastaları ve kontrol grubundaki dağılımı

Gruplar	Neopterin düzeyi < 10 nmol/l		Neopterin düzeyi ≥ 10 nmol/l		Toplam
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	
Pnömoni	2	(8.3)	22	(91.7)	24
Kanser	0	(0.0)	20	(100)	20
Kontrol grubu	13	(81.3)	3	(18.8)	16
Toplam	15	(25)	45	(75)	60

Bulgular

Serum neopterin düzeyleri ortalaması, akciğer kanserli ve pnömonili hastalarda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklıydı ($p < 0.001$) (Tablo1).

Tablo1. Çalışma gruplarında serum neopterin düzeyleri

Grup	Sayı	Neopterin düzeyi (Ort \pm SS)* nmol / l
Pnömoni	24	21.18 \pm 8.76
Kanser	20	22.21 \pm 8.60
Sağlıklı kontrol	16	9.03 \pm 4.15
Toplam	60	18.28 \pm 9.49

(*) Ort \pm SS:Ortalama \pm Standart sapma

Akciğer kanseri olan hastalarda, serum neopterin düzeyi ortalaması pnömonili hastalarinkinden farksızdı ($p=0.900$).

Pnömonili hastalarda, neopterin düzeylerinde cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Kanserli hastalar erkeklerden oluştuğundan, cinsiyet açısından değerlendirme yapılamadı. Ancak pnömonili hastalar ile kanserli hastalar birlikte alındığında, cinsiyete göre anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 2).

Serum neopterin sınır değeri 10 nmol/l ve üzeri pozitif olarak kabul edildiğinde , pnömoni ve kanser hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek oranda pozitiflik saptandı ($p < 0.001$). (Tablo 3)

Tablo 4. Akciğer kanseri ve pnömonili hastalarda neopterin düzeyi ile ilişkili olarak yapılan çalışmalar ve sonuçları.

Araştırmacı	Hasta grubu		Neopterin düzeyi araştırılan örnek	Sonuç
Ip ve ark. (17)	Bakteriyel pnömoni	Viral pnömoni	Serum	Serum neopterin, prokalsitonin ve CRP, viral ve bakteriyel pnömoni ayırımında kullanılabilir.
Mohammed ve ark. (18)	Akciğer kanseri	Akciğer tüberkülozu	Bronkoalveoler lavaj (BAL)	Tüberkülozlu hastalarda BAL neopterin düzeyleri kanserli hasta grubu ve kontrol grubundan anlamlı oranda yüksek
Engin ve ark.(19)	Küçük hücreli akciğer kanseri	Küçük hücreli dışı akciğer kanseri	Serum	Küçük hücreli akciğer kanseri ve küçük hücreli dışı akciğer olan hastalarda serum neopterin değerlerini sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek
Gamagedara ve ark. (20)	Akciğer kanseri	Göğüs kanseri	Serum	Akciğer kanseri ve göğüs kanseri olan hastalarda serum neopterin düzeylerini sağlıklı kontrol grubundan anlamlı oranda yüksek

Tartışma

Neopterin guanozin trifosfattan oluşan, interferon gammanın etkisi sonucu makrofajlardan üretilen bir sitokindir. Bazı klinik durumlarda monosit-makrofaj aktivasyonunu en iyi gösteren göstergelerden biri olduğu bildirilmektedir (1,3,4).

Yapılan çalışmalarda pnömoni, tüberküloz ve maligniteli hastalarda vücut sıvılarında neopterin düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (5,13-21).

Sunduğumuz çalışmada, serum neopterin düzeyleri akciğer kanseri ve pnömonili olgularda sağlıklı kontrol grubundan anlamlı oranda yüksek olarak belirlendi (sırasıyla; 22.21 ± 8.60 , 21.18 ± 8.76 , 9.03 ± 4.15). Çalışmamızda, kanser ve pnömoni grubunda serum ortalama neopterin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmaması nedeniyle neopterin düzeylerinin pnömoni ve kanser ayırımında tanısal test olarak kullanılamayacağı saptandı.

Literatür tarandığından elde ettiğimiz sonuçlar diğer araştırmacıların sonuçları ile benzerdi.

Akciğer kanseri ve pnömonili hastalarda neopterin düzeyi ile ilişkili olarak yapılan çalışmalar ve sonuçları Tablo 4'de özetlendi.

Bazı biyomarkerlar kanser erken teşhisinde ve takibinde kullanılabilir. Pteridin türevleri (6 biyoterin, pterin, neopterin vb.) içerisinde yer alan neopterin de bu amaçla kullanılabilir.

Yapılan çeşitli çalışmalarda pnömonili hastalarda neopterin düzeylerinin arttığı ve neopterin düzeylerinin pnömoni etiyojisi, klinik, radyolojik bulgular ve pnömoninin ağırlık derecesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (2,14,16,17).

Prat ve arkadaşları (14) 116 pnömonili hastada yaptıkları çalışmada; pnömonili hastaları etiyojisi, pnömoni ağırlık indeksi, tek veya çok lob tutulumuna göre sınıflandırdıktan sonra, serum neopterin ve prokalsitonin düzeylerini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada, bakteriyemik pnömonik pnömonili hastalarda, serum neopterin ve prokalsitonin değerleri, bakteriyemik olmayan pnömonik hastalarından daha yüksek olarak belirlenmiştir. Neopterin ve prokalsitonin düzeylerinin pnömoni ağırlık indeksiyle ve radyolojik tutulumun yaygınlık derecesiyle korele olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda, serum neopterin düzeyleri akciğer kanseri ve pnömonisi olan hastalarda sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek saptanmış, ancak her iki hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu nedenle, serum neopterin düzeyleri akciğer kanseri ve pnö-

monili hastalarda tanıda diğer tanı yöntemlerine yardımcı olabilir , ancak tanı koymakta ve ayırıcı tanıda tek başına yeterli değildir.

Sonuç olarak , bu testin kullanılması pnömoni ve kanser ayırımında somut yarar sağlamayacaktır. Ancak enfeksiyon, malign hastalık düşünüldüğünde elde bir pozitif olması olasılığını sağlayacaktır. Geniş vaka gruplarında vaka kontrollü çalışmalarda testin eşik değerlerinin saptanmasından sonra kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Cesur S. Neopterin: a marker used for monitoring infections. Mikrobiyol Bul. 2005; 39 : 251-60.
2. Özyurt S. KOAH ve toplum kökenli pnömoni olgularında serum neopterin ve IL-8 düzeyleri ve hastalık ağırlığı ile ilişkisi. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, 2006; 1-54 (Uzmanlık Tezi).
3. Hoffmann G, Wirleitner B, Fuchs D. Potential role of immun system activation associated production of neopterin derivatives in humans. Inflamm Res. 2003; 52 : 313–321.
4. Hamerlinck FFV. Neopterin: a review. Exp Dermatol 1999;8 :167–176.
5. Baganha MF, Mota-Pinto A, Pego MA., Marques MA, Rosa MA, Cordeiro AJ. Neopterin in tuberculous and neoplastic pleural fluids. Lung 1992;170 : 155-61.
6. Millner MM, Franthal W, Thalhammer GH, Berghold A, Aigner RM, Föger GF, et al. Neopterin concentration in cerebrospinal fluid and serum as an aid in differentiating central nervous system and peripheral infections in children, Clin Chemistry 1998;44 :161-197.
7. Fukushima T, Nixon JC. Analysis of reduced forms of biopterin in biological tissues and fluids. Anal Biochem 1980;102(1):176-88.
8. Berdowska A, Zwirska K, Korczala K. Neopterin measurement in clinical diagnosis. J Clin Phar Ther 2001; 26 : 319-329.
9. Cakan G, Bezirci FB, Kacka A, Cesur S, Aksaray S, Tezeren D, et al. Assessment of diagnostic enzyme-linked immunosorbent assay kit and serological markers in human brucellosis. Jpn J Infect Dis. 2008; 61 : 366-70.
10. Tasdelen Fisgin N, Aliyazicioglu Y, Tanyel E, Coban AY, Ulger F, Zivalioglu M, et al. The value of neopterin and procalcitonin in patients with sepsis. South Med J. 2010 ;103 : 216-9.
11. Gasse T, Murr C, Meyersbach P, Schmutzhard E, Wachter H, Fuchs D. Neopterin production and tryptophan degradation in acute Lyme neuroborreliosis versus late Lyme encephalopathy. Eur J Clin Chem Clin Biochem. 1994; 32 : 685-9.
12. Hagberg L, Cinque P, Gisslen M, Brew BJ, Spudich S, Bestetti A, et al. Cerebrospinal fluid neopterin: an informative biomarker of central nervous system immune activation in HIV-1 infection. AIDS Res Ther. 2010; 3 ;7:15.
13. Ozdemir D, Cesur S, Annakkaya AN, Tarhan G, Hoca NT, Sencan I, et al. Serum neopterin concentrations in healthy healthcare workers compared with healthy controls and patients with pulmonary tuberculosis. Med Sci Monit. 2006 ;12: 521-524. .
14. Prat C, Dominguez J, Andreo F, Blanco S, Pallarés A, Cuchillo F, et al. Procalcitonin and neopterin correlation with aetiology and severity of pneumonia. J Infect. 2006 ; 52 :169-77.
15. Chiang CS, Chiang CD, Lin JW, Huang PL, Chu JJ. Neopterin, soluble interleukin-2 receptor and adenosine deaminase levels in pleural effusions. Respiration. 1994;61:150-4.
16. Rainer TH, Chan CP, Leung MF, Leung W, Ip M, Lee N, et al. Diagnostic utility of CRP to neopterin ratio in patients with acute respiratory tract infections. Journal of Infection 2009; 58 : 123-130.
17. Ip M, Rainer TH, Lee N, Chan C, Chau SS, Leung W, et al. Value of serum procalcitonin, neopterin, and C-reactive protein in differentiating bacterial from viral etiology in patients presenting with lower respiratory tract infections. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 2007; 59 : 131-136.
18. Mohamed KH, Mobasher AA, Yousef AR, Salah A, El-Naggar IZ, Ghoneim AH, et al. BAL neopterin : a novel marker for cell-mediated immunity in patients with pulmonary tuberculosis and lung cancer. Chest. 2001 ; 119 : 776-80.
19. Engin AB, Ozkan Y, Fuchs D, Yardim-Akaydin S. Increased tryptophan degradation in patients with bronchus carcinoma. Eur J Cancer Care . 2010 ; 19 :803-8.
20. Gamagedara S, Gibbons S, Ma Y. Investigation of urinary pteridine levels as potential biomarkers for noninvasive diagnosis of cancer. Clin Chim Acta 2011; 412 : 120-8.

Sorumlu Yazar: Doç. Dr. Salih CESUR

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,
Cebeci- Ankara

Tel: 0 (312) 595 30 00

E-mail: scesur89@yahoo.com

Benign Baş Boyun Kitleleri: 132 Hastanın Retrospektif Analizi

Benign Neck Masses: Retrospective Analysis of 132 Patients

Meltem TULĞAR¹, Ömer BAYIR², Emel ÇADALLI TATAR², Güleser SAYLAM², Ali ÖZDEK², Hakan KORKMAZ²

¹ Devrek Devlet Hastanesi KBB,Zonguldak-TÜRKİYE

² Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi .KBB Kliniği, Ankara -TÜRKİYE

Geliş Tarihi:03.01.2013

Kabul Tarihi: 29.08.2013

Özet

Amaç: Benign boyun kitlesi nedeniyle takip edilmiş, tanı veya tedavi amacıyla cerrahi uygulanmış olan hastaların tanınasal dağılımını saptamak, ayrıca bu olguların klinik ve histopatolojik özelliklerini tartışmak amacıyla benign kitleli 132 olgu retrospektif olarak incelenmiştir.

Yöntem ve Gereçler: 2006-2012 yılları arasında S.B. Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. KBB kliniğine başvuran cerrahi uygulanarak histopatolojik inceleme sonucu tanı konan benign kitleli 132 olgu retrospektif olarak incelenmiştir.Yaşları 2-78 (ortalama 41,02±18,2) arasında değişen hastaların 66'sı kadın (%50), 66'sı erkektir (%50). Pediatrik yaş grubunda (15 yaş ve altı) 15 hasta (%11,4) bulunmaktadır.

Bulgular: Kitlelerin 81'inin (%61,4) neoplastik, 26'sının (%19,7) enfeksiyöz 24'ünün (%18,2) konjenital orjinli olduğu tespit edilmiştir. Enfeksiyöz kitleler içinde granüloamatöz lenfadenitler (%27) ve kronik siyaladenitler (%27), tümöral kitleler içinde tükrük bezi orjinli pleomorfik adenomlar (%44,4) ve konjenital kitleler içinde tiroglossal duktus kisti (%66,7) en sık görülen lezyon olarak saptanmıştır.

Sonuç: Boyun kitlelerinin ayırıcı tanı dikkatli yapılmalı, özellikle tüberküloz lenfadenit, son zamanlarda artan insidansı da göz önünde bulundurularak boyun kitlesi olan her hastada akla gelmelidir. Histopatolojik inceleme, çoğu vada temel tanınasal yöntem olduğu için, öncelikle ince iğne aspirasyon biyopsisi ve gerekirse eksizyonel biyopsi yaparak tanı doğrulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Boyunda kitle, benign, histopatoloji

Abstract

Aim: To investigate the diagnostic distribution of the patients with neck masses who underwent surgery and to discuss the clinical presentation and histological findings of these pathologies.

Material And Methods: Patients who underwent surgery for benign neck masses in ENT department of Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training Hospital between 2006 and 2012 were included the study. 132 patients, aged between 2-78 (mean 41,02±18,2), with benign neck masses were analysed retrospective.

Results: 81 (61,4 %) of them were distributed as neoplastic, 26 (19,7%) as enfectious, and 24 (18,2%) as congenital origin. The most common diagnosis of the enfectious masses was granulomatous lymphadenitis (27%), chronic syaladenitis (27%) respectively. In the neoplastic neck masses the most common mass was pleomorphic adenoma (44,4%) originated from the salivary glands. In congenital ones, the thyroglossal duct cysts (66,7%) were most common lesion.

Conclusion: Differential diagnosis must be done carefully in patients with neck masses. Because the rise of the incidence, tuberculosis must be kept in mind. In fact that hystopathological examination is the main course of the diagnosis, first of all fine needle aspiration biopsy and excision of the mass for hystopathological examination will allow accurate diagnosis.

Keywords: Neck masses, benign, hystopathology

Giriş

Boyun çok geniş yelpazede farklı neoplazmların görüldüğü ve lenfatik ağın en yoğun olduğu vücut bölgesidir. İçerdiği hayati organ, damar, sinir ve lenf ağı nedeniyle önemi daha da artmaktadır. Lenfatik sistemin yaklaşık üçte biri boyun bölgesinde olduğundan boyunda inflmatuvar kitlelere ve malign kitlelerin metastazına sık rastlanır (1). Boyunda kitle KBB polikliniklerinde sık görülen bir başvuru nedenidir. Boyun kitlelerini hastanın yaşı ve kitlenin lokalizasyonuna göre değerlendirmek klinisyene ayırıcı tanıda yardımcı olmaktadır. Boyun kitleleri üç ana kategoride sınıflandırılabilir: konjenital, inflmatuvar ve neoplastik (2). Pediyatrik ve genç erişkin hasta gurubunda boyundaki kitlelerin % 85'inin nedeni enfeksiyöz ve konjenital kökenli kistler ve malformasyonlar iken; erişkinlerde benign tiroid hastalıkları hariç boyun kitlelerinin % 80'i neoplastik kökenlidir ve bu oran 5. dekattan sonra % 90 a ulaşmaktadır. Bu neoplazik kitlelerin % 70'i maligndir ve bunların da dörtte üçü metastatik, dörtte biri primer malignitelerdir (3). Çocuklar ve genç erişkinlerde öykü ve fizik muayene ile tanı konabiliyorken, erişkinlerde kesin tanı için genelde kitlenin eksizyonu gerekmektedir (4).

Bu çalışmanın amacı kliniğimizde benign boyun kitlesi nedeniyle takip edilmiş, tanı veya tedavi amacıyla cerrahi uygulanmış olan hastaların tanısız dağılımını saptamak, ayrıca bu olguların klinik ve histopatolojik özelliklerini tartışmaktır.

Yöntem ve Gereçler

2006-2012 yılları arasında S.B. Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. KBB kliniğine başvuran cerrahi uygulanarak histopatolojik inceleme sonucu tanı konan benign kitleli 132 olgu retrospektif olarak incelenmiştir.

Dosyaları ayrıntılı olarak taranan tüm hastalardan detaylı anamnez alınmış, fizik ve KBB muayeneleri, laboratuvar incelemeleri, boyun ultrasonografileri yapılmıştır. Malign kitleler, primeri boyunda olmayan metastatik olgular çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca tiroid glanddan köken alan tümörler, bu çalışmaya dahil edilmemişlerdir. Yine tanısı cerrahi olmayan yöntemlerle (örneğin ince iğne aspirasyon biopsisi gibi) konulmuş olan vakalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Enfeksiyöz kökenli olduğu düşünülen vakalar 10 gün antibiyotik tedavisi verilerek takip edilmiş, spesifik enfeksiyonlara yönelik tetkikler yapılmış, daha sonra gerekirse eksizyonel biyopsi yapılmıştır. Konjenital olduğu düşünülen kitleler de uygun cerrahi teknik ile çıkarılmış ve histopatolojik tetkike gönderilmiştir.

Bulgular

Yaşları 2-78 (ortalama 41,02±18,2) arasında değişen 132 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların 66'sı kadın (%50), 66'sı erkektir (%50). Pediyatrik yaş grubunda (15 yaş ve altı) 15 hasta (%11,4) bulunmaktadır.

Histopatolojik inceleme sonuçlarına göre boyun kitleleri neoplastik, enfeksiyöz, konjenital ve diğerleri olarak 4 ana guruba ayrılmıştır (Tablo 1).

Tablo 1: Cinsiyet dağılımı ve tanıya göre sınıflama

	n	%	Kadın	Erkek
Neoplastik	81	61,4	39	42
Enfeksiyöz	26	19,7	14	12
Konjenital	24	18,2	13	11
Diğer	1	0,7		1
Toplam	132	100	66	66

Bu kitlelerin 81'inin (%61,4) neoplastik, 26'sının (%19,7) enfeksiyöz 24'ünün (%18,2) konjenital orjinli olduğu tes-

pit edilmiştir (Tablo 1). Etiyolojisi tam olarak bilinmeyen Castleman Hastalığı (anjiofoliküler lenf nodu hiperplazisi) “diğer” grubu altında sınıflandırılmıştır. Tümöral kitleler içinde tükrük bezi orjinli pleomorfik adenomlar (%44,4) ilk sırayı almaktadır ve en sık parotis bezinde görülmüştür. Daha sonra sırasıyla Whartin tümörü (%23,4), tükrük bezi kisti (%0,08), lipom(%0,09), ve birer vaka ile bazal hücreli adenom, schwannom, karotid cisim tümörü, fibröz displazi, lenfoepitelial kist, duktal kist, epidermal inklüzyon kisti, benign keratinöz kist, Malherbe'nin kalsifiye epitelyoması (pilomatrikoma) görülmüştür (Tablo 2).

Tablo 2: Neoplastik kökenli benign boyun kitlelerinin dağılımı

	Parotis	Submandibuler gland	Boyun	Toplam
Pleomorfik adenom	31	5		36
Warthin tümörü	18	1		19
Lipom	7			7
Bazal Hücreli Adenom	1			1
Schwannom			1	1
Karotid body tm			1	1
Fibröz displazi			1	1
Lenfoepitelial kist	1			1
Duktal kist	1			1
Epidermal inklüzyon kisti	1		1	2
Tükrük bezi kisti	5	2	1	8
Benign keratinöz kist		1	1	2
Malherbe'nin kalsifiye epitelyoması (pilomatrikoma)			1	1
Toplam	65	9	7	81

Enfeksiyöz kitleler içinde granülatöz lenfadenitler (%27) ve kronik siyaladenitler (%27) ilk sırayı almaktadır. Sonra sırasıyla Non-Tbc granülatöz lenfadenitler, kronik siyaladenit, kronik aktif siyaladenit, derin boyun apsisi, reaktif lenfadenit, süpüratif lenfadenit, enfekte fronkül, toxoplazma lenfadeniti ve Kikuchi hastalığı görülmüştür (Tablo 3).

Tablo 3: Boyunda kitleye neden olan enfeksiyöz patolojiler

Etiyoloji	Kadın	Erkek	Toplam
Tbc lenfadenit	1	1	2
Non-Tbc granülatöz lenfadenitler	5		5
Kronik siyaladenit	4	3	7
Kronik aktif siyaladenit		3	3
Derin boyun apsisi	1		1
Reaktif lenfadenit	1	2	3
Süpüratif lenfadenit	1	1	2
Enfekte fronkül		1	1
Toxoplazma lenfadeniti		1	1
Kikuchi Hastalığı	1		1
Toplam	14	12	26

Konjenital kitleler içinde tiroglossal duktus kisti (%66,7) en sık görülen lezyon olarak saptanmıştır. İkinci sıklıkta brankial kist (%16,7), sonrasında dermoid kist (%12,4), hemanjiom (%4,2) görülmüştür (Tablo 4).

Çocuklarda görülen boyunda kitlenin etiyolojik nedenleri arasında çalışmamızda en sık konjenital kitleler (%73,4), daha sonra enfeksiyöz (%13,3) ve neoplastik kitleler (%13,3) görülmüştür (Tablo 5).

Tablo 4: Konjenital kitleler

Tanı	Sayı	%
Tiroglossal duktus kisti	16	66,7
Brankial kist	4	16,7
Dermoid kist	3	12,4
Hemanjiom	1	4,2
Toplam	24	100

Tablo 5: Çocuklarda boyunda kitlenin etiyolojik nedenleri

Etiyoloji	n	%
Enfeksiyöz	2	13,3
Neoplastik	2	13,3
Konjenital	11	73,4
Toplam	15	100

Tartışma

Boyunda kitlelerin etiyolojik çalışmalarında farklı sonuçlar bildirilmiştir. Etiyolojilerinin çeşitliliği nedeniyle de dikkatli ayırıcı tanı gerektirmekte ve kesin tanı çoğu zaman patolojik inceleme ile konulmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde, enflamatuvar lezyonlar boyun kitlelerinin en sık sebebinin oluşturmasına karşın, gelişmiş ülkelerde doğumsal ve neoplastik kitleler ön plana çıkmaktadır (2).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda da enflamatuvar lezyonlar ilk sırayı almaktadır (3, 5, 6). Bizim çalışmamızda ise benign boyun kitleleri içinde neoplastik kitleler en sık olarak görülmektedir. İkinci sırada enfeksiyöz ve konjenital kitleler yaklaşık aynı oranda karşımıza çıkmıştır.

Ayrırcı tanıda kitlenin büyüklüğü, büyüme hızı, hareket kabiliyeti, ağrı, üzerinde ısı artışı ve duyarlılık gibi kriterler de değerlendirilmelidir (7). Uzun süredir var olan, çok ağır büyüyen, genellikle mobil ve ağrısız kitleler benign kitleleri işaret eder. Boyunda yeni ortaya çıkmış, hassas, üzerinde ısı artışı ve kızarıklık olan kitle enfeksiyonu düşündürür (7).

Enfeksiyöz lezyonların önemli bir kısmını granülatöz lenfadenitler oluşturmaktadır. Genel olarak tüberküloz ve non-tüberküloz lenfadenitler, aktinomikoz ve kedi tırmığı hastalığı olarak sınıflanır. Tüberküloz (Tbc) tüm dünyada görülen önemli bir sağlık sorunudur ve insidansı özellikle ekstrapulmoner formunda olmak üzere son yıllarda pek çok ülke ile birlikte ülkemizde de artmıştır (8). Tanıda gecikme, yetersiz tedavi ve dirençli organizmaların ortaya çıkması bu artışın sorumlusu olarak kabul edilmektedir. Tüberkülozun ekstrapulmoner formunun en sık görüldüğü yer boyun bölgesidir. Boyuna yayılım sistemik lenfatik yayılım sonucunda olur (8). Tüberküloz adenit daha çok erişkin, Non-Tbc adenit daha çok çocuklarda görülür (8,9). Boyundaki yerleşim yeri en sık jugulodigastrik bölgededir ve genelde birden fazla lenf nodu tutulur ve tutulum çoğu kez tek taraflıdır (8). Ülkemizde yapılmış pek çok çalışma servikal Tbc lenfadenit sıklığındaki artışı işaret etmektedir. Koç ve ark. (5) 115 boyun kiteli olguların 19'unda (%16.4), Yıldırım ve ark. (10) 420 boyun kitlesinin 76'ında (%18) Tbc lenfadenit saptamışlar ve en sık gözlenen enflamatuvar kökenli boyun kitlesi olmakla birlikte orandaki bu yüksekliği bölgesel insidansın yüksekliğine bağlamışlardır. Balıkçı ve ark. 630 hasta ile yaptıkları çalışmada da en sık Tbc lenfadenit saptamışlar (%14) ve gelişmekte olan ülkelerde özellikle uzun süreli inflamatuvar kitlelerde Tbc'un akla gelmesi gerektiğini vurgulamışlardır (11). Çalışmamızda yayınlardaki sıklığın aksine 2 olguda bc adeniti saptanmıştır. Granülatöz lenfadenitli diğer 5 olgu Non-Tbc adenitlidir. Yurdumuzda PPD pozitifliği düzenli aşılamadan dolayı yüksek oranda görülmekte olup tanısız olarak etkili bir yöntem olarak gözükmemektedir. Bu yüzden kliniğimize boyun kitlesi ile başvuran hastalara rutin olarak PPD testi yapılmamaktadır. Uçan ve ark. (12) ülkemizde sağlıklı insanların % 63'ünde PPD ölçümünü 10 mm, %54.2'sinde 12 mm'den yüksek saptamıştır. Serimizdeki Tbc adenitindeki düşük sayının

sebebi bölgesel insidansdaki düşüklük olabilir.

İnce iğne aspirasyon biopsisi boyun kitlelerinde tanı için önemli bir metottur, fakat tanının doğruluğu sitopatoloğun tecrübesiyle bağlantılıdır. İnce iğne aspirasyon biyopsisi eşliğinde kültür alınarak başarılı sonuçlar bildirilmekle birlikte kültür alınmasının 4-6 hafta gibi uzun bir zaman gerektirmesi, bakteri üremesinin sınırlı olması nedeniyle tbc lenfadeniti tanısında rolü sınırlıdır (13). Histopatolojik değerlendirmede Tbc tanısı, kazeifikasyon nekrozu, granülom oluşumu, epitelooid hücrelerin, çok çekirdekli dev hücrelerin varlığı ve nekrotik hücrelerin varlığı ile konulmaktadır (5). Çalışmamızda Tbc saptanan hastaların tümünün İİAS'si patoloji bölümü tarafından granülatöz enfeksiyon olarak raporlanmış ancak tanının kesinleşmesi ve diğer tbc'nin granülatöz enfeksiyonlardan ayırımı için eksizyonel biyopsi önerilmiştir. İki hastanın eksizyonel biyopsi sonucu kazeifikasyon nekrozu ile tüberküloz lenfadeniti desteklerken, geriye kalan hastaların patoloji raporları ince iğne aspirasyon sitolojilerini desteklemiş, bu yüzden hastalar serolojik tanı için göğüs hastalıklarına yönlendirilmiştir.

Çalışmamızda sık enfeksiyöz sebeplerden olan kronik siyaladenit, en sık parotis bezinde görülür (14). Patogenezinden tükrük sekresyonunun azalması ya da durması sorumlu tutulmaktadır. Tükrük bezinde zamanla siyalektazi, kanal ektazisi, asinüslerde yıkım ve lenfosit infiltrasyonu ortaya çıkar. Bezde progresif yıkım sonucu normal doku özellikleri kaybolur. Klinik olarak hastada tekrarlayan, hafif ağrılı tükrük bezi şişmeleri söz konusudur. Taş veya diğer predispozan faktörler varsa bunlar tedavi edilmelidir. Yeterli hidrasyon, bez masajları yanında akut ataklar sırasında antibiotik kullanılır. Konservatif tedavinin yetersizliği halinde bezin eksizyonu gerekebilir. Çocuklarda da karşımıza çıkabilir ve ilk atak kabakulak ile karışabilir (14,15). Çalışmamızda konservatif tedavinin yetersiz kaldığı biri çocuk 10 kronik siyaladenitli vakaya ilk önce İİAS uygulanmıştır. İİAS sonuçlarının çoğunun kuşkulu benign olarak raporlanması üzerine yarısı parotis yarısı submandibuler bez kaynaklı olan vakalar opere edilmiştir. Postoperatif patoloji sonuçlarının 7'si kronik siyaladenit, 3'ü kronik aktif siyaladenit olarak raporlanmıştır.

Toksoplazma enfeksiyonu çok değişken bulgularla karşımıza çıkabilmektedir, bunlardan biri de izole lenfadenittir (16). Sadece genç erişkin erkek bir vakada toksoplazma gondii lenfadeniti saptanmıştır. Yine sadece bir vakada, genç erişkin bir bayanda saptanan Kikuchi-Fujimoto Hastalığı ya da histiyositik nekrotizan lenfadenit,

klirik olarak en sık servikal lenfadenit ve yüksek ateş ile kendini gösteren, sıklıkla genç bayanlarda saptanan ve kendini sınırlayan bir hastalıktır ve ülkemizde nadir olarak görülmektedir (17).

Boyunda yerleşimli benign tümörlere göreceli olarak ender rastlanmaktadır ve çoğu tükrük bezi kaynaklıdır (18). Uzun süredir var olan, çok ağır büyüyen, genellikle mobil ve ağrısız kitleler benign olarak düşünülür. Bizim çalışmamızda 81 neoplastik boyun kitlesi vakasının 74 tanesi (% 91,4) tükrük bezi kaynaklı olup, en sık görülen grubu oluşturmaktadırlar. Bunlardan parotiste yerleşen benign tümörler bezin herhangi bir yerinde ortaya çıkabilen, yavaş gelişen, ağrısız, sert ve kapsüllüdürler. Bir çok seride olduğu gibi bizim serimizde de en sık rastladığımız benign tümör pleomorfik adenomdur (19). Bizim serimizde neoplastik kitleler içinde %44,4 olarak bulunmuştur. Bunu daha çok kuyruk bölgesinde yerleşen Warthin tümörü izlemektedir ve çalışmamızda %23,5 oranda saptanmıştır.

Konjenital vakalar öyküleri ve lokalizasyonları itibarı ile çoğunlukla daha kolaylıkla tanınırlar. Tiroglossal kistler hemen her zaman orta hatta, infrahiyoid bölgede, brankiyal kistler ise sternokleidomastoid kas 1/3 üst-ön kısmında daha sık bulunurlar. Çalışmamızda konjenital kitleler içinde en sık tiroglossal duktus kisti (%66,7) saptanmıştır. Pediatrik yaş grubunda en sık, üst solunum yolu enfeksiyonu sıklığından kaynaklanan enflamatuvar kitlelere rastlanılmaktadır (20). Çalışmamızda enflamatuvar lezyonlardan yalnız tanı ve tedavi amacıyla eksizyonel biopsi uygulanan olgular dahil edildiğinden, medikal tedavi ile kitlenin gerilediği olgular çalışmamıza dahil edilmemiştir. Bu nedenle bizim çalışmamızda çocuk yaş grubunda konjenital kitle nedenli boyun kitlesi daha sık görülmüştür. Çalışmamızda görülen en küçük hasta 2 yaşında dermoid kist nedeniyle opere olmuştur; en genç benign tümörlü hasta ise pleomorfik adenomlu 16 yaşında bir bayan hastadır. Boyun kitlelerine sebep olan etkenler içinde „diğer“ grubuna dahil ettiğimiz Castleman Hastalığı (anjiofoliküler lenf nodu hiperplazisi), benign karakterde, etiyojisi bilinmeyen, nadir görülen bir hastalıktır. Genellikle mediastinel lenfadenopati ile kendini gösterir, nadiren diğer lenf nodu gruplarını da tutulabilir. Boyunda yerleşimi %10'dan daha az bir orandadır. Castleman hastalığının lenfomadan ayırıcı tanısının yapılması önemlidir (21). Çalışmamızda erişkin bir erkek hastada saptadığımız Castleman Hastalığının hiyalen vasküler tipinde idi.

Boyun kitlelerinin ayırıcı tanısında yaş önemli bir faktör

olarak gözükmektedir. Tüberküloz lenfadenit, baş ve boyun kitlelerinin önemli bir sebebini oluşturduğundan, son zamanlarda artan insidansı da göz önünde bulundurulacak boyun kitlesi olan her hastada ilk planda akla gelmeli ve buna yönelik inceleme yapılmalıdır. Histopatolojik inceleme, çoğu vakada temel tanısal yöntem olduğu için, öncelikle ince iğne aspirasyon biyopsisi ve gerekirse ek-sizyonel biyopsi yaparak tanı doğrulanmalıdır.

Kaynaklar

1. Daves G, Duckert LG Embriology and anatomy of the head, neck, face, palate, nose and paranasal sinuses. Paparella MM, Otolaryngology, 1991;pp 59–107
2. McGuirt WF. Differential Diagnosis of Neck Masses. In: Cummings CW, Frederickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE. Eds. Otolaryngology Head and Neck Surgery, 3th. edn, St Louis, Mosby year book, 1998; 1686-1699.
3. Koç C, Akyol U, Özdem C. Boyun Kitleleri. Ankara Tıp Mecmuası 1995; Vol.48: 243-252.
4. Alvia A, Johnson JT . The neck mass a challenging differential diagnosis. Postgrad Med 1995;97:87–90
5. Koç A, Tutkun A, Batman Ç ve ark. Kliniğimizde boyun kitleleri. KBB Bülteni 1997; 14:10-12.
6. Şapçı T, Bozkurt Z, Akbulut U.G. Boyun Kitlelerinin Analizi. K.B.B. ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi 1999; 7:143-146.
7. Bhattacharya N. Predictive factors for neoplasia and malignancy in a neck mass. Arch Otolaryngol Head and Neck Surg 1999;125:303-7.
8. Mert A. Erişkinlerde yüzeysel tüberküloz lenadenopati. 21. Yüzyılda tüberküloz sempozyumu ve II. Tüberküloz laboratuvar tanı yöntemleri kursu kitapçığı. Samsun:2003. S.93-105.
9. Johns ME Nachlas NE : Salivary gland tumors. In Paparella, Shumrich eds. Otolaryngology vol : 3, Philadelphia 2099-2129, 1991.
10. Yıldırım M, Oktay MF, Topçu İ, Meriç F. Boyun kitleleri:420 olgunun retrospektif analizi. Dicle Tıp Dergisi 2006;33(4):210-214.
11. Balıkcı HH, Gurdal MM, Ozkul MH, Karakas M, Uvacin O, Kara N, Alp A, Ozbay I. Neck masses: diagnostic analysis of 630 cases in Turkish population. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2013;2445-9.
12. Uçan ES, Sevinç C, Abadoğlu O ve ark. Tüberkulin testi sonuçlarının yorumlanması: Ülkemiz standartları ve gereksinimler. Toraks Dergisi 2000;1:25-29
13. Shah KA. Fine needle aspiration. J Laryngol Otol. 2003;117:493-495.
14. Kaya S. Tükrük Bezi Hastalıkları. 1. Baskı, Ankara: Güneş Kita-

- bevi Ltd. şti.,1997.
15. Rice DH. Non-neoplastic Diseases of the Salivary Glands. In: Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL and Meyerhoff Wl eds. Otolaryngology. Third ed. Vol 3, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1991:2089-2097.
 16. Söyletir G, Eskiürk A. İnfeksiyon hastalıklarında tanı. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editörler. İnfeksiyon hastalıkları. 1. Basım. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevleri;1996.s.61-86.
 17. Wustenberg EG, Theissig F, Offergeld C, Huttnbrink KB. Necrotising lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto Disease) as a rare cause of cervical lymphadenopathies. Diagnosis and differential diagnosis. Laryngorhinootologie 2000; 79(2):93-5.
 18. Johns ME Nachlas NE : Salivary gland tumors. In Paparella, Shumrich eds. Otolaryngology vol : 3, Philadelphia 2099-2129, 1991.
 19. Stephen Y. Salivary glands, in Diseases of Nose, Ear Head and Neck. Edited by John J Ballenger 1991 : 299-313.
 20. Gujar S, Gandhi D, Mukherji SK. Pediatric head and neck masses. Top Magn Reson İmaging.2004; 15:95-101.
 21. Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymph-node hyperplasia resembling thymoma. Cancer 1956; 9: 822-830. Sherman JA, Birtwhistle CJ, Davies HT. A rapidly expanding lesion in the neck: unusual presentation of Castleman's disease. Int J Oral Maxillofac Surg 2001; 30:458-60.

Sorumlu Yazar: Dr. Meltem TULGAR

Devrek Devlet Hastanesi-.ZONGULDAK

Gsm: 0 505 319 35 20

E-mail: tulgarmeltem@gmail.com

Clinical Outcomes of Deliveries Complicated with Maternal Cardiac Disease: Single Center Experience

Maternal Kalp Hastalığı ile Komplike Doğumların Klinik Sonuçları: Tek Merkez Tecrübesi

Nermin AKDEMİR¹, A Serhan CEVRİOĞLU¹, Selçuk ÖZDEN¹, Filiz BİLİR¹, Ramazan AKDEMİR²

¹ Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Sakarya University, Sakarya, TURKEY

² Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Sakarya University, Sakarya, TURKEY

Geliş Tarihi: 10.06.2013

Kabul Tarihi: 09.07.2013

Abstract

Aim: The study aimed to investigate the maternal and fetal outcomes of pregnancies which are complicated with maternal cardiac disease or diagnosed a heart disease during pregnancy and delivered in our tertiary referral center.

Material and Methods: Between 2009 and 2012, data of deliveries of our clinic were screened retrospectively. Patients who had heart disease before and also diagnosed a heart disease during pregnancy and delivered in our clinic were included the study.

Results: Nine of 1500 deliveries were associated with a maternal cardiac disease. Prevalence of deliveries which complicated with a heart disease was 0.6% in our clinic. In one patient who was delivered by cesarean section, pulmonary edema occurred due to prosthetic heart valve thrombosis and resulted both maternal and fetal death; moderate degree mitral regurgitation and pulmonary hypertension in 2 patients; atrial septal defect in 2 patients; moderate degree left ventricular systolic dysfunction and congestive heart failure in one patient; tricuspid valve disease in one patient and coronary artery disease in one patient. Two of nine subjects with heart disease were delivered by normal vaginal route and 7 patients were delivered by cesarean section. Maternal and fetal mortality rates of pregnancies complicated with heart disease were 11% in our clinic.

Conclusion: Prevalence of heart disease during delivery is 0.6% and maternal-fetal mortality rates are 11% in our clinic.

Keywords: Pregnancy, delivery, heart disease, maternal death, fetal death.

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı, gebeliği sırasında bir kalp hastalığıyla komplike olmuş ve üçüncü basamak sevk merkezi olan merkezimizde gerçekleşen doğumların anne ve bebek sağlığı açısından klinik sonuçlarını incelemektir.

Yöntem ve Gereçler 2009 ve 2012 yılları arasında kliniğimize ait tüm doğum verileri geriye dönük olarak tarandı. Daha önceden kalp hastalığı olan veya gebeliği sırasında bir kalp hastalığı teşhisi konan ve kliniğimizde doğum yapan gebeler çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: 1500 doğumdan 9 unun bir maternal kalp hastalığıyla ilişkili olduğu saptandı. Kliniğimizde kalp hastalığı

ğıyla komplike doğum sıklığı %0.6 olarak saptandı. Sezeryan seksiyoy ile doğum yapan bir hastada yapay kalp kapak hastalığı trombozuna bağlı gelişen akciğer ödemi sonucu hem anne ve hem de bebek ölümü gerçekleştiği; 2 hastada orta derecede nitral yetersizliği ve orta derecede pulmoner hipertansiyon; 2 hastada atriyal septal defekt; bir hastada orta derecede sol ventrikül sistolik disfonksiyon; bir hastada triküspit kapak hastalığı ve bir hastada koroner arter hastalığı saptandı. Kalp Hastalığı olan 9 gebeden 2 si normal vajinal doğum ve 7 si Sezeryan seksiyoy ile doğum yaptı. Kliniğimizde kalp hastalığı ile komplike olmuş gebeliklerin doğumları.

Sonuç: Kliniğimizde kalp hastalığıyla komplike doğum sıklığı %0.6 ve

Anahtar Kelimeler: Gebelik, doğum, kalp hastalığı, anne ölümü, bebek ölümü.

Introduction

Maternal cardiac diseases are most important causes of the pregnancy related death and morbidity among pregnant women [1]. It is known that, 0.2–4% of all pregnancies in industrialized countries is associated with a cardiovascular disease and the frequency of the deliveries is on the increase during pregnancy [1]. Etiology of the pregnancies complicated with cardiac disease varies between the countries [1, 2,3,4].

Hypertensive disorders are the most common cardiovascular situations during pregnancy, which may accompany 6–8% of all pregnancies [2,3]. Congenital heart disease is the most frequent cardiovascular disease during pregnancy (75–82%), with shunt lesions predominating (20–65%) in the industrialized western countries [3,4]. Outside Europe and North America, frequency of rheumatic valvular disease dominates and it consists of 56–89% of all cardiovascular diseases during pregnancy [3, 4].

Cardiomyopathies are rare diseases which may be found during pregnancy all over the world but, they are important causes of cardiovascular complications during pregnancy as in peripartum cardiomyopathy [5].

In 2011, European Society of Cardiology (ESC) Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy was published in collaboration with European Society of Gynecology, the Association for European Pediatric Cardiology, and the German Society for Gender Medicine [1]. Data of our country is lacking in this document. Aim of this study is to report maternal and fetal outcomes of deliveries complicated with cardiac disease in our clinic.

Material and Methods

All the data of deliveries between 2009 and 2012 in our clinic were included the study. Data of the deliveries were collected retrospectively. Maternal and neonatal outcomes

were defined as death, serious health problem requiring treatment during delivery. Echocardiography, electrocardiography, cardiac operation data and delivery data of patients who had cardiac disease before the pregnancy and who diagnosed any cardiac disease during pregnancy was collected. Cardiac disease was defined as any cardiac pathology which was defined by a cardiologist. Hypertension and hypertensive disorders of pregnancy were excluded the study. In utero fetal death before delivery and any other situations such as traumatic fetal loss and also maternal death not related to delivery were also excluded from the study.

Statistical analysis was performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS, Chicago, Ill, USA) version 15.0 software for Windows. The data were presented as percentages for discrete variables and as means (\pm SD) for continuous variables.

Results

A total of 1500 deliveries occurred in our clinic, and 9 of them were delivery of mothers who had heart disease during the delivery. Prevalence of delivery which complicated with a heart disease was 0.6% in our clinic. The final diagnosis of cardiac diseases were as following; in one patient who was delivered by Cesarean section, pulmonary edema occurred due to prosthetic valve thrombosis resulted both maternal and fetal death. This patient was advised to use warfarin 5 mg/day with an average INR ratio between 2.5-3.5 after diagnosis of pregnancy and subcutaneous enoxaparin 0.8 mg was planned for substitution just before the delivery. But despite regular cardiology outpatient follow-up, she did not use warfarin regularly. Moderate degree mitral regurgitation and moderate degree pulmonary hypertension were recorded in 2 patients. Both patients had an uneventful vaginal delivery course. Atrial septal defect in 2 patients; moderate degree left ventricular systolic dysfunction and congestive heart failure in one patient. There



was not any specific etiology for heart failure in patient's folder for this patient. Tricuspid valve disease was detected in one patient and coronary artery disease in one patient. When we evaluate the delivery routes; 2 of nine subjects were delivered by normal vaginal route and 7 patients were delivered by cesarean section. Indications for Cesarean section were not cardiac disease except in prosthetic valve thrombosis.

When we evaluated the mortality data; one pregnant mother and her fetus died during the delivery. Mortality occurred in the patient who has prosthetic valve thrombosis during Cesarean section. Maternal and fetal mortality rates in subjects who had heart disease during delivery were 11% in our clinic Demographic, pregnancy and delivery data of nine patients were shown in figure 1.

Figure: Demographic and clinical data of pregnant patients with cardiac disease.

Age	Pregney Week	Gravida	Parite	Delivery Route	Fetal Weight (Gram)	Fetal Sex	APGAR1	APGAR5	Mother' Cardiac Disease/Diseases	Clinical Outcomes
29	39	G2	P2	C/S	3730	Female	9	10	ASD, MVP, MILD MR	Fetus: Healthy Mother: Healthy
31	39	G5	P3	NVD	2950	Male	9	10	MODERATE TR	Fetus: Healthy Mother: Healthy
39	38	G3	P3	C/S	3100	Female	9	10	CHF	Fetus: Healthy Mother: Healthy
26	40	G1	P1	C/S	3500	Male	9	10	CLOSED ASD	Fetus: Healthy Mother: Healthy
28	28	G2	P2	C/S	1000	Female	3	5	MVR, Tromb, CHF, Palm Edema	Fetus: Died Mother: Died
27	36	G2	P1	NVD	2650	Female	8	9	MS	Fetus: Healthy Mother: Healthy
28	39	G2	P2	C/S	3400	Male	9	10	MS	Fetus: Healthy Mother: Healthy
35	40	G3	P3	C/S	3350	Male	9	10	CHF CLASS II	Fetus: Healthy Mother: Healthy
25	36	G1	P1	C/S	3330	Male	9	10	PHI, MODERATE MR	Fetus: Healthy Mother: Healthy

Discussion

This retrospective study showed that prevalence of cardiac disease during pregnancy in our clinic was 0.6%. Cesarean section was chosen in 7 and vaginal delivery was chosen in 2 patients as delivery routes. Maternal mortality rate was 11% and fetal mortality rate was 11% if a pregnancy was complicated with a cardiac disease. There are few data concerning the results of deliveries in our country in patients with complicated maternal cardiac disease during pregnancy and delivered [3]. It is known that, %1 of all pregnancies are complicated with maternal cardiac disease [1]. Our results are lower than European data [1]. This lower and better prevalence might arise from very close location of our province to Kocaeli and Istanbul. Some known cardiac disease patients might be referred to those provinces rather than our clinic. Another probable reason for lower incidence of maternal cardiac disease in our da-

tathan the European data is the absence of highly equipped neonatal or premature intensive care unit up to 2013 in our hospital. So, some high risk pregnancies might be referred to the hospitals which have good quality neonatal intensive care units. But, our results are similar to single center results from Turkey [12]. In a reported data of 144 pregnancies in women with cardiac disease who delivered between 1997 and 2006. They have reported that, majority of cardiac diseases during delivery were rheumatic in origin and there was not maternal mortality in whole group during delivery, 11.1% maternal morbidity and 4.5% perinatal mortality occurred [12].

Pregnancy is a major stress to mother's cardiovascular system. Great cardiovascular changes occur during pregnancy and delivery in pregnant subjects. Total blood volume, heart rate and cardiac output increase for fetal blood supply. Those changes begin by the 5-8th weeks of gestation and gradual increases continue to second trimester and remain stable to the termination of pregnancy [5]. All the changes in cardiovascular system thought to be physiological for many years, but, we have recently showed that delivery stress causes significant damage in maternal cardiovascular system using troponin and heart type fatty acid binding protein levels [13]. If pregnant mother has a serious cardiac disease, those changes may cause hemodynamic disturbances, mortality and morbidity. So, pregnancies which complicated with cardiac disease need special multidisciplinary follow-up during pregnancy and delivered. Close cardiology outpatient follow-up is needed in patients who are obligatory using warfarin or heparin for cardiac valvular prosthesis during pregnancy. All maternal cardiac diseases worsen varied degrees during pregnancy [1]. It is best decision for maternal life not to have a pregnancy after the diagnosis of a serious cardiac valve disease or underwent a cardiac valvular replacement therapy by mechanical heart valves. But, some cardiac diseases are newly diagnosed or developed during pregnancy. Mitral stenosis, congenital cardiac diseases and coronary artery diseases are well known examples. Closed mitral commissurotomy or cardiac valvular surgery may be life saving for both fetus and mother if severe mitral stenosis was diagnosed [11]. It is well known that main cause of morbidity and mortality was the discontinuation of warfarin in this group. It is extremely important to advice patients who has a cardiac prosthetic valve and wish to have baby, anticoagulation choices during pregnancy and delivery as well as the warfarin embryopathy [1, 9, 12]. If a prosthetic valve thrombosis occur during pregnancy, re-oper-

ation and replacement of thrombotic valve is a lifesaving decision [1,7,8]. Any delay in the diagnosis and surgical treatment eventually may cause maternal and fetal mortality and morbidity [1,6,7,8,9,10,11].

This study showed that, although it depended on obstetric indications, majority of our patients had cesarean section as delivery route. But, current knowledge supports vaginal delivery in majority of deliveries which complicated a maternal cardiac disease [1]. If a pregnant mother has an ascending aortic aneurysm larger than 5 cm diameter or further than 4.5 cm, if she has Marfan syndrome or if a pregnant patient who has a prosthetic valve has a premature labor bleeding, then, cesarean section is indicated (1). It must be kept in mind that, all women must be examined by a cardiologist before the pregnancy and all pregnancies complicated with a maternal cardiac disease must be delivered in a hospital which are equipped with high quality neonatal intensive care unit and pediatric cardiology team [1]. Main limitation of this retrospective study is the small sample size and being retrospective.

As conclusion; although prevalence of pregnancies complicated by maternal cardiac disease in our tertiary obstetrics and gynecology clinic is lower than published literature, clinical outcomes are similar to the literature in terms of maternal and fetal mortality and morbidity. Further data are needed from our country for further detection of pregnancies complicated with cardiac disease.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

References

1. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32(24):3147-97
2. Stangl V, Schad J, Gossing G, et al. Maternal heart disease and pregnancy outcome: a single-centre experience. *Eur J Heart Fail* 2008;10:855-860.
3. Kulusarı Zeteroglu S, Sahin HG, Kamaci M: Gebelik ve Kalp Hastalığı: Altmışyedi Olgunun Değerlendirilmesi. *Perinatal Journal* 2008, 16;1:14-18
4. Siu SC, Sermer M, Colman JM, et. al. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation* 2001; 104:515-521.
5. Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S, et. al Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review. *JAMA* 2000; 283:1183-1188.
6. Montalescot G, Polle V, Collet JP, et. al. Thomas D. Low molecular weight heparin after mechanical heart valve replacement. *Circulation* 2000; 101: 1083-6.
7. Lengyel M, Fuster V, Keltai M, et. al. Guidelines for management of left-sided prosthetic valve thrombosis: a role for thrombolytic therapy. Consensus Conference on Prosthetic Valve Thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1521-6
8. Nanas JN, Kontoyannis SA, Mitsibounas DN, Stamatelopoulos SF. Thrombolytic treatment for thrombosis of a mitral valve prosthesis during pregnancy. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1668-9.
9. Zakzouk MS. The congenital warfarin syndrome. *J Laryngol Otol* 1986; 100: 215-9.
10. Usta IM, Abdallah M, El-Hajj M, Nassar AH. Massive subchorionic hematomas following thrombolytic therapy in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 1079-82.
11. Kalra GS, Arora R, Khan JA, Nigam M, Khalillullah M. Percutaneous mitral commissurotomy for severe mitral stenosis during pregnancy. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1994; 33: 28-30.
12. Madazli R, Sal V, Cift T, Guralp O, Goymen A. Pregnancy outcomes in women with heart disease. *Arch Gynecol Obstet*. 2010; 281(1):29-34.
13. Akdemir N, Akarsu S, Türe S, et. al. Evaluation of the relationship between heart type fatty acid binding protein levels and the risk of maternal cardiac ischemia in low risk obstetric population during delivery. *Med Glas Ljek komore Zenicko-doboj kantona*. 2012;9(2):256-61.

Correspondence: Nermin Akdemir, MD.

Sakarya University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology,

Serdivan, Sakarya, Turkey

Tel: 00 90 506 600 59 60

E-mail: drnerminakdemir@yahoo.com

Venöz Tromboemboli Hastalarında Gen Mutasyonları ve Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Assessment of Gene Mutations And Risk Factors In Patients With Venous Thromboemboli

Ebru Şengül PARLAK¹, Ayşegül KARALEZLİ², Ayşegül ŞENTÜRK², Hatice Canan HASANOĞLU², Gülay Güleç CEYLAN³, İzzet Selçuk PARLAK⁴

¹ Gölbaşı Devlet Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara

² Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara

³ Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik, Ankara

⁴ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği, Ankara

Geliş Tarihi: 20.06.2013

Kabul Tarihi: 29.08.2013

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı idiyopatik pulmoner emboli saptanan ve sekonder nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan nonidiyopatik pulmoner emboli olgularında gen mutasyonlarının varlığını ve dağılımını karşılaştırmaktır.

Yöntem ve Gereçler: Pulmoner emboli tanısı konulan 57 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastalar sekonder nedenlere bağlı olarak nonidiyopatik pulmoner emboli (nPE) ve idiyopatik pulmoner emboli (iPE) olarak iki gruba ayrıldı. Her iki gruptaki hastaların özgeçmişleri, trombozis risk analizleri ve risk faktörleri retrospektif olarak incelendi. Gen mutasyonu taşıma durumları gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Her iki grup arasında mutasyonların varlığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,16$). Tüm hastalarda %63 oranında en az 2 trombofilik faktörü olduğu görüldü. Tüm hasta grubunda hastaların trombozis risk analizi incelendiğinde en sık PAI-1 4G/5G (%57,6) ve MTHFR C677T (%42,1) mutasyonu izlendi. 6 (%10,5) hastada gen mutasyonu izlenmedi.

Sonuç: Bu çalışmada; nPE hastalarında iPE ile benzer oranda gen mutasyonu saptanmamakla beraber tüm hastalarda %63 oranında uzun süre antikoagülan tedavi gerektirecek en az 2 trombofilik faktörü olduğu görüldü. Bu açıdan bakıldığında rutin genetik inceleme yapılması pahalı bir tetkik olması nedeni ile tedavi maliyetini artıracaktır; ancak seçilmiş vakalarda kar zarar hesabı yapılarak genetik inceleme yapılması faydalı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Pulmoner emboli, mutasyon, genetik varyasyon

Abstract

Aim: The aim of this study is to compare presence and distribution of gene mutations in patients with idiopathic pulmonary emboli and nonidiopathic pulmonary emboli due to secondary causes.

Material and Methods: Fifty seven patients diagnosed as pulmonary emboli, were analysed retrospectively. The

patients were divided into 2 groups, one idiopathic pulmonary emboli (iPE) and the other was nonidiopathic pulmonary emboli (nPE). nPE cases were arised from secondary causes. Medical history of all patients, thrombosis risk analysis and risk factors were analyzed retrospectively. Gene mutation status were compared between two groups.

Results: There was no statistically significant difference between two groups in terms of presence of gene mutations ($p=0,16$). At least 2 thrombophilia factors were found in 63% of all patients. PAI-1 4G/5G (%57,6) and MTHFR C677T (%42,1) mutations were the most common mutations when thrombosis risk was analysed. No gene mutation was detected in 6 (10,5%) patients.

Discussion: In this study, similar gene mutation rates were determined in nPE and iPE patients. On the other hand at least 2 thrombophilia factors were detected in 63% of all patients in both groups and this situation would require long time anticoagulant therapy. When considered from this point of view; due to high prices, routine genetic analysis will increase the treatment costs. But in selected cases, genetic analysis may be useful when cost effective analysis were done.

Keywords: Pulmonary embolism, mutation, genetic variation

Giriş

Venöz tromboemboli (VTE) derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner embolizmi (PE) içeren, yıllık insidansı erişkin popülasyonda %0,1-0,3 olan potansiyel fatal bir hastalıktır (1, 2, 3). ABD’de kardiyovasküler hastalıklar arasında 3. sırada morbidite ve mortaliteye neden olur. Genetik ve edinsel risk faktörleri venöz tromboembolizme neden olur (4). Trombofilik olaylara yatkınlığa neden olan genetik defektler trombofilik olarak adlandırılır (5). En iyi bilinen trombofililer aktive protein C rezistansı (Faktör V Leiden), protrombin G20210A mutasyonu (PTM), hiperhomosisteinemi, protein C, protein S, antitrombin III ve trombomodülün eksikliği sayılabilir (6). Konjenital genetik risk faktörleri açıklanamayan pulmoner embolik atak geçiren hastalarda düşünülmelidir (7). Genetik trombofilik vakalarının birçoğu protrombin G20210A ve FVL geni nokta mutasyonları ile açıklanır (8).

Trombozisli hastalarda 1965 yılında saptanan ilk genetik defekt antitrombin eksikliğidir (9). VTE patogeneziye yönelik çalışmalar son 20 yılda hız kazanmıştır. Yeni belirlenen gen değişimlerinin ve bu genler arası etkileşimlerin tromboz oluşumundaki rolünün aydınlatılmasına çalışılmaktadır. Hemen her yaşta görülebilen ve multifaktöriyel bir hastalık ve önemli bir sağlık problemi olan tromboembolik hastalıkların patogeneziye yönelik yapılan gen değişimi incelemelerinin, yeni koruyucu tedavi yöntemlerinin ortaya çıkmasında önemli katkısı olabileceği düşünülmektedir. Ancak bu genetik yatkınlıkların patogeneziindeki rolü, bu mutasyonların kimde ne şekilde taranması gerektiği ve bu kalıtsal hastalıklara sahip bireylerin ne şekilde izlenmesi gerektiği net değildir (6). Ailede venöz trombo-

emboli olanlar ve ilk VTE atağını 40 yaşının altında geçirenlerde kalıtsal trombofilik taraması yapılması önerilmekle beraber 60 yaş üzerindeki hastalarda kalıtsal trombofilik taraması önerilmemektedir. Geçici bir risk faktörü (cerrahi girişim, immobilizasyon vb.) ile tetiklenmiş VTE’de etken ortadan kalkmışsa 3 aylık antikoagülasyon yeterli kabul edilmektedir (10). VTE tanısı ile tedavi verdiğimiz ve takip ettiğimiz hastalar sıklıkla geçici faktör kabul edilen cerrahi müdahalelerden (özellikle ortopedik cerrahi) veya kemik fraktürü gibi geçici immobilizasyon gereken durumlardan sonra tanı almaktadır. Ancak klinik pratikte izlediğimiz hastalar sıklıkla 40 yaşın üzerindedir ve genellikle de ilk VTE atağını geçirmektedir. Bu çalışmanın amacı idiyopatik pulmoner emboli ve sekonder nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan nonidiyopatik pulmoner emboli saptanan olgularda; kliniğimizde tanı sonrası uygulanan trombozis risk analizi testleri sonucunda gen mutasyonlarının varlığını ve dağılımını karşılaştırmak, VTE tanısı alan hastalarda uzun süreli antikoagülan gerektirebilecek gen mutasyonlarının varlığı incelemek ve bu testlerin rutin kullanımında hastaların tedavisine ve tedavi yönetimine katkı sağlayıp sağlamayacağını araştırmaktır.

Yöntem ve Gereçler

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi’ne 2004-2007 yılları arasında başvuran ve pulmoner emboli tanısı konulan 57 hasta retrospektif olarak incelendi. PE tanısı toraks spiral bilgisayarlı tomografi (BT) ile doğrulandı. Hastalar sekonder nedenlere bağlı olarak nonidiyopatik pulmoner emboli (nPE) ve idiyopatik pulmoner emboli (iPE) olarak iki gruba ayrıldı. 18 yaş altında olanlar ve gebeler çalışmaya alınmadı. Her iki gruptaki hastaların

Tablo I. nPE hastaların sahip olduğu risk faktörleri ve mutasyonlar

N=42	Risk f	MTHFRC677T	FVL	FII G20210A	PAI-1 4G/5G	MTHFRA1298C
1	İleri yaş	--	Heterozigot	--	--	--
2	İmmobilizasyon-kırık, ileri yaş	--	homozigot	--	--	--
3	Cerrahi-By-pass	--	heterozigot	heterozigot	--	--
4	İleri yaş	heterozigot	--	--	--	--
5	Malignite-akciğer	--	--	--	--	--
6	İmmobilizasyon, ileri yaş	--	--	--	homozigot	--
7	İmmobilizasyon	heterozigot	--	--	heterozigot	--
8	İmmobilizasyon	--	--	--	--	heterozigot
9	İmmobilizasyon, ileri yaş	--	--	--	homozigot	--
10	Cerrahi (prostat), ileri yaş	homozigot	--	--	heterozigot	--
11	Seyahat-8 saat	homozigot	--	--	heterozigot	--
12	Göz cerrahisi, obezite	--	heterozigot	--	--	--
13	İleri yaş	--	--	--	--	--
14	Ortopedik cerrahi	--	--	--	--	--
15	Paratiroid operasyonu	heterozigot	heterozigot	heterozigot	heterozigot	--
16	Obezite	heterozigot	heterozigot	--	heterozigot	--
17	Obezite	--	--	--	--	--
18	Ortopedik cerrahi+obezite+ ileri yaş	--	--	--	homozigot	heterozigot
19	Ortopedik cerrahi	--	--	--	heterozigot	homozigot
20	Ortopedik cerrahi	heterozigot	--	--	--	--
21	İnsizyonel herni cerrahisi	heterozigot	heterozigot	--	--	--
22	Obezite, ileri yaş	--	--	--	heterozigot	heterozigot
23	İmmobilizasyon-osteoartrit, ileri yaş	heterozigot	--	--	heterozigot	--
24	Ortopedik cerrahi	--	heterozigot	--	heterozigot	heterozigot
25	İmmobilizasyon	homozigot	--	--	--	--
26	El cerrahisi	heterozigot	--	--	homozigot	--
27	Göz cerrahisi	--	--	heterozigot	heterozigot	heterozigot
28	Ortopedik cerrahi	--	--	--	--	heterozigot
29	İleri yaş	heterozigot	--	--	heterozigot	heterozigot
30	Cerrahi	heterozigot	--	--	--	--
31	Obezite, ileri yaş	--	--	heterozigot	homozigot	--
32	Obezite, Ortopedik cerrahi, ileri yaş	--	--	--	heterozigot	--
33	Ortopedik cerrahi, obezite, ileri yaş	homozigot	--	--	--	--
34	Malignite (prostat), cerrahi, ileri yaş	--	--	heterozigot	homozigot	--
35	OKS	heterozigot	--	--	heterozigot	heterozigot
36	İnguinal herni cerrahisi	--	--	--	--	--
37	Ortopedik cerrahi, ileri yaş	heterozigot	--	heterozigot	--	--
38	OKS	--	--	--	--	--
39	Ortopedik cerrahi	--	--	--	--	heterozigot
40	Obez, immobilizasyon-angiografi sonrası	heterozigot	heterozigot	heterozigot	--	--
41	İmmobilizasyon-kırık, ileri yaş	--	--	--	heterozigot	--
42	Ortopedik cerrahi, obezite, ileri yaş	heterozigot	--	--	Heterozigot	heterozigot
43	Tiroid cerrahisi	--	--	--	heterozigot	homozigot
44	İmmobilizasyon, paraplejik-eski shwannom operasyonu	homozigot	--	--	--	--
45	Ortopedik cerrahi	--	--	--	heterozigot	--
46	İmmobilizasyon, ileri yaş	--	--	--	homozigot	--

özgeçmişleri, trombozis risk analizleri [metiltetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T, Faktör V Leiden, Protrombin G20210A, plazminojen aktivatör inhibitör 1 (PAI-1) 4G/5G, MTHFR A1298C] ve risk faktörleri retrospektif olarak incelendi. Gen mutasyonu taşıma durumları gruplar arasında karşılaştırıldı.

Laboratuvar testleri

Trombozis risk analizi için DNA izolasyonu Invisorb Spin Blood Kit, Inviek GmbH (Germany) kullanılarak yapıldı. PCR amplikonları oligonükleotid problemler içeren mikroçip ile, hibridize edildi ve Solas 1, Ogham Diagnostics GmbH (Germany) cihazında okutulmuş gen polimorfizm incelemesi yapıldı.

İstatistiksel analiz

Veriler ortalama ve standart sapmaya göre karşılaştırıldı. Yaş için Student t test, sayımla elde edilen veriler için x2 testi kullanıldı. $P \leq 0.05$ ise anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analiz için SPSS for Windows Release 11.5 (2002) paket programı kullanıldı.

Bulgular

iPE (n=11) grubunda yaş ortalaması $58,45 \pm 4,71$ olan 5 (%45,5) erkek ve 6 (%54,5) kadın vardı. nPE (n=46) grubunda yaş ortalaması $56,47 \pm 16,60$ olan 19 (%41,3%) erkek ve 27 (%58,7) kadın vardı. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından fark saptanmadı. (sırasıyla, $p=0,69$, $p=0,80$).

nPE hastaların sahip olduğu risk faktörleri ve mutasyonlarının dağılımı tablo 1’de gösterildi. iPE grubundaki hasta-

ların sahip olduğu gen mutasyonları tablo 2’de gösterildi. Her iki grup arasında mutasyonların varlığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,16$). Tüm hastalarda saptanan heterozigot ve homozigot gen mutasyon sayıları tablo 3’te gösterildi.

nPE grubundaki %45,7 (n=21) hastada, iPE grubunda %45,5 (n=5) hastada eşlik eden DVT saptandı. Her iki grup arasında eşlik eden DVT açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,99$).

Tüm hastalarda (n=57, yaş ort. $56,8 \pm 15$) yaş ve cinsiyet ile trombozis risk analizi ilişkisi değerlendirildi. Hastalar 40 yaş altı, 40-49, 50-59, 60 yaş ve üstü olarak gruplandı. Yaş grupları ve cinsiyet ile genetik risk faktörleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla; $p=0,68$, $0,32$). 40 yaş ve altındaki hasta popülasyonu %15,8 (n=9)’idi. Tüm hastaların trombozis risk analizi incelendiğinde %63 hastada en az 2 trombofilik faktörü olduğu saptandı. En sık PAI-1 4G/5G (%57,6) ve MTHFR C677T (%42,1) mutasyonu izlendi. MTHFR A1298C %26,3, FVL mutasyonu %22,8, protrombin G20210A (PTM) mutasyonu %14 oranında izlendi. 6 (%10,5) hastada gen mutasyonu izlenmedi.

iPE hastalarının %18,2’sine (n=2), nPE hastalarının %28,3’üne (n=13) masif tromboemboli nedeni ile doku plazminojen aktivatörü (rTPA) uygulandı. rTPA tedavisi uygulanması açısından her iki grup açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,49$). Her iki grupta toplam 42 (%73,6) hastaya fraksiyone heparin ve warfarin tedavisi verildi.

Tablo II. iPE grubundaki gen mutasyonları

N=15	MTHFR C677T	FVL	FII G20210A	PAI-1 4G/5G	MTHFR A1298C
1	--	heterozigot	--	--	--
2	--	--	--	--	heterozigot
3	homozigot	heterozigot	--	--	--
4	--	--	--	heterozigot	--
5	heterozigot	--	--	--	heterozigot
6	heterozigot	--	--	--	heterozigot
7	heterozigot	--	--	--	--
8	--	homozigot	--	homozigot	--
9	heterozigot	--	--	heterozigot	heterozigot
10	heterozigot	heterozigot	heterozigot	heterozigot	--
11	homozigot	--	--	heterozigot	--

Tablo III. Tüm hastalarda saptanan heterozigot ve homozigot gen mutasyon sayıları

Gen Mutasyonları	Hastalar	
	n	%
1 heterozigot	15	26,3
1 heterozigot 1 homozigot	10	17,5
2 heterozigot	8	14
3 heterozigot	8	14
1 homozigot	7	12,3
4 heterozigot	2	3,5
2 homozigot	1	1,7
Mutasyon yok	6	10,5
Toplam	57	100

Tartışma

Genetik ve edinsel risk faktörleri VTE'ye neden olur. İleri yaş, cerrahi, oral kontraseptif (OKS) kullanımı, obezite, malignite, immobilizasyon, travma ve seyahat edinsel risk faktörlerindedir (1, 11). Herediter trombofilinin, idiopatik PE ve rekürren PE'nin major risk faktörü olduğu düşünülmektedir (12). Genetik trombofili, belgelenmiş açıklanamayan trombolitik olay, rekürren DVT ve PE, pozitif aile öyküsü veya edinsel risk faktörlerinin yokluğu, özgeçmişinde multiple abortus olan kadın vakalarda düşünülmelidir (13). Kruse ve ark. idiopatik ve nonidiotik pulmoner embolili hasta gruplarında mutasyonları karşılaştırmışlar ve her iki grup arasında anlamlı farklılık saptamamışlardır (14). Bu çalışmada hastaların oldukça büyük bir kısmında kazanılmış risk faktörleri mevcuttu. Ancak gen mutasyonlarının varlığı açısından gruplar karşılaştırıldığında her iki grubun benzer olduğu görüldü. Yaş ve cinsiyet açısından da grupların benzer olduğu görüldü.

FVL mutasyonu VTE için en sık genetik risk faktörüdür. VTE'li hastaların %20-25'inde, ailesel trombofili olgularının %50'sinde görülür (15). Nizankowska-Mogilnicka ve ark.'nın 149 VTE hastası ile 100 kontrol hastasını karşılaştırdıkları bir çalışmada; VTE grubunda FVL mutasyonu taşıyan vakalar, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunurken, VTE için risk faktörü olarak PTM lehine gözle görülür bir eğilim saptandı (13). Margaglione ve arkadaşları VTE'li hastaları, sadece DVT, sadece PE ve DVT/PE olarak gruplamışlar ve sağlıklı gönüllülerle karşılaştırmışlardır. DVT ve DVT/PE grubunda FVL ve PTM mutasyonu anlamlı olarak yüksek oranda görülürken PE grubunda kontrol grubu ile benzer bulunmuştur (3). Bu çalış-

mada her iki grup arasında FVL ve PTM mutasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Tromboz riski yüksek olan PTM ve FVL birlikteliğine bakıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıca her iki grupta eşlik eden DVT'li hastaların oranı benzer bulundu.

Oğuzülgen ve ark pulmoner arter obstruksiyon indeksi >%50 olan ve <%50 olan pulmoner embolili hastaları karşılaştırmışlar ve her iki grup arasında PTM ve FVL mutasyon varlığı açısından fark saptamamışlardır (7). Bu çalışmada da her iki grupta major emboli saptanıp rTPA tedavisi verilen hastalar arasında gen mutasyonları açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Bu çalışmada PAI-1 4G/5G için gruplar arasında anlamlı farklılık olmamakla beraber en yüksek oranda görülen mutasyon olarak saptandı. nPE grubunda en sık görülen risk faktörü major cerrahi girişim olarak saptandı.

Bu çalışmada nPE hastalarında iPE ile benzer oranda gen mutasyonu saptandı. Ancak, her ki grupta tüm hastalarda %63 gibi yüksek bir oranda en az 2 trombofili faktörü olduğu görüldü. VTE ile birlikte immobilizasyon, medikal hastalık, östrojen tedavisi, gebelik cerrahi veya travma gibi geçici risk faktörleri mevcut ise üç aylık profilaksi önerilmektedir. İdiyopatik olgularda ise ilk atak sonrası profilaksi süresi en az üç ay veya daha uzun süreli (altı ay) olmalıdır (16). İki veya daha fazla trombofili durumu saptanan olgularda 12 ay veya ömür boyu antikoagülan tedavi önerilmektedir (17). Bu çalışmada hastaların %80'i nPE grubundaydı ve sadece %15,8'i genetik inceleme önerilen 40 yaş ve altında gruptaydı. Ancak hastaların %63'lük bir kısmında uzun süreli antikoagülan tedavi vermeyi gerektirecek 2 veya daha fazla genetik trombofili faktörü olduğu görüldü. Bu açıdan bakıldığında rutin genetik inceleme yapılması pahalı bir tetkik olması nedeni ile tedavi maliyetini artıracaktır; ancak idiyopatik veya nonidiyopatik ayrımına bakılmaksızın VTE'li seçilmiş vakalarda, major pulmoner emboli gibi hayatı tehdit eden durumlarda ileri yaşta da kar zarar hesabı yapılarak genetik inceleme yapılması faydalı olabilir.

Bu çalışmada toplam hasta sayısının az olması ve gruplar arasındaki hasta sayılarının yakın olmaması çalışmanın zayıf yönüdür. Hastalarda sıklıkla sekonder nedenlere bağlı olarak VTE saptanmış olup iPE grubunda hasta sayısı daha azdır. Bu konuda daha geniş hasta popülasyonunda kapsamlı bir çalışma yapılması planlanmaktadır.

Kaynaklar

1. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol.* 2007; 44:62-9.
2. Eichinger S, Weltermann A, Minar E, et al. Symptomatic pulmonary embolism and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med.* 2004 ;164:92-96.
3. Margaglione M, Brancaccio V, De Lucia D, et al. Inherited thrombophilic risk factors and venous thromboembolism: distinct role in peripheral deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Chest.* 2000;118:1405-1411.
4. Friedline JA, Ahmad E, Garcia D, et al. Combined factor V Leiden and prothrombin genotyping in patients presenting with thromboembolic episodes. *Arch Pathol Lab Med.* 2001;125:105-11.
5. Yüksel A, Kalkan İ, Caneroğlu NÜ, ve ark. Protein C eksikliğine bağlı pulmoner emboli (Olgu sunumu). *İstanbul Tıp Dergisi* 2004;3:35-37.
6. Öner F, Kaya A, Doğan R, ve ark. Venöz tromboembolizmde kalıtsal risk faktörleri. *Tuberk Toraks.* 2003; 51:60-69.
7. Oguzulgen IK, Ekim NN, Akar N, ve ark. The role of thrombophilic risk factors in the severity of pulmonary thromboembolism. *Eur Respir J.* 2002 ;19: 709-11.
8. Gemmati D, Serino ML, Moratelli S, et al. Coexistence of factor V G1691A and factor II G20210A gene mutations in a thrombotic family is associated with recurrence and early onset of venous thrombosis. *Haemostasis.* 2001;31:99-105.
9. Zöllner B, García de Frutos P, Hillarp A, et al. Thrombophilia as a multigenic disease. *Haematologica.* 1999; 84: 59-70.
10. Türk Hematoloji Derneği. Kalıtsal Trombofili Tanı ve Tedavi Klavuzu. 2011: 1-98.
11. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2008; 358: 1037-52.
12. Lee M, No HJ, Jang SY, et al. Hereditary thrombophilia in Korean patients with idiopathic pulmonary embolism. *Yonsei Med J.* 2012; 53: 571-7.
13. Nizankowska-Mogilnicka E, Adamek L, Grzanka P, et al. Genetic polymorphisms associated with acute pulmonary embolism and deep venous thrombosis. *Eur Respir J.* 2003; 21: 25-30.
14. Kruse L, Mitchell AM, Camargo CA Jr, et al. Frequency of thrombophilia-related genetic variations in patients with idiopathic pulmonary embolism in an urban emergency department. *Clin Chem.* 2006; 52: 1026-32.
15. Kujovich JL. Factor V Leiden thrombophilia. *Genet Med.* 2011; 13: 1-16.
16. Türk Toraks Derneği. Pulmoner tromboembolizm tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. 2009; 10: 1-46.
17. Büller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004; 126: 401S-428S.

Sorumlu Yazar: Dr. Ebru Şengül PARLAK

Gölbaşı Devlet Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara

Tel: (312) 285 50 89

E-mail: ebruserref@yahoo.com

Etlık İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Yatan Hastaların Çeşitli Klinik Örneklerinden İzole Edilen *Acinetobacter Baumannii* Suşlarının Antibiyotik Duyarlılıkları *

Antibiotic Susceptibilities of Acinetobacter baumannii Strains Isolated From Several Clinical Samples Of Hospitalized Patients at Etlık Training and Research Hospital

Nilgün ALTIN¹, Salih CESUR², Göknur YAPAR TOROS³, Kamer KOLDAŞ⁴, Gülkan SOLGUN³, Aysun ALTINTOP⁵, Ayşe TEKİN⁵, İrfan ŞENCAN¹

¹ S.B. Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,

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

³ Ankara S.B. Ankara Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,

⁴ Yenimahalle Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı,

⁵ Etlık İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Kontrol Komitesi, Ankara

Geliş Tarihi: 04.07.2013 Kabul Tarihi:29.08.2013

(*) 7. Dezenfeksiyon Sterilizasyon Kongresi (16-20 mart 2011, Antalya)'nde poster olarak sunulmuştur.

Özet

Amaç: Bu çalışmada; Etlık İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesinde yoğun bakım ünitesi ve diğer servislerde Ocak 2010- Aralık 2011 yılları arasında yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen *Acinetobacter baumannii* (*A.baumannii*) suşlarının antibiyotik duyarlılık oranlarının belirlenmesi amaçlandı.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmaya yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ve yoğun bakım dışındaki servislerde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden (idrara, derin trakeal aspirat, kateter, yara, doku örneği vb.) izole edilen toplam 81 *Acinetobacter baumannii* izolatu dahil edildi. *Acinetobacter baumannii* suşları VITEK-2 otomatize sistemi (bioMérieux, France) ile tanımlandı. Suşların kolistin dışındaki antibiyotik duyarlılıkları disk difüzyon yöntemiyle ,kolistin duyarlılığı ise VITEK-2 otomatize sistemi ve /veya E-test yöntemiyle belirlendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen *A.baumannii* suşlarının tamamının çoklu ilaca dirençli (üç veya daha antibiyotik grubuna dirençli) suşlar olduğu belirlendi.Çoklu ilaca dirençli *A.baumannii* suşlarına karşı en etkili antibiyotikler (yoğun bakımlar ve klinikler için) sırasıyla; kolistin (%100, %100), tigesiklin (%35-%61.5) ve amikasin (%18.7-%45.6) olarak belirlendi.

Gentamisin için duyarlılık oranı; %20.3-33.3, seftazidim için %6.4-7.6, piperasilin-tazobaktam için %6.1-6.2, imipenem için %3-28.5, meropenem için %3.1-20, ampisilin-sulbaktam için %5.7-7.6, siprofloksasin için %3.7-10, levofloksasin için %9.3-14.2, olarak belirlendi.

Sonuç: Hastanemizde *A.baumannii* suşlarında çoğul antibiyotik direnci saptanırken, pan-rezistan (kolistine dirençli) suş saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: *Acinetobacter baumannii*, çoklu antibiyotik direnci, antibiyotik duyarlılığı, yoğun bakım, yatan hasta klinikleri.

Abstract

Aim: In this study, we aimed to determine the rates of antibiotic susceptibilities of *Acinetobacter baumannii* (*A.baumannii*) strains that were isolated from various clinical samples of inpatients in intensive care units and other clinical wards at Etlik Training and Research Hospital between January 2010 and December 2011.

Material and Methods: Totally 81 *A.baumannii* isolates, which is isolated from miscallenous clinical samples (urine, cathater, deep tarcheal aspirat, wound etc.) intensive care units and nonintensive care unit clinics were included. The strains of *A.baumannii* were identidied by using VITEK-2 (bioMérieux, France) automatised system. The antibiotic susceptibilities of strains out of colistin were determined by disc diffusion method, susceptibility of colistin was determined by VITEK-2 system and /or by E-test method .

Results: It was determined that all of the *Acinetobacter baumannii* strains, included in this study had multidrug resistance (namely, resistance to three or more antibiotic). The antibiotics which multidrug resistance *A. baumannii* strains were most susceptible were colistin (100%), tigecycline (14-63%) and amikacin (14-54%), respectively.

The susceptability rates were 18-36% for gentamycin, 6.4-7.6% for ceftazidime, 6.1-6.25% for piperilline-tazobactam, 3-28.5 for imipenem, 3.1-20% for meropenem, 5.7-7.6% for ampicilin-sulbactam, 3.7-10% for ciprofloxacın, and 9.3-14.2% for levofloxacın, respectively.

Conclusion: In our hospital, although all *A.baumannii* strains was shown multidrug antibiotic resistance, none of them were pan-resistant strains (resistance to colistin).

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, multidrug antibiotic resistance, antibiotic susceptibility, intensive care unit, inpatient clinics.

Giriş

Acinetobacter baumannii (*A.baumannii*) başta yoğun bakım üniteleri olmak üzere hastanelerde en sık karşılaşılan Gram negatif nozokomiyal enfeksiyon etkenlerinden biridir (1-3). *Acinetobacter baumannii* suşlarının çoklu antibiyotik direnci (üç veya daha fazla antibiyotik grubuna direnç gelişmesi) göstermesi nedeniyle tedavileri güçtür (4). *A.baumannii* , başta enzim sentezi, hedef bölge değişikliği vb.çeşitli mekanizmaları ile farklı antibiyotik gruplarına direnç geliştirebilir. Sıklıkla nozokomiyal pnömoni, ventilatörle ilişkili pnömoni, üriner sistem enfeksiyonları, cerrahi alan enfeksiyonları, bakteremi ve menenjit gibi ciddi mortalite oranı yüksek enfeksiyonlara neden olur (1-4) . Bu çalışmanın amacı Etlik ihtisas Hastanesi'nde Ocak 2010-Aralık 2011 yılları arasında yoğun bakım ünitesi ve yoğun bakım ünitesi dışındaki yataklı servislerde (dahiliye, genel cerrahi, ortopedi vb.) yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen ve nozokomiyal enfeksiyon etkeni olan *A.baumannii* suşlarının çeşitli antibiyotiklere karşı antibiyotik duyarlılık oranlarının belirlenmesiydi.

Yöntem ve Gereçler

Çalışmaya YBÜ yatan hastalardan izole edilen 31, YBÜ dışındaki kliniklerde yatan hastalardan izole edilen 50 olmak üzere toplam 81 çok ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii* suşu dahil edildi.Suşların identifikasyonu VİTEK-2 (Biomerioux,France) otomotize sistemi ile yapıldı. Suşların kolistin dışındaki antibiyotik duyarlılıkları Kirby- Ba-

uer disk difüzyon yöntemiyle, kolistin duyarlılığı ise VİTEK-2 otomatize sistemiyle veya E-test ile belirlendi.

Hastanemizde 2010 -2011 yılları arasında yoğun bakım ünitesi ve yataklı serviklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının örnek türlerine göre dağılımı Tablo-1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastanemizde 2010-2011 yılları arasında yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ve YBÜ dışındaki kliniklerde yatan hastalardan izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının örnek türlerine göre dağılımı

Örnek Türü	Yoğun Bakım Ünitesi	YBÜ dışındaki klinikler	Toplam
Derin trakeal aspirat	45	-	45
İdrar	5	1	6
Balgam		1	1
Kateter	8	-	8
Kan		1	1
Beyin omurilik sıvısı	1	-	1
Doku biyopsisi		4	4
Dekübit ülseri	2	1	3
Yara	3	8	11
Mediastenden alınan biyopsi örneği	1	-	1
Toplam	65	16	81

Bulgular

Hastanemizde *A. baumannii* suşlarının en duyarlı olduğu antibiyotikler (yoğun bakımlar ve klinikler için) sırasıyla; kolistin (%100, %100), tigesiklin (%35-%61.5) ve amikasin (%18.7-%45.6) olarak belirlendi.

Diğer antibiyotik gruplarına (beta-laktam, kinolon, aminoglikozid grubu) karşı direnç oranlarının yüksekliği dikkat çekiciydi. Seftazidim için duyarlılık oranları %0-7,

piperasilin-tazobaktam için %0-7, imipenem için %2-18, meropenem için %2-18, ampisilin-sulbaktam için %0-6, siprofloksasin için %0-5, levofloksasin için %0-15, gentamisin için %18-36 olarak belirlendi.

Yoğun bakım ünitesi ve yoğun bakım ünitesi dışındaki kliniklerde yatan hastalardan izole edilen *A. baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının yıllara göre dağılımları Tablo-2 ve Tablo- 3' de gösterildi.

Tablo 1. Yoğun bakımlardan izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının yıllara göre dağılımları

Antibiyotikler	2010 yılı		2011 yılı		Toplam	
	Duyarlı /denenen suş (%)	Duyarlı /denenen suş (%)	Duyarlı /denenen suş (%)	Duyarlı /denenen suş (%)	Sayı	(%)
Seftazidim	1/24	(4)	3 /38	(7)	4/ 62	(6.4)
Amikasin	4/27	(14)	8/37	(21)	12/64	(18.7)
Gentamisin	5/27	(18)	8/37	(21)	13/ 64	(20.3)
Siprofloksasin	0/19	(0)	2/34	(5)	2/ 53	(3.7)
Levofloksasin	0/26	(0)	6/38	(15)	6/ 64	(9.3)
İmipenem	1/27	(3)	1/38	(15)	2/65	(3)
Meropenem	1/26	(3)	1/38	(2)	2/64	(3.1)
Sefoperazon-sulbaktam	1/20	(5)	3/34	(9)	4/54	(7.4)
Piperasilin-tazobaktam	1/27	(3)	3/38	(7)	4/65	(6.1)
Ampisilin-sulbaktam	1/19	(5)	2/33	(6)	3/52	(5.7)
Kolistin	27/27	(100)	31/31	(100)	58/58	(100)
Tigesiklin	4/27	(14)	17/33	(51)	21/60	(35)

Tablo 2. Yoğun bakım dışı kliniklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılıklarının yıllara göre dağılımları.

Antibiyotikler	2010 yılı		2011 yılı		Toplam	
	Duyarlı /denenen suş*	Duyarlı /denenen suş (%)	Duyarlı /denenen suş (%)	Duyarlı /denenen suş (%)	Sayı	(%)
Seftazidim	0/1		1 /12	(8.3)	3/13	(7.6)
Amikasin	1/4		6/11	(54.5)	7/15	(45.6)
Gentamisin	1/4		4/11	(36.3)	5/15	(33.3)
Siprofloksasin	0/2		1/8	(0)	1/10	(10)
Levofloksasin	2/3		0/11	(0)	2/14	(14.2)
İmipenem	2/3		2/11	(18.1)	4/14	(28.5)
Meropenem	1/4		2/11	(18.1)	3/15	(20)
Sefoperazon-sulbaktam	1/4		1/6*		2/10	(20)
Piperasilin-tazobaktam	0/4		1/12	(8.3)	1/16	(6.2)
Ampisilin-sulbaktam	0/4		1/9*		1/13	(7.6)
Kolistin	2/2		12/12	(100)	14/14	(100)
Tigesiklin	1/2		7/11	(63.6)	8/13	(61.5)

(*) Tek basamaklı sayılar için (%) verilmedi.

Tartışma

Acinetobacter baumannii (*A. baumannii*) Türkiye'de pek çok hastanede nozokomiyal enfeksiyon etkenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Özellikle yoğun bakım nite (YBÜ) 'lerinde geç başlangıçlı ventilatörle ilişkili pnömoni, bakteriyemi, santral venöz kateter enfeksiyonları, kate-terle ilişkili üriner sistem enfeksiyonları, cerrahi alan enfeksiyonları ve nozokomiyal menenjit gibi mortalite oranı yüksek enfeksiyonlara neden olmaktadır (1,6) . Ayrıca, YBÜ'lerinde salgınlara neden olabilmektedir (1,2).

Acinetobacter baumannii'nin etken olduğu nozokomiyal enfeksiyonların mortalite oranları oldukça yüksektir. Örneğin bakteriyemide mortalite oranı %25-34 arasında, nozokomiyal pnömonide ise mortalite oranı %40-80 arasında bildirilmektedir (5,6).

Acinetobacter baumannii izolatlarında son yıllarda karbapenem grubu antibiyotiklere direnç oranlarındaki artış kaygı vericidir. *Acinetobacter baumannii* eşitli mekanizmalarla pek çok antibiyotik grubuna karşı direnç geliştirebilir. Bu nedenle tedavi seçenekleri sınırlıdır. Son yıllarda, çoklu ilaç direnci gösteren *A.baumannii* enfeksiyonlarının tedavisinde tigesiklin, kolitsin ve sulbaktam gibi antibiyotiklerin dirençli olsa bile karbapenem grubu antibiyotiklerle kombinasyonu tedavide kullanılmaktadır.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda *A.baumannii* izolatlarında çeşitli antibiyotik gruplarına karşı değişen direnç oranları bildirilmiştir (6-10).

Zer ve ark. (6) YB'den izole edilen 62 *A.baumannii* suşunda E-test yöntemiyle yaptıkları antibiyotik duyarlılık çalışmasında suşların 50'sini (%80.64) tigesikline duyarlı (MİK \leq 2 μ g/ml) , 8'ini (%12.9) orta duyarlı (MİK 4-6 μ g/ml) , 4'n (%6.45) dirençli (MİK \geq 8 μ g/ml) olarak bildirmişlerdir. *A. baumannii* suşlarında MİK50 ve MİK 90 değerleri 1 μ g/ml ve 4 μ g/ml olarak bildirilmiştir.

Kuşçu ve ark. (7) oğul antibiyotik dirençli 121 *Acinetobacter baumannii* izolatında E-test yöntemiyle izolatların 96'sını (%79) tigesikline duyarlı, 19'unu(%16) orta derecede duyarlı, altısını (%5) dirençli olarak bildirmişlerdir. İzolatların MİK50 değerleri 1.5 μ g/ml , MİK90 değerleri 4 μ g/ml olarak belirlenmiştir. Çalışmada karbapeneme dirençli suşların %74'ünün tigesikline duyarlı olduğu saptanmıştır.

etin ve ark.(8) yoğun bakım ünitesinden kan ve derin trakeal aspirat kültür örneklerinden, beyin cerrahisi kliniğinde yara örneklerinden izole edilen toplam 129 *A.baumannii* suşunda yaptıkları çalışmada antibiyotik duyarlılıklarını disk difüzyon yöntemiyle sırasıyla; tobramisine %94.6, netilmisine %86.8, imipeneme %66.7,

ampisilin-sulbaktama %58.1, amikasinine %51.2, tetrasikline %50.4, meropeneme %50.4, sefepime %38, gentamisine %36.4, piperasilin-tazobaktama %22.5, seftazidime %14.7, aztreonama %10.1 , siprofloksasine %7 olarak bildirmişlerdir. olarak bildirmişlerdir.

Balcı ve ark.(9) Konya'da yaptıkları çalışmada, büyük kısmı (%63') yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardan izole edilen 79 *A.baumannii* suşunda antibiyotik direnç oranlarını disk difüzyon yöntemiyle sırasıyla; nc kuşak sefalosporinler için %95'in üzerinde, tetrasiklin için %92, piperasilin-tazobaktam için %84, siprofloksasin için %82, ampisilin/sulbaktam için %81, trimetoprim/sulfametoksazol için %78,tobramisin için %71, amikasin için %66, meropenem için %63, imipenem için %43 olarak bildirmişlerdir.

zdem ve ark.(10) yoğun bakım nitesi ve yoğun bakım nitesi dışındaki servislerde 2007-2008 yılları arasında yaptıkları çalışmada, yoğun bakım ünitesinden izole edilen *A.baumannii* suşlarında direnç oranlarını sırasıyla; piperasilin-tazobaktama%84.7-%80.7, seftazidime %81.4-%83.5, amikasinine %71.6-%75.3, tobramisine %50-52.9, netilmisine %9.5-%20.3, imipeneme %50-54.7, meropeneme %54.7-%66.6, siprofloksasine %90.5-%92.5, sefoperazon-sulbaktama %18.1-40.6, tigesikline %0-%3.5, sulbaktam-ampisiline %75-%94.4 oranında direnç bildirmişlerdir.

Sunduğumuz çalışmada, çoklu ilaca dirençli *A. baumannii* suşlarına karşı en etkili antibiyotikler (yoğun bakımlar ve klinikler için) sırasıyla; kolistin (%100, %100), tigesiklin (%35-%61.5) ve amikasin (%18.7-%45.6) olarak belirlendi. Diğer antibiyotik gruplarına (beta-laktam, kinolon, aminoglikozid grubu) karşı direnç oranlarının yüksekliliği dikkat çekiciydi.

Gentamisin için duyarlılık oranı; %20.3-33.3, seftazidim için %6.4-7.6, piperasilin-tazobaktam için %6.1-6.2, imipenem için %3-28.5, meropenem için %3.1-20, ampisilin-sulbaktam için %5.7-7.6, siprofloksasin için %3.7-10, levofloksasin için %9.3-14.2, olarak belirlendi.

Hastanemizde nozokomiyal enfeksiyon etkenleri içerisinde önemli bir yer tutan *A. baumannii* suşlarında çoğul antibiyotik direnci ve yıllar içerisinde direnç oranında artış saptanırken, pan-rezistan (kolistine dirençli) suşlar saptanmadı.

Sonuç olarak, çok ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii* suşlarının yoğun bakım üniteleri ve servisler arasında yayılımının sınırlandırılması için antibiyotik duyarlılık sürveyansı, akılcı antibiyotik kullanımı ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin (el yıkama, standart önlemler ve izolasyon önlemleri) titizlikle uygulanması gereklidir.

Kaynaklar

1. Karabay O, Yahyaoğlu M, Ögütlü A, Sandıkçi Ö, Tuna N, Ceylan S. Yoğun Bakım Hastalarında Gelişen *Acinetobacter baumannii* Enfeksiyonunda Mortaliteyi Etkileyen Faktörler. *Mikrobiyol Bul* 2012; 46(2): 335-337.
2. Balcı M, Bitirgen M, Kandemir B, Türk Arıbaş E, Erayman İ. Nozokomiyal *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonları nda imipenem direnci ile ilişkili risk faktörleri. *Nobel Med* 2012; 8(3): 24-31.
3. Cesur S, Altın N, Yapar Toros , Kalan M, Ayvalık F, Koldaş K, Şencan İ. Beyin Cerrahisi Sonrası Çok İlaça Dirençli *Acinetobacter baumannii*'ye Bağlı Nozokomiyal Menenjit Gelişen Olguda İntratekal Netilmisin Tedavisi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2011; 41(4):168-171.
4. Evren E, Gocmen JS, Demirbilek M, Alışkan HE. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii* suşlarının imipenem, meropenem, kolistin, amikasin ve fosfomisin duyarlılıkları. *Gazi Medical Journal* 2013; 24 (1): 1-4.
5. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenez- Jimenez FJ, et al. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1111-8.
6. Zer Y, Akın FEÖ, Namıduru M. *Acinetobacter baumannii* suşlarında tigesiklin etkinliğinin araştırılması. *İnfeksiyon Derg* 2007;21(4):193-6.
7. Kuşcu F, D. Ozturk B, Tutuncu EE,Uslu M, Gurbuz Y, Gulen G, Şencan İ. Çoğul antibiyotik direncli *Acinetobacter baumannii* izolatlarında tigesiklin duyarlılık oranlarının E-test yöntemiyle araştırılması. *Klimik Dergisi* 2009; 22(2): 48-51.
8. Çetin ES, Kaya S, Tetik T, Arıdoğan BC. Klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının örneklere göre dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2006;20(4):202-205.
9. Balcı M, Bitirgen M, Kandemir B, Türkarıbaş E, Erayman İ. Nozokomiyal *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılığı. *ANKEM Derg* 2010;24(1):28-33.
10. Ozdem B, Gurelik FC, Celikbilek N, Balıkcı N, Acıkgöz ZB. Çeşitli Klinik Örneklerden 2007-2010 Yıllarında İzole Edilen *Acinetobacter türlerinin* antibiyotik direnç profilleri. *Mikrobiyol Bul* 2011; 45 (3): 526-534.

Sorumlu Yazar: Doç. Dr. Salih Cesur,
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,
Ankara-TÜRKİYE
Tel: 0 (312) 595 30 00
E-mail: scesur89@yahoo.com

Üreteroskopi Öncesi Rutin Üreter Orifis Dilatasyonu Gerekli midir?

Is Dilatation of The Ureteral Orifice Necessary Before Ureteroscopy

Zafer KOZACIOĞLU, Tansu DEĞİRMENCİ, Bülent GÜNLÜSOY, Burak ARSLAN, İ.Halil BOZKURT,

Tarık YONGUÇ

Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İzmir-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 31.07.2013

Kabul Tarihi:29.08.2013

Özet

Amaç: Üreteroskopi ve pnömotik litotripsi vakalarımızda rutin üreter orifis dilatasyonunun gerekliliğini incelemek.

Yöntem ve Gereçler: Kasım 2006 ile Ocak 2010 yılları arasında kliniğimizde, yaşları 17 ile 72 yıl arasında değişen(ortalama 40,2 yıl) ardışık 216 hastaya(122 erkek, 94 bayan) üreteroskopi ve pnömotik litotripsi uygulandı. Birinci grup hastaya (Gr 1, n: 104) işlem öncesinde üreteral dilatasyon uygulandı. İkinci grup hastaya ise (Gr 2, n:112) işlem öncesinde üreteral dilatasyon uygulanmadı. İşlem genel veya rejyonel anestezi altında, 8 Fr semirijit üreteroskop kullanılarak yapılmıştır. Gr 1 için dilatasyon işlemi zeytin uçlu dilatatörler ile yapılmıştır. Hastaların taşsızlık (başarı) oranları, komplikasyon oranları, ameliyat süreleri, hastanede kalış süreleri incelenmiştir.

Bulgular: Her iki grup için genel başarı oranı sırasıyla %93,3 ve %92,9'dur. Başarı, komplikasyon oranları ve hastanede kalış süreleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ortalama operasyon süresi Gr 1 için 39,1 ±12,9 (18-70) dakika, Gr 2 için 29,8 ±10,1 (18-55) dakika olarak kaydedilmiş olup fark istatistiksel olarak anlamlıdır(p=0,02)(Tablo 2).

Sonuç: Üreter orifis dilatasyonu, tecrübeli ellerde sadece zaman kaybına yol açmakta, hastaya ek bir getirisi olmadığı gibi herhangi bir olumsuz duruma da yol açmamaktadır. URS işlemi esnasında rutin orifis dilatasyonunun gerekli olmadığı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Üreterorenoskopi, pnömotik litotripsi, üreter orifis dilatasyonu.

Abstract

Aim: To study the necessity of routine ureteral orifice dilatation prior to ureteric access during ureteroscopic pneumatic lithotripsy(URS-PL).

Materials and Methods: We performed ureteroscopy and pneumatic lithotripsy on 216 consecutive patients (122 male, 94 female) between November 2006 and January 2010, with an age range of 17-72 years(40,2). Ureteral orifice dilatation was performed on the first group of patients(Gr 1, n:104) and not performed on the second group of patients (Gr2, n:112). The procedure was performed under general or spinal anesthesia with 8 Fr semirigid ureteroscopes. Olive tip bougie dilators were used for dilatation. Stone-free rates, complication rates, operation times and days of hospitalization were noted.

Results: The overall success rates for Gr1 and Gr 2 were %93,3 ve %92,9, respectively. There was no statistically

significant difference between the groups in terms of success rates, complication rates and days of hospitalization. Mean operation times for the groups were 39,1±12,9 (18-70) and 29,8±10,1 (18-55) minutes, respectively, and was statistically significant (p=0,02)(Table 2).

Conclusion: Dilatation of the orifice does not bring any advantage on experienced hands or faces the patients with any significant risk of complications. It only causes a loss of time during the operation and is not encouraged.

Keywords: ureteroreoscopy, pneumatic lithotripsy, ureter orifice dilatation

Giriş

Son yıllarda yaşanan endürolojik malzeme ve teknolojilerdeki gelişmeler üreteroskoplara da yansımış; fiberoptik görüntüleme artan kalite, aletlerin artan elastikiyet özellikleri ve alet çaplarındaki küçülme ile taş kırma kabiliyetlerinde ciddi avantajlar sağlanmış; balon dilatasyon ve değişik basketler, stentler ve tellerin kullanıma girmesi de bunlara eklenince üreteroskopik teşhis ve tedavi yöntemleri oldukça ilerlemiştir(1). Kalibresi 7 Fr'den daha ince üreteroskopların geliştirilmesi üreteral orifisten girişin minimal travma ile yapılabilmesine olanak sağlamıştır(2, 3). Halen bazı ürologlar üreteroskopik müdahaleler öncesi rutin orifis dilatasyonunu tercih ederken(4, 5) diğerleri dilatasyon gereksinimi duymadan direkt olarak ilerlemeyi tercih etmektedirler(6, 7).

Pnömotik litotripsi (PL), özellikle orta ve alt üreter taşlarının endoskopik fragmentasyonunda etkili bir tedavi yöntemi olup çoğu kez tek seansta etkili, güvenli ve ucuz bir şekilde hastanın taşlarını tamamen temizleme fırsatı vermektedir. Bu çalışmamızda kliniğimizde yapılmış üreteroskopi ve pnömotik litotripsi(URS-PL) vakalarımızda rutin orifis dilatasyonu yapılan ve yapılmayan hastalarımızın sonuçlarını retrospektif olarak karşılaştırarak rutin üreter orifis dilatasyonunun gerekliliğini inceledik.

Yöntem ve Gereçler

Kasım 2006 ile Ocak 2010 yılları arasında kliniğimizde, yaşları 17 ile 72 yıl arasında değişen(ortalama 40,2 yıl) ardışık 216 hastaya(122 erkek, 94 bayan) URS-PL uygulandı. Birinci grup hastaya (Gr 1, n: 104) işlem öncesinde üreteral orifis dilatasyonu uygulandı. İkinci grup hastaya ise (Gr 2, n:112) işlem öncesinde üreteral orifis dilatasyonu uygulanmadı. Hastaların tamamına işlem öncesi bilgilendirilmiş onam formu imzalatılmıştır. Hastalardan 138(%64) tanesine daha önce taşa yönelik herhangi bir müdahale yapılmamış iken, 78(%36) hastaya başarısız taş kırma (Extracorporeal shock wave lithotripsy, ESWL) işlemi uygulanmış idi. Teşhis için direkt grafiler, ultrasonografi, intravenöz ürografi (İVÜ) veya kontrastsız bilgisayarlı tomografi kullanıldı. Taşların lokalizasyonları ve boyutları Tablo 1 de özetlenmiştir. Ortalama taş boyutu

9,8 mm'dir(4-22mm). URS-PL, genel veya rejyonel anestezi altında, 8 Fr semirijit üreteroskop ile (Wolf, Almanya) yapılmış, taş kırma işlemi için pnömotik litotriptör (El-med, Türkiye) kullanılmıştır. Gr 1 hastalarda dilatasyon işlemi zeytin uçlu dilatatörler ile yapılmıştır. Spontan olarak düşeceğinden şüphe edilen fragmanlar basket kateter veya forseps yardımı ile alınmıştır. Hastaların taşsızlık (başarı) oranları, komplikasyon oranları, ameliyat süreleri, hastanede kalış süreleri incelenmiştir.

Tablo 1. Üreter taşlarının boyutları ve lokalizasyonları

Taş lokalizasyonu	≤5 mm	6-10mm	>10mm	Toplam
Üst üreter	2	9	3	14
Orta üreter	5	27	12	44
Alt üreter	27	91	40	158
Toplam	34	127	55	216

Takiplerde; ameliyat sonrası ilk 24 saatte ve 6 hafta sonra direkt grafi, ve yine 6.haftada ultrasonografi uygulanmıştır. Anormal bulgu yok ise İVÜ istenmemiştir. Hastada taşsızlık, ilk ameliyat sonrası 6.haftada çekilen direkt grafilerde taş olmaması ile tarif edilmiştir. URS-PL sonrası 2-3 mm arası rezidüel taşlar başarı olarak kaydedilmiştir. Fakat, 6 hafta sonunda bu taşların düşürülme suretiyle temizlenmemiş olmamaları halinde hasta kaydı başarısızlık olarak değiştirilmiştir. Dört mm'nin üzerinde rezidüel fragman olan ve dilatasyon gelişen hastalar ikinci bir URS-PL seansına alınmış veya ESWL'ye gönderilmiştir.

Gruplar arası istatistiksel değerlendirmelerde ki kare ve t testi ile yapılp p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel analizlerde SPSS, 14,0(SPSS, Inc., Chicago, IL., USA) programı kullanılmıştır.

Bulgular

Her iki grup için genel başarı oranı sırasıyla %93,3 ve %92,9'dur. Başarı, komplikasyon oranları ve hastanede kalış süreleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ortalama operasyon süresi Gr 1 için 39,1 ±12,9 (18-70) dakika, Gr 2 için 29,8 ±10,1 (18-55) dakika olarak kaydedilmiş olup fark istatistiksel olarak anlamlıdır(p=0,02) (Tablo 2). Taşların lokalizasyonları-

na göre tek endoskopik müdahale sonrası taşsızlık oranları Gr 1 hastalarda üst, orta ve alt üreter taşları için; sırasıyla %50, %83,3, ve %97,4; Gr 2 hastalarda yine sırasıyla %66,7, %86,9 ve %96,2 olarak bulunmuştur. Taş boyutu ≤ 10 mm ve >10 mm olan taşlar için başarı oranları sırasıyla (130/137)%94,9 ve (71/79)%89,8 olarak bulunmuştur. Komplikasyonların dağılımı açısından her 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,677$) (Tablo 3).

Tablo 2. Gruplar arası değerlendirmeler.

	Grup 1	Grup 2	P
Başarı oranı (%)	97/104(93,3%)	104/112 (92,9%)	0,905*
Komplikasyon oranı (%)	16/104(%15,4)	15/112(%13,4)	0,677*
Hastanede kalış süresi (gün)	1,9 ± 1,1 (1-6)	2,0 ± 1,2 (1-5)	0,76**
Operasyon süresi (dakika)	39,1 ± 12,9 (18-70)	29,8 ± 10,1 (18-55)	0,02**

* Ki-kare testi ** t testi

Tablo 3. Her iki gruba ait komplikasyonların dökümü

	Grup 1	Grup 2	Toplam
Postoperatif ateş	3	4	7(%3)
Üriner Enfeksiyon	4	5	9(%4)
Küçük mukozal laserasyon	9	6	15(%7)
Migrasyon	3	3	6(%3)
Perforasyon	1	1	2(%1)
Üreter darlığı	1	1	2(%1)
Toplam vaka sayısı	104	112	216

Tartışma

Üreter taşlarının tedavisinde URS-PL güvenli, etkili ve ucuz bir yöntemdir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda üreter alt 1/3'ündeki taşlarda URS-PL'nin ESWL'ye oranla daha düşük taşsızlık oranları ve tekrar tedaviyi de gerektiren tüm maliyetlere bakıldığında daha düşük maliyetli olduğu ve bu lokalizasyondaki taşlar için en iyi tedavi yönteminin URS-PL olduğu önerilmektedir (8-13).

Üreter orifisine girişlerde dilatasyon gerekliliği halen tartışmalı bir konudur. Bazı yazarlar her URS öncesinde ve semirijit üreteroskoplar ile yapılan girişimlerde rutin dilatasyon önermemektedirler(1, 14). Bazı çalışmalarda fleksible üreteroskop ile %48 ve 65 oranlarında dilatasyon gereksinimi olmadan başarılı bir şekilde orifisten ilerlenebildiği rapor edilse de başka çalışmalarda düşük irrigasyon suyu akım hızı ve aletin fleksibilitesine bağlı olarak dilatasyon gerektiği şeklinde sonuçlar vardır(15-17). Orifis dilatasyonu metotları arasında kılavuz tel yardımı ile yapılanlar, ardışık manevralarla dilatatörler yardımı ile yapılanlar ve balon yöntemleri sayılabilir. Kliniğimizde, orifis

dilatasyonu gereken hallerde, bu işlem mesaneye yerleştirilmiş nefroskop içerisinden geçirilen ve büyüyen ebatlarda kullanılan zeytin uçlu buji dilatatörler vasıtası ile yapılmaktadır.

Endoskopik üreter taşı operasyonları ile ilgili değişik metotlar ile yapılmış çalışmaların sonuçları yayınlandıkça bu operasyona ilgi artmıştır(1,13-15). Örnek olarak; elektrohidrolik litotripsi(EHL) taş kırmada halen kullanılabilen bir yöntemdir. EHL'nin mükemmel taş kırma kabiliyeti olsa da birçok yazar üreter perforasyonları da dahil öngörülmemiş üreter yaralanmalarının fazlalığı nedeniyle EHL'den uzaklaşmıştır(16, 17). Daha yeni ve nispeten daha ince elektrohidrolik problemlerin kullanıma girmesiyle dahi EHL popülerite kazanamamıştır(18). Başka bir yöntem olan ultrasonografik litotripsi kliniğimizde geçmiş yıllarda kullanılmış fakat halen URS-PL'nin gerisinde kalmıştır. Son yıllarda artan bir hızla lazer teknolojileri gelişmektedir. Özellikle pulsed Nd:YAG lazer ve Holmium:YAG lazer teknolojileri gelecek vaat etmektedir(19-22). Çalışmamızdaki seride kullanılan semirijit üreteroskop aleti içerisinden PL ve lazer probu rahatlıkla geçirilebilmektedir. Lazer probunun yumuşak olması özelliğiyle avantajı; fleksible aletlerin içerisinden de uygulanabilir oluşudur. Her iki donanım için de orifisten girilme zorunluluğu vardır ve orifis dilatasyonu söz konusu olabilir. Çalışmamızın yapıldığı dönemde kliniğimizde kullanılabilir bir lazer sistemi bulunmadığından çalışmamızda sadece URS-PL vakaları yer almaktadır.

Çalışmamız esnasında, tüm modaliteler ile kolayca kırılan kalsiyum oksalat dehidrat ve ürik asit taşları yanında, diğer bazı yöntemler ile zor kırılan kalsiyum monohidrat, sistin ve bazı ürik asit taşları gibi nispeten sert taşların da PL ile rahatça kırılabilirdiği izlenmiştir. Alt üreterde bulunan taşların üst kademelere göre çok daha iyi bir başarı oranına sahip olduğu (Gr 1 için %98,4, Gr 2 için %97,8), büyük taşların dahi URS-PL ile kolayca ve kısa sürede kırılabilirdiği tecrübe edilmiştir. PL'nin dezavantajı olarak sadece rijit veya semirijit üreterokoplar ile kullanılabilir olmasıdır. Bunun yanında lazer problemlerinin kıvrılabilir olmaları, fleksible aletler içerisinden çalışabilme rahatlığı sağlayabilmektedir. Tüm URS işlemlerinde ortak bir risk; prob üreteroskopun dışında iken yapılacak ileri doğru manipülasyonlarda oluşabilecek üreter yaralanmalarıdır. PL'nin probunun, lazer probuna göre, daha sert ve güçlü olması nedeniyle bu risk PL için lazer yöntemine göre biraz daha fazla olabilir fakat artan cerrahi tecrübe ve dikkatli manipülasyon ile bu risk aşılabilmektedir.

URS-PL başarısızlığının temel nedenleri arasında üreteral ödem veya daralma, dar orifisten giriş ve ilerleme güçlüğü, özellikle median lob varlığında selim prostat hiperplazisi

ve mukozal lezyonlara bağlı görüntü kalitesinde bozulma ve mekanik arızalar sayılabilir. URS açısından tüm teknolojik gelişmelere rağmen halen kliniğimizde üst üreter taşlarına yaklaşımda birinci tercihimiz ESWL'dir. ESWL'nin başarısız olduğu durumlarda kliniğimizde üst üreter taşlarına URS-PL başarıyla uygulanmaktadır. Çalışmamızda bahsi geçen komplikasyonların çoğu minör komplikasyonlardır. Bunların da yaklaşık %40'ı (16/41) postoperatif ateş ve üriner enfeksiyonlardır ve gerekli antibiyotik tedavisi ile kolayca tedavi edilmişlerdir. Taş migrasyonu tüm vakalarımızın yaklaşık %3'ünde gelişmiştir. Bunu engellemek için su akım hızının iyi ayarlanması ve gereken hallerde basket kateter veya benzeri aletler ile manipülasyon yapılmalıdır. Üreter darlığı akla gelebilecek uzun dönem komplikasyonlarından ve serimizde her iki grupta da birer adet olmak üzere %1 oranında gerçekleşmiştir. Orifis dilatasyonu yapılması veya yapılmamasının bu durumu etkilemesi ile ilgili bir bulguya ulaşamamıştır. Üreter perforasyonu da serimizde %1 oranında görülmüştür. Bu durum double J stent veya perkütan nefrostomi kateteri takılması ve gerekli tıbbi müdahale ile kolaylıkla tedavi edilebilmektedir. URS konusundaki tecrübe ve birikim arttıkça, ciddi denebilecek komplikasyonların azaldığı görülmüştür. Başka bir deyişle önemli denebilecek komplikasyonlarımız genellikle daha önceki vakalarımızda oluşmuşlardır. Kliniğimizin eğitim kliniği olduğu da düşünülürse bu bulguların kabul edilebilir sınırların içerisinde olduğu görülecektir. Çalışmamızda Gr 1 ve Gr 2 arasında tek anlamlı fark operasyon sürelerinde kaydedilmiştir. Bu da bizi; üreter orifis dilatasyonunun tecrübeli ellerde sadece zaman kaybına yol açtığı, hastaya ek bir getirisi olmadığı gibi, herhangi bir olumsuz duruma da yol açmadığı kanısına varırmıştır. Orifisten giriş esnasında gerekli hallerde kateter yardımıyla yapılacak manipülasyonun yeterli olacağı, hastalara rutin orifis dilatasyonunun gerekli olmadığı kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. Harmon WJ, Sershon PD, Blute ML, et al. Ureteroscopy: Current practice and long term complications. J Urol. 1997;157:28-32.
2. Zheng W and Denstedt JD. Intracorporeal lithotripsy. Urol Clin North Am. 2000;27(2):301-13.
3. Nagvii SA, Khaliq M, Zafar MN, Rizvi SA. Treatment of ureteric stones. Comparison of laser and pneumatic lithotripsy. Br J Urol. 1994;74:694-8.
4. Francesca F, Scattoni V, Nava L, Pompa P, Grasso M, Rigatti P. Failures and complications of transurethral ureteroscopy in 297 cases: Conventional rigid instruments vs. small caliber semirigid ureteroscope. Eur Urol. 1995;28:112-5.
5. Minowada S, Higashihara E, Kameyama S, Oshi M, Homma Y, Aso Y. Advantage of a smaller caliber fiberoptic and learning curve on transurethral lithotripsy. J Urol. 1992;147(5):1243-4.
6. Grasso M, Bagley D.: A 7.5/8.2 F actively deflectable, flexible ureteroscope: a new device for both diagnostic and therapeutic upper urinary tract endoscopy. Urology 1994;43(4):435-41.
7. Pang KK, Fuchs GJ.: Ureteral stents and flexible ureterorenoscopy. J Endourol. 1993;7(2):145-9.
8. Netto NR, Claro JA, Esteves SC, Andrade EF. Ureteroscopic stone removal of distal ureter: Why change? J Urol. 1997;157(6):2081-3.
9. Chen YT, Chen J, Wong WY, Yang SS, Hsieh CH, Wang CC. Is ureteral stenting necessary after uncomplicated ureteroscopic lithotripsy? J. Urol. 2002 ;167:1977-80.
10. Rane A, Cahill D, Larner T, Saleemi A, Tiptaft R. To stent or not to stent? J Endourol. 2000;14:479-81.
11. Hosking DH, Mc Colm SE, Smith WE. Is stenting following ureteroscopy for removal of distal ureteral calculi necessary? J Urol. 1999;161(1):48-50.
12. Segura JW: Editorial: Ureteroscopy- current and future practice. J Urol. 1999;161(1):51.
13. Denstedt JD, Clayman RV. Electrohydraulic lithotripsy of renal and ureteral calculi. J Urol.1990;143(1):13-7.
14. Elashry OM, Di Meglio RB, Nakedo SY, McDougall EM, Clayman RV. Intracorporeal electrohydraulic lithotripsy of ureteral and renal calculi using small caliber(1.9 F) electrohydraulic lithotripsy probes. J. Urol. 1996;156(5):1581-5.
15. Yang SS, Hong JS. Electrohydraulic lithotripsy of upper ureteral calculi with semirigid ureteroscope. J Endourol. 1996;10(1):27-30.
16. Grocela JA, Dretler SP. Intracorporeal lithotripsy. Urol Clin North Am.1997;24(1):13-23.
17. Hofbauer J, Hobarth K, Marberger M. Electrohydraulic versus pneumatic disintegration in the treatment of ureteral stones: a randomized, prospective trial. J Urol. 1995;153:623-5.
18. Scarpa RM, De Lisa A, Porru D, Usai E. Holmium:YAG laser ureterolithotripsy Eur Urol. 1999;35(3):233-8.
19. Hofmann R, Hantung IR. Use of pulsed Nd: YAG laser in the ureter. Urol Clin North Am. 1988;15:363.
20. Naqvii SA, Khaliq M, Zafar MN, Rizvi SA. Treatment of ureteric stones. Comparison of laser and pneumatic lithotripsy. Br J Urol 1994;74:694-8.
21. Dretler SP: An evaluation of ureteral laser lithotripsy: 225 consecutive patients. J Urol. 1990;143(2):267-72.
22. Puppo P, Ricciotti G, Buzzo W, Introini C. Primary endoscopic treatment of ureteric calculi. Eur Urol. 1999;36:48-52.

Sorumlu Yazar: Zafer KOZACIOĞLU

Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İzmir

Tel: 0 532 2719491

E-posta: drzafko@hotmail.com

Manyetik Rezonans Görüntülemenin Meme Kanserini Saptamadaki Yeri

Magnetic Resonance Imaging in the Detection of Breast Cancer

Esin ÖLÇÜCÜOĞLU, Işıl TUNÇBİLEK, Pelin Seher ÖZTEKİN, Neşe ASAL, Ömer YILMAZ, Aynur TURAN
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara -TÜRKİYE
Geliş Tarihi: 16.12.2012 Kabul Tarihi:29.08.2013

Özet

Amaç: Çalışmamızın amacı meme Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) incelemesinin tanısal değerini mamografi (MG) ve ultrasonografi (US) ile karşılaştırarak, bulguları biyopsi sonuçları ile korele ederek meme kanserini saptamadaki değerini vurgulamaktır.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmaya meme MRG incelemesi yaptıran 320 olgu dahil edildi. Olgulara meme MRG öncesi sırasıyla MG ve US tetkikleri yapıldı. Tüm tetkiklerin arasındaki süre 2 ayı geçmeyecek şekilde planlandı ve değerlendirme iki radyolog tarafından yapıldı. İncelemelerin değerlendirilmesi BI-RADS sınıflamasına göre yapıldı. MRG incelemesi sonucunda BI-RADS 4 ve 5 tanısı konan olgulara biyopsi önerildi. Takip önerilen BI-RADS 3 tanısı alan olgulardan da fizik muayene bulguları nedeniyle biyopsi yapılanlar oldu. Biyopsi sonuçları ile MG, US ve MRG bulguları karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda BI-RADS 4 ve 5 grubunda biyopsi önerilen 63 olgudan 36'sına meme kanseri (32 invaziv duktal karsinom, 2 invaziv lobüler karsinom, 1 lenfoma, 1 anjiosarkom) teşhisi kondu. BI-RADS 4 grubunda olguların %16'sına, BI-RADS 5 grubunda olguların %94'üne meme kanseri tanısı kondu. BI-RADS 1 grubunda olup aksiller lenfadenopatisi olan bir olguda MRG incelemesi ile meme kanseri tanısı konamadı. Çalışmamızda yalancı pozitif olguların büyük çoğunluğunu fibrokistik olgular oluşturmaktaydı.

Sonuç: Meme lezyonlarının değerlendirilmesinde MRG duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri, negatif öngörü değeri ve doğruluk olarak en yüksek oranlara sahip olup; MG ve MRG kombinasyonu, memenin değerlendirilmesinde en iyi non-invaziv inceleme yöntemleri olarak saptandı.

Anahtar Kelimeler: Meme Kanseri, Manyetik Rezonans Görüntüleme, Mamografi, Ultrasonografi,

Abstract

Aim: The aim of our study is to state and emphasize breast Magnetic Resonance Imaging (MRI) examination's diagnostic value by comparing it with mammography (MG), ultrasonography (US) and by correlating these findings with the results of biopsies done.

Material and Methods: 320 patients were included in the study who had breast MRI examination. MG and US were performed before MRI examinations. All tests which are in fact planned no later than two months in between and evaluation were performed by two radiologists. BI-RADS classification was used for evaluation. We recommended

biopsy for MRI cases evaluated as BI-RADS 4 and 5. We recommended follow-up for cases evaluated as BI-RADS 3, some of which went biopsy because of physical examination findings. We compared biopsy results with MG, US, and MRI evaluations.

Results: In our 36 out of 63 cases from BI-RADS 4 and 5 group (recommended biopsy) were diagnosed as breast cancer. (32 invasive ductal carcinomas, 2 invasive lobular carcinoma, 1 lymphoma, 1 angiosarcoma) 16% of patients from BI-RADS 4 evaluation group, 94% of patients from BI-RADS 5 evaluation group were diagnosed as breast cancer. For one patient with axillary lymphadenopathy, MRI examination was evaluated as BI-RADS 1 and MRI was not diagnostic. In our study majority of false-positive cases were from fibrocystic cases.

Conclusion: MRI has the highest sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy rates in evaluation of breast lesions, while the combination of MG and MRI was found to be the best non-invasive examination method.

Keywords: Breast Cancer, Magnetic Resonance Imaging, Mammography, Ultrasound,

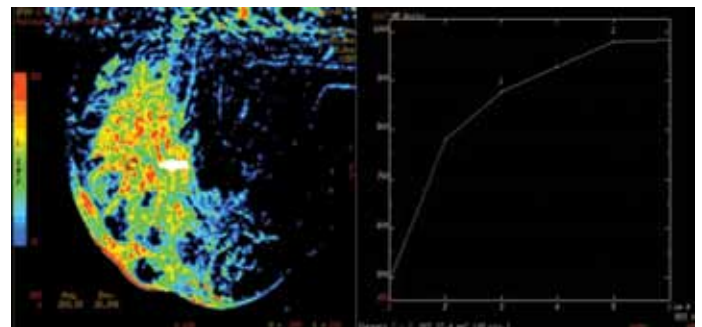
Giriş

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen malignitedir ve kansere bağlı ölümler arasında akciğer kanserinden sonra ikinci sırada gelmektedir. Meme kanserinin erken ve doğru tanı almasıyla birlikte morbidite ve mortalite oranlarında önemli düşüşler sağlanmıştır.1 Bu alanda altın standart MG olmasına ve en önemli destek olan US'nin katkılarına karşın meme kanseri tanısında henüz istenilen duyarlılık ve özgüllük değerlerine ulaşamamıştır. Bu gereksinim yeni arayışlara yol açmış ve manyetik rezonans görüntüleme MRG meme incelemelerinde giderek artan sıklıkta kullanılan bir radyolojik görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. Bu çalışmada amacımız, meme MRG incelemesinin tanısallık değerini MG, US ile karşılaştırmak ve elde edilen sonuçları biyopsi sonuçları ile korele ederek, MRG'nin meme kanserini saptamadaki değerini vurgulamaktır.

Yöntem ve Gereçler

Çalışmamıza radyoloji kliniğimize, MG ve/veya US incelemeleri sonucunda malign/benign ayrımı yapılamayan, çözüme ulaşmak ve tarama yaptırmak amacı ile meme MRG incelemesi için gelen 320 kadın olgu dahil edildi. Tüm olguların MRG ve öncesinde yapılan US ve MG tetkikleri arasındaki süre 2 ayı geçmeyecek şekilde planlandı. Meme MRG değerlendirilmesi, iki uzman radyolog tarafından birlikte yapıldı. Dijital MG ile mediolateral oblik ve kranio-kaudal standart iki projeksiyonda görüntü alındı. Gerekli durumlarda spot magnifikasyon, kompresyon veya ek projeksiyonlar elde edildi. US işlemi, 8-14 MHz transdüserler kullanılarak yüksek frekans ve yüksek rezolüsyon tekniği ile yapıldı. US ve dijital MG tetkiklerinin değerlendirilmesinde American College of Radiology (ACR) tarafından belirlenen Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) sınıflaması kullanıldı. Meme MRG in-

celemeleri 1.5 Tesla MRG cihazı (Signa, General Electric Healthcare) ve 4 kanallı, kompresyon uygulamayan bilateral meme koili kullanılarak, pron pozisyonda gerçekleştirildi. MRG çekimleri, mümkün olan olgularda siklusun 2. haftasında yapıldı. İntravenöz (IV) yoldan 0.1 mmol/kg gadolinyum verilmesinin ardından postkontrast T1 ağırlıklı görüntüler (AG) elde edildi. Dinamik serilerde, sekanslar arasındaki süre 60-78 sn arasında tutularak, aksiyal ve sagittal planda inceleme yapıldı. İnceleme süresi yaklaşık 40-50 dk olup olgunun hazırlanması, damar içi kateter yerleştirilmesi, pozisyon verilmesi gibi durumlar bu süreye dahil edildi. Diagnostik konsolda, dinamik inceleme ve sonrasında subtrakte (çıkarmalı) görüntüler elde edildi. Maximum intensity projection (MIP) ve multi planar reformasyon (MPR) gibi postprocessing işlemler değerlendirme de kullanıldı. Dinamik incelemede region of interest (ROI) en hızlı ve yoğun kontrastlanan alana konularak sinyal/intensite eğrileri bulundu. Morfolojik değerlendirme postkontrast 1. ve 2. seride maksimum kontrastlanma anında yapıldı (Resim 1,2).



Resim 1-2: Dinamik incelemede en çok kontrast tutulumu gösteren düzeyden yapılan kinetik inceleme sonucunda Tip I kinetik eğri.

Tüm meme MRG incelemelerinin değerlendirilmesi BI-RADS sınıflamasına göre yapıldı. İnternal kontrastlanmayan hipointens septalar içeren tipik fibroadenomlar, kontrastlanmayan fibroadenomlar, yağ içerikli lezyonlar, kistler, skarlar, implantlar BI-RADS 2; spikülasyon veya mikrobülasyon gibi morfolojik olarak malignite özellikleri göstermeyen, MG'de şüpheli ve MRG incelemesinde hafif veya orta derecede progresif veya plato tarzında kontrastlanma gösteren lezyonlar, MRG'de kontrastlanmayıp MG'deki mikrokalsifikasyonlar ile ilişkili lezyonlar ve MG ile korelasyon olmadan MRG'de insidental olarak saptanan ve progresif kontrastlanma gösteren, unilateral-bilateral asimetric noktasal-rejyonel kontrastlanma alanları, multipl unilateral-bilateral dağınık, düzgün konturlu kitleler ve yamalı parankim veya fibrokistik değişiklik ile uyumlu olabilecek kitlesel olmayan kontrastlanmalar BI-RADS 3 kabul edildi. Düzensiz-spiküle şekil ve kenar yapısı gösteren kitleler, periferik-sentripedal artan heterojen kontrastlanma, duktal-segmental ve yoğun rejyonel kontrastlanma, hızlı kontrastlanıp hızlı washout gösteren malignite yönünden şüpheli lezyonlar BI-RADS 4 veya 5 kabul edilerek biyopsi önerildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma olarak kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. BI-RADS skorlarına göre olguların benign ve malign olarak sınıflanmasında biyopsiye göre MG, US ve MRG'nin uyumlu sonuçlar verip vermediği ve MG, US ve MRG sonuçlarının birbirleriyle uyumlu sonuçlar verip vermediği McNemar testi ile incelendi. Biyopsiye göre MG, US ve MRG'nin tanınal performansını belirlemek amacıyla duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri (PÖD) ve negatif öngörü değeri(NÖD) ve tanınal doğruluk oranları hesaplandı. Biyopsiye göre MG, US ve MRG sonuçlarının tanınal performanslarının birlikte değerlendirilmesinde çoklu lojistik regresyon analizinden yararlandı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 320 kadın olgunun yaşı, geliş endikasyonu, refere edildikleri merkez, meme kanseri yönünden risk faktörleri ve menopoz bilgileri elde edildi. Olguların meme MRG öncesi yapılan MG ve US'nin BI-RADS kategorileri kaydedildi. MRG incelemelerinin BI-RADS sınıflamasına göre sonucu ve zemin kontrastlanması kaydedildi.

BI-RADS 1, 2, 3, 4 ve 5 kategorilerinde biyopsi önerilen olguların sonuçları TABLO 1'de verilmiştir. BI-RADS 4 ve 5 grubunda biyopsi önerilen 63 olgu bildirildi. Biyopsi sonucunda benign histopatoloji çıkan olgularımız yalnızca pozitif grubumuzu oluşturdu. Çalışmamıza katılan ve meme MRG istemiyle kliniğimize gelen olguların MG, US ve MRG incelemeleri BI-RADS kullanılarak raporlandığında BI-RADS 1, 2 ve 3 kategorileri negatif inceleme, BI-RADS 4 ve 5 kategorileri pozitif inceleme kabul edilerek istatistiksel analiz yapıldı (TABLO 2). BI-RADS 6 kategori pozitif değer kabul edilmeyip istatistiksel analiz dışında bırakıldı. Biyopsi sonuçları ile karşılaştırıldığında MG, US ve MRG'nin tanınal performans düzeyleri, TABLO 3'da verildi. Biyopsi sonuçları ile karşılaştırıldığında MG, US ve MRG sonuçları birlikte değerlendirildiğinde ikili ve üçlü yapılan kombinasyonların tanınal performans düzeyleri, TABLO 4'de verildi.

Tablo 1: BI-RADS 1, 2, 3, 4 ve 5 kategorilerinde biyopsi önerilen olguların sonuçları

Biyopsi Önerilen Tüm Hastaların Sonuçları (BI-RADS 1, 2, 3, 4, 5)	N:77
İnvaziv Duktal Karsinom	33
İnvaziv Lobüler Karsinom	2
Lenfoma	1
Anjiosarkom	1
Fibrokistik Hastalık(FKH)	13
Fibroadenom(FA)	8
Granülomatöz Mastit	3
Yağ Nekrozu	2
İntraduktal Papillom(İDP)	2
Atipik Hiperplazi+FA	2
Şiddetli Hiperplazi	1
Tüberkuloz	1
Takip	4
Biyopsi Sonuçlarına Ulaşamadığımız	4

Tablo 2: Biyopsi yapılan kategoriler ve benign-malign dağılımı

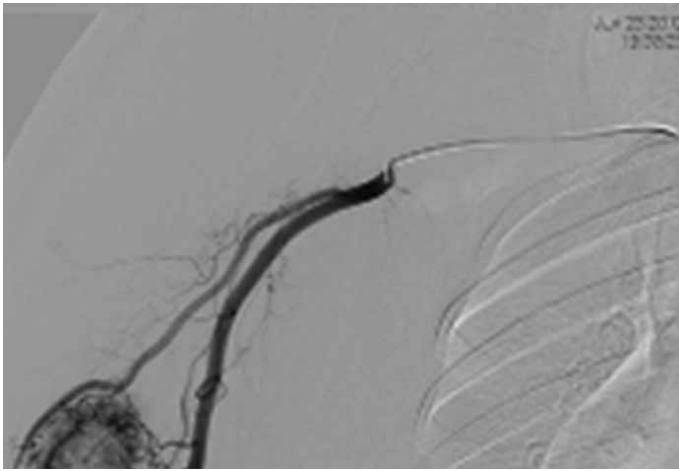
Biyopsi Yapılan Kategoriler	N:75	Benign	Malign	Kanser yüzdesi (%)
BI-RADS 3	12	12	-	%0
BI-RADS 4+*	30	17	5	%16
BI-RADS 5	33	2	31	%94

GP: Gerçek Pozitif, **YN:** Yanlış Negatif, **GN:** Gerçek Negatif, **YP:** Yanlış Pozitif, **PÖD:** Pozitif Öngörü Değeri, **NÖD:** Negatif Öngörü Değeri.

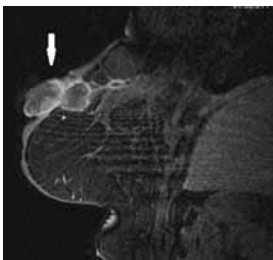
Tablo 4: Biyopsi sonuçları ile karşılaştırıldığında mamografi, US ve MRG sonuçları birlikte değerlendirildiğinde ikili ve üçlü kombinasyonların tanısal performans düzeyleri

Göstergeler	Tanımlar	MG+US	MG+MRG	US+MRG	MG+US+MRG
Olgu Sayısı	N	257	263	309	257
Duyarlılık	GP/(GP+YN)	%78,4	%86,5	%77,5	%81,1
Seçicilik	GN/(GN+YP)	%94,5	%95,6	%96,7	%96,8
PÖD	GP/(GP+YP)	%70,7	%76,2	%77,5	%81,1
NÖD	GN/(YN+GN)	%96,3	%97,7	%96,7	%96,8
Doğruluk	(GP+GN)/(N)	%92,2	%94,3	%94,2	%94,6

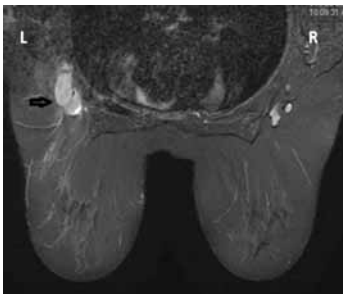
GP: Gerçek Pozitif, **YN:** Yanlış Negatif, **GN:** Gerçek Negatif, **YP:** Yanlış Pozitif, **PÖD:** Pozitif Öngörü Değeri, **NTD:** Negatif Öngörü Değeri.



Resim 3-4: 34 yaşında kadın hasta. Sağ MLO mamografide saat 6 hizasında düzensiz konturlu BI-RADS 5 kitleler ve solda sagittal postkontrast T1AG'lerde erken dönemde kontrastlanma gösteren multifokal BI-RADS 5 kitleler.



Resim 5: Sagittal postkontrast 1. seride erken kontrast tutan ve citte kalınlaşmaya neden olan malign kitleler. Histopatoloji: Anjiosarkom.



Resim 6: Aksiyel FSE-IR MRG incelemede sol aksiler LAP- Histopatoloji: Metastatik invaziv duktal karsinom.

Çalışmamıza dahil edilen 320 olgunun MRG incelemeleri doğrultusunda yapılan biyopsileri sonucunda histopatolojik olarak 37'sinde kanser saptandı. Bunlardan 33'ünün histopatolojik tanısı invaziv duktal karsinom (İDK) (Resim 3,4), 2'sinin invaziv lobüler karsinom, 1'inin anjiosar-

kom (Resim 5) ve sonuncusunun lenfoma idi. Bu kanserlerden sadece 1'inde bilateral meme MRG incelemesi normalken, klinik olarak belirgin olan aksiller lenfadenopati-den alınan biyopside İDK metastazı saptandı (Resim 6). Bunun dışında diğer olguların hepsinde MRG pozitif bulgu vererek tanı konmasında yardımcı oldu.

Tartışma

Meme görüntülemenin birinci ve en önemli amacı meme kanserini saptamaktır. Meme kanseri tanısını koymak amacıyla modalite seçerken çok dikkati davranılmalı; mümkün olan en doğru modalite ile takip edilecek veya biyopsi önerilecek olgu grubu ayırt edilmeli ve gereksiz ek inceleme ve prosedürlerden kaçınılmalıdır. Bu da ancak her modalitenin imkan ve sınırlılıklarını bilerek mümkün olabilir. Meme kanseri olgularının sağkalım oranları son yıllarda artmıştır. 1940'larda erken evre lokal olgular (lenf nodu tutulumu veya metastaz yok) için 5 yıllık sağ kalım oranı %72 iken bugün %97'lere ulaşmıştır.² Bu artış asemptomatik olgularda MG'nin uygulama artışı ve efektif kullanımı ile birlikte aynı zamanda tedavi protokollerinin ilerleme kaydetmesine bağlanmıştır.³ Ancak MG'nin tanısal olarak sınırlı kaldığı durumlar mevcuttur. Bunların başında dens ve heterojen-dens meme paterni gelmektedir. Bu patern varlığında duyarlılık %30-48'a kadar azalmaktadır.⁴ Tanısal değer azaldığı diğer durumlar postoperatif değişiklik veya meme implantı olan olgular ile göğüs duvarına yakın veya aksilla içerisindeki lezyonlardır.⁵

Çalışma grubumuzda neoadjuvan tedaviye yanıtı değerlendirilen BI-RADS 6 kategorisindeki 3 olguya ve kanser tanısı alan 40 olgudan genç yaşta olduğu için 4 tanesine MG incelemesi yapılmamıştı. Geriye kalan 36 olgudan 32 tanesinde kanser MG ile tespit edilirken toplam 4 olguda MG ile malignite tespit edilemedi.

Günümüzde meme dansitesi meme kanseri için bir risk olarak kabul edilmektedir. Meme paterninin dansitesinde artış meme kanseri olma riskini derecesine göre 2.2-5 kat artırmaktadır.⁶ Dens memelerde MG'nin duyarlılığının azalması ve dens memelerde kanser riskinin artması sonu-

cunda MG'ye destek olarak ek bir tetkik arayışı içine girilmiştir. US'nin meme kanseri taraması için kullanımı literatürde tartışmalı olup ek bir inceleme olarak önemli rol oynadığı yıllardır kabul görmektedir. Literatürde US kullanılarak dens meme parankimli kadınlarda kanser taraması amaçlayan çalışmalar yapılmış ve bu çalışmalarda normal MG'ye sahip olgularda US ile kanser odakları saptandığı gösterilmiştir.7-8 US'de mikrokalsifikasyonların görülememesi nedeniyle US ile tanı konamayan kanserlerin %75'ini duktal karsinoma in situ, %25'ini İDK oluşturur.9 Bunun dışında US, bilateral meme kanserinde, intraduktal yayılımda ve multifokal lezyonların saptanmasında yetersiz kalabilir.10 Bizim çalışmamızda kanser tanısı alan 31 olgu US ile saptanabilmiş ancak 9 olgu US ile gösterilememiştir.

Çalışmamıza benzer, ancak çoğu yüksek risk grubunda yapılan MG, US ve MRG tetkiklerinin meme kanserini saptama etkinliklerini karşılaştıran çok sayıda çalışma literatürlerde bildirilmiştir. Risk faktörü ve tarama/tanısal açıdan heterojen yapıda olan çalışma popülasyonundaki sonuçlar, bu çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. Bu çalışmaların hepsinde ortak sonuç, meme kanserini saptamada MRG'nin en yüksek duyarlılığa sahip olduğudur. Çalışmamızda incelemeler ve kombinasyonlar arasında McNemar testine göre anlamlı bir fark olmamakla birlikte MRG'nin tanısal performans açısından (doğruluk değeri: %91.2) US ve MG'den daha üstün olduğunu ve tanısal olarak en başarılı kombinasyonun MG ve MRG kombinasyonu olduğunu gösterdik.

Yüksek risk grubunda yapılan çalışmalara baktığımız zaman ise; Leach ve ark. yaptığı çalışmada MRG %2.9 oranında ek kanser saptanmasını sağlamış olup yüksek risk grubunda MG (%40) ile karşılaştırıldığında duyarlılığı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (%77).11 En yüksek duyarlılığın MG ile MR kombinasyonuna ait olduğu bildirilmiştir (%94). Lehman ve ark. tarafından yapılan çalışmada 171 olguya MG, US ve MRG uygulanmış, MRG'nin duyarlılığı %100 bulunmuştur. Sardanelli ve ark. yüksek risk grubundaki olgularda fizik muayene, MG, US ve MRG tetkiklerini karşılaştıran çalışmasında MRG'nin duyarlılığı %94 ve PÖD'ü %63 olarak göstermiştir.12

Çalışmalarda MRG'nin en önemli dezavantajının yalancı pozitiflik oranlarındaki yükseklik olduğu vurgulanmıştır. MRG'de duyarlılığın yüksek olmasına karşın, özgüllüğün ve PÖD'nin değişken olduğu vurgulanmaktadır. Meme kistleri, fibroadenomlar, papillomlar, yağ nekrozları, intramamarian lenf nodları ve fibrokistik değişiklikler kontrastlı MRG serilerinde meme kanserini taklit eden anormal kontrastlanmalar göstererek gereksiz biyopsilere neden olabilmektedir. Yüksek risk grubunda yapılan, çoğun-

luğunu genç ve çok dens meme parankimli olguların oluşturduğu bir çalışmada MRG'nin MG'ye oranla 3 kat daha fazla benign meme lezyonuna biyopsi yapılmasına neden olduğu bildirilmiştir.13 Bizim çalışmamızda MRG'nin özgüllüğü %90.4 ve PÖD %59.1 olarak hesaplanırken 19 yalancı pozitif olgu tespit edilmiştir. Yalancı pozitiflerin çoğu BIRADS 4 kategorisinde tespit edilmiştir. BI-RADS 5 kategorisindeki 2 olguda yalancı pozitif sonuç bulunmuş olup biri granüloamatöz mastit, diğerinin ise histopatolojik sonucu fibrokistik değişiklik ile uyumlu gelmiş olup her iki durumun da MG/US/MRG'de maligniteyi taklit edebildikleri literatürde de ifade edilmektedir.

MRG'de BI-RADS 3 kategorisindeki lezyonların özelliklerinin ve kanser oranlarının saptanması amacıyla çalışmalar sürmektedir. Çalışmalarda yüksek olasılıkla benign kabul edilen grup içerisinde %0.6-10 gibi bir oranda kanser saptandığı bildirilmiştir.14 Bu nedenle bu grubun düzenli takip edilmesi çok önemlidir. Bizim çalışmamızda MRG değerlendirilmesi sonrasında 72 yüksek olasılıkla benign inceleme raporlandı. Bu gruptan klinisyenin ve olgunun isteği ve şüphesi doğrultusunda yapılan ve bize geri bildirim olan 12 biyopsi olgusunda meme kanseri saptanmadı. MRG'nin özellikle duktal karsinoma in situ odaklarını gösterememesi, lobüler karsinomaları saptamada çok duyarlı olmaması ve anjiogenetik potansiyeli az olan dinamik incelemede kontrastlanma odağı şeklinde izlenmeyen düşük gradeli benign ve malign lezyonları gösterememesi dezavantajlarıdır. Ayrıca bilgi düzeyindeki farklılıklar, uygulama ve yorumlamadaki farklılıklar ve tecrübe gerektirmesi önemli problemlerdir. Meme görüntülemeye tüm MRG işlemleri için geçerli olan uzun inceleme süresi, kolay ulaşılan ve tolere edilen bir tetkik olmaması (özellikle klostrofobi ve obez olgular için), kontrast madde kullanılması zorunluluğu da yine meme MRG sayısını ve incelemeye uyumu azaltmaktadır.

Çalışmamızın bazı sınırlamaları bulunmaktadır. Bunlardan birincisi MRG eşliğinde biyopsi yapamamızdır. Bu durumda sadece MRG'de tespit edilen kitlesel ve kitlesel olmayan kontrastlanma alanlarından daha doğru biyopsi yapma imkanımız olabilirdi. Çalışmanın diğer bir sınırlaması, MRG çekirmek amacıyla başvuran olgularımızdan büyük bir kısmının meme MRG'nin kabul gören gerçek endikasyonları ile değil de (evreleme gibi) daha çok problem çözümü endikasyonu ile gelmiş olmasıdır.

Meme MRG'nin tarama testi olarak önerildiği yüksek riskli grupta önümüzdeki yıllarda yapılacak çalışmalar ve özgüllüğü artırıcı uygulamalar (MR spektroskopisi, diffüzyon görüntüleme gibi) ile bu açıdan kullanımı hakkında yeterli veri birikimi olacaktır. MG ve US ile karşılaştırıl-

dığında kontrast madde kullanılan MRG tetkiki lezyonun sadece kesitsel morfolojisi hakkında değil aynı zamanda doku perfüzyonu ve kontrastlanma kinetiği gibi fonksiyonel özellikleri hakkında da bilgi veren bir meme görüntüleme yöntemidir. Malign meme lezyonlarını karakterize etmede MG ve MRG kombinasyonu en iyi non–invaziv inceleme yöntemi olarak belirlenmiş ve literatür ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu nedenlerle MRG'nin birtakım kısıtlama ve dezavantajları olmakla beraber teknik, bilgi ve deneyim alanındaki hızla ilerlemeler ile varolan sorunlar büyük ölçüde aşılabacaktır.

Sonuç olarak meme kanseri tanısında kanseri erken tespit ederek mortaliteyi azaltması, olguya zarar vermemesi, kolay ulaşılabilir ve tolere edilebilir olması, düşük maliyeti nedeniyle tarama testi olarak altın standart olan MG'ye ek olarak, önerilen endikasyonlar çerçevesinde kullanıldığında meme MRG'nin duyarlılık, özgüllük, PÖD, NÖD ve doğruluk olarak en yüksek oranlara sahip inceleme olduğu gösterilmiştir.

Kaynaklar

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer Statistics 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59(4):225-49
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57:43-66
3. Preventive Services Task Force-Screening for breast cancer:recommendations and rationale. *Ann Intern Med* 2002;137:344-46
4. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them:an analysis of 27,825 patient evaluations.*Radiology* 2002;225:165-75
5. Vassiou K, Kanavou T, Vlychou M, Poultsidi A, Athanasiou E, Arvanitis DL, et al. Characterization of breast lesions with CE-MR multimodal morphological and kinetic analysis:Comparison with conventional mammography and high-resolution ultrasound. *European Journal of Radiology* 2009;70:69-76
6. Berg WA, Gutierrez L, NessAiver MS, Carter WB, Bhargavan M, Lewis RS, et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US, and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology* 2004;233:830-49
7. Buchberger W, DeKoekkoek-Doll P, Springer P, Obrist P, Dunser M. Incidental findings on sonography of the breast: clinical significance and diagnostic workup. *AJR* 1999;173:921-7
8. Crystal P, Strano SD, Shcharynski S, Koretz MJ. Using sonography to screen women with mammographically dense breasts. *AJR* 2003;181:177-82
9. Nemecek CF, Listinsky J, Rim A. How should we screen for breast cancer? Mammography, ultrasound, MRI. *Cleveland Clinic Journal Of Medicine* 2007;74:897-904
10. Lehman CD, Isaacs C, Schnall MD, Pisano ED, Ascher SM, Weatherall PT, et al. Cancer Yield of Mammography, MR, and US in High-Risk Women:Prospective Multi-Institution Breast Cancer Screening Study. *Radiology* August 2007;244:381-8
11. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, Easton DF, Eeles RA, Evans DG, et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet* 2005;365:1769-78
12. Sardanelli F, Podo F, D'Agnolo G, Verdecchia A, Santaquilani M, Musumeci R, et al. Multicenter Comparative Multimodality Surveillance of Women at Genetic-Familial High Risk for Breast Cancer (HIBCRIT Study): Interim Results. *Radiology* 2007;242:698-715
13. Liberman L. Breast cancer screening with MRI:what are the data for patients at high risk? *N Engl J Med* 2004;351:497-500
14. Eby PR, DeMartini WB, Gutierrez RL, Saini MH, Peacock S, Lehman CD. Characteristics of Probably Benign Breast MRI Lesions. *AJR* 2009;193:861-7

Sorumlu Yazar: Dr. Aynur TURAN

Dışkapi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Radyoloji Bölümü, Ankara-TURKEY

Tel: 0 (312) 319 89 08

E-mail:aynur_turan@yahoo.co.uk

Electrocardiogram Changes in Acute Carbon Monoxide Intoxication

Akut Karbonmonoksit Zehirlenmelerinde Elektrokardiografik Değişiklikler

Hikmetullah BATGI¹, Fahri GÜNEŞ², Tuğba CANATAN³, Erdem AKBAL⁴, Hacer ŞEN², Seyfettin KÖKLÜ⁵

¹ Research fellow, Department of Internal Medicine, Ankara Education and Research Hospital, Ankara-TURKEY

² Specialist, Department of Internal Medicine, Çanakkale Onsekiz Mart University Medicine Faculty, Çanakkale-TURKEY

³ Research fellow, Department of Internal Medicine, Ankara Education and Research Hospital, Ankara, Turkey

⁴ Specialist, Department of Gastroenterology, Çanakkale Onsekiz Mart University Medicine Faculty, Çanakkale-TURKEY

⁵ Associate professor, Department of Gastroenterology, Ankara Education and Research Hospital, Ankara-TURKEY

Geliş Tarihi: 04.09.2012

Kabul Tarihi:28.08.2013

Abstract

Objective: Carbon monoxide (CO) intoxication is associated with direct cardiovascular toxicity. Previous studies reported the association between acute CO intoxication and QT dispersion, but did not investigate p wave changes. Our aim was to evaluate electrocardiographic changes including QT interval and p wave in patients with CO intoxication.

Material And Methods: Twenty patients who had been diagnosed as CO intoxication were included in the study. CO intoxication was confirmed by arterial blood gas analysis. Twenty two age and gender matched healthy subjects were enrolled as control group. In all patients QT, QTc, QTd, QTdc, p maximum, p minimum and p wave dispersion intervals were evaluated with 12 leads of the surface ECG. Laboratory tests including cardiac enzymes were measured.

Results: The QTc maximum, QTc dispersion, and white bloods were significantly higher in CO intoxication group than control group. There was a positive correlation between neutrophil counts and QTc maximum and Qtc minimum. Leukocyte counts had positive correlation with heart rate at admission.

Conclusion: P wave changes have not been detected in the present study. There is a correlation between blood leukocyte and neutrophil number and QT changes in CO intoxication.

Keywords: Carbon monoxide intoxication, QT dispersion, p wave dispersion

Özet

Amaç: Karbonmonoksit (CO) zehirlenmeleri direkt olarak kardiyovasküler toksisite ile ilgilidir. Daha önceki çalışmalarda akut karbonmonoksit zehirlenmeleri ve QT dispersiyonu arasındaki ilişki rapor edilmiştir, ancak p dalgası değişikliği araştırılmamıştır. Bizim çalışmamızdaki amacımız, karbonmonoksit zehirlenmelerinde QT aralığı ve p dalgasındaki değişiklikleri değerlendirmektir.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmaya CO zehirlenmesi tanısı almış 20 hasta dahil edildi. CO intoksikasyonu tanısı arteriel kan gazı analizi ile doğrulandı. Kontrol grubu olarak, benzer yaş ve cinsiyette sağlıklı 22 kişi alındı. Bütün hastalarda QT, QTc, QTd, QTdc, p maximum, p minimum ve p dalga dispersiyonu 12 kanallı EKG ile değerlendirildi. Kardiak enzimleri içeren laboratuvar testleri ölçüldü.

Sonuç: CO intoksikasyonu olan grupta QTc maxium, QTc dispersiyonu ve beyaz küre sayıları, kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti. Nötrofil sayıları, QTc maksimum ve QTc minimum değerleri arasında pozitif korelasyon vardı. Lökosit sayısı ile kalp hızı arasında ise pozitif korelasyon mevcuttu.

Tartışma: Bu çalışmada p dalga değişikliği saptanmamıştır. CO intoksikasyonlarında kan lökosit ve nötrofil sayısı ile QT dalga değişikliği arasında korelasyon saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Karbon monoksit zehirlenmesi, QT dispersiyonu, p dalga dispersiyonu

Introduction

CO has a direct toxic effect on the myocardium. The major deleterious effect of CO exposure is a decrease in oxygen (O₂) delivery to the tissues. CO-induced hypoxia can have profound effects on myocardial oxygenation, resulting in cardiovascular injury (1). Myocardial injury in CO-poisoned victims was indicated by the presence of elevated cardiac injury biomarkers, e.g., troponin I, b-natriuretic peptide, creatinine kinase, and creatinine kinase-MB (myocardial band), heart fatty acid binding protein and by electrocardiography (ECG) abnormalities (2-5).

ECG is a simple and a sensitive tool for evaluating myocardial damage. QT dispersion might be an indirect measure of the heterogeneity of ventricular repolarization, which may contribute to ventricular arrhythmias (6). P wave dispersion has been performed in the assessment of the risk for atrial fibrillation (AF) (7). Several studies showed that p wave dispersion has a predictive value for AF in patients without apparent heart disease, hypertension, coronary artery disease, and in patients undergoing coronary artery bypass surgery (8-10). P wave dispersion has proven to be a sensitive and specific ECG predictor of AF in the various clinical settings.

In previously reported studies, inhalation of CO at toxic levels demonstrated ECG effects including QT dispersion. To our knowledge, there is only one study evaluating chronic CO exposure and p wave dispersion. However, the relationship between acute CO intoxication and p wave dispersion has not been analyzed before. Hence, the purpose of the present study was to investigate the relationship between acute CO intoxication and ECG changes and cardiac enzymes.

Material And Methods

We studied 20 consecutive adults with acute CO intoxication who were admitted at emergency department of Ankara Education and Research Hospital. CO poisoning was confirmed in the patients by arterial blood gas analysis. None of the patients had the history of any drug adminis-

tration that could induce QT prolongation, affecting cardiac conduction system, and in anyway, had arrhythmogenic properties. None had pregnancy; history of cardiac disease or symptoms suggesting heart disease. None had ischemic changes or any evidence of bundle branch block on ECG. At initial admission, venous blood samples were taken, and an echocardiogram and a chest roentgenogram were obtained in all patients. Twenty two age and gender matched healthy subjects were enrolled as control group. The ethics committee of local hospital approved the study protocol.

P wave dispersion, QT interval measurement

P wave duration was measured in all simultaneously recorded 12 leads of the surface ECG. All recordings were performed in the same quiet room during spontaneous breathing. P maximum and minimum was evaluated in all of the 12 lead surfaces. All the measurements were repeated three times and average values were calculated for each of electrocardiographic parameter. The difference between P wave maximum and P wave minimum durations was defined as P wave dispersion.

The difference between the greatest and the least QT intervals on any of the 12 leads (QT_{max} »QT_{min}) was considered QTd. QT intervals were also corrected (QTc) in accordance with the heart rate using Bazett's formula ($cQT = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$). QTc dispersion (QTcd) was also calculated.

Blood samples

At admission to the emergency department, blood samples were obtained from patients; troponin T, creatine kinase, and creatine kinase-MB (CK-MB) levels were measured in anticoagulant tubes. Creatine kinase, and CK-MB levels were determined using Thermo kits, Konelab (Thermo Clinical Labsystem, Finland). Troponin T was studied with immunoassay method using monoclonal antibodies (Enzymum Test System ES 300; Boehringer Mannheim, Mannheim, Germany).

Statistical analysis

All statistical analyses were performed using the Statistical Package for Social Science program (SPSS for Win-

dows, Version 16.0). Continuous variables were expressed as means \pm SD and compared using the Mann Whitney test. The chi-squared test was used for other categorical variables. Correlations between the changes of ECG and others parameters were assessed by Spearman correlation test. P-value of <0.05 was considered statistically significant.

Results

Clinical characteristics and biochemical tests of the 20 patients and 22 controls enrolled in the study are shown in Table 1.

Table 1: Characteristics and laboratory findings of control group and patients with CO intoxication at admission.

Variables	Control groups	Patients groups	P value
Age, year	43.4 \pm 12.7	40.5 \pm 17.7	0.510
Sex, % male	%31.8	%17.6	0.308
Glucose mg/dl	99.2 \pm 22.9	133.6 \pm 42.4	0.001
AST, U/L	22.7 \pm 5.6	22.7 \pm 8.5	0.457
ALT, U/L	20.9 \pm 12.2	23.1 \pm 17.2	0.769
CK, U/L	90.1 \pm 73.4	102 \pm 68.8	0.661
CK-MB, U/L	2.8 \pm 1.0	2.1 \pm 1.34	0.576
Myoglobin, g/dl	34.1 \pm 12.5	42.7 \pm 30.7	0.810
Troponin I,	0.011 \pm 0.006	0.014 \pm 0.006	0.086
Hemoglobin, g/dl	14.0 \pm 1.4	13.2 \pm 1.6	0.072
White blood, mm ³	7563 \pm 2090	10188 \pm 4208	0.039
Platelets, mm ³	255954 \pm 56360	279882 \pm 74944	0.245
RDW,	13.3 \pm 1.0	13.9 \pm 1.3	0.140
MPV,	8.4 \pm 0.8	8.6 \pm 0.48	0.086

All poisoning occurred at home and were caused by improper combustion of coal or wood in inadequately ventilated stoves. Nausea, vomiting and headache were the most common symptoms. All patients' received oxygen by mask. No difference were observed for age, sex and cardiac enzymes including CK, CK-MB, myoglobuline, troponin I. Carboxyhemoglobin levels in CO intoxication group was detected 29.87 %. Blood glucose levels in CO intoxication group were higher than healthy control group ($p<0.001$). Liver test were comparable among two groups. White blood cell count was significantly higher in patients with acute CO intoxication than control group (Control group; 7563 \pm 2090, CO intoxication group; 10188 \pm 4208, $p: 0.03$). The others full blood count including lymphocyte; basophil monocyte and eosinophil were not statistically significant. ECG findings including that QTc max and QTc dispersion were significantly difference in two groups. Data are listed in Table 2. No significant difference was

observed in other ECG findings between control and CO intoxication group. A significant positive correlation was found between leukocyte counts and heart rate ($p: 0.014$, $r: 0.582$). In addition, QTc maximum and QTc minimum correlated positively with neutrophil counts (respectively, $p: 0.014$, $r: 0.390$ and $p:0.020$, $r:0.373$). Between QTc dispersion and troponin levels were positive correlation ($p:0.001$, $r:0.653$). No significant correlation was identified between blood gases analyze, full blood count and the other of ECG parameters. During this study period were not detected mortality.

Table 2: ECG findings of control group and patients with CO intoxication.

Variables	Control groups	Patients groups	P value
P max, msn	104 \pm 16,03	95,8 \pm 16,2	0.076
P min, msn	43.6 \pm 11,76	42,3 \pm 9,7	0.718
P dispersion, msn	48.0 \pm 17,8	52,3 \pm 13,9	0.507
QT max	387,1 \pm 22,6	391,7 \pm 41,2	0.661
QT min	345,2 \pm 17,7	341,1 \pm 31,9	0.631
QT dispersion	55,9 \pm 19,6	62,5 \pm 32,4	0.431
QTc max	433,2 \pm 24,8	454,4 \pm 39,7	0.048
QTc min	377,8 \pm 28,0	396,4 \pm 35,8	0.078
QTc dispersion	44,9 \pm 19,6	62,5 \pm 32,4	0.016

Discussion

The present study demonstrated the relationship between acute CO intoxication, and QTc dispersion, QTc maximum, leukocyte counts and glucose levels. Leukocyte counts correlated positively with heart rate. Furthermore, QTc maximum and QTc minimum had positive correlation with neutrophil counts. Acute CO intoxication did not have correlation with p maximum, p minimum and p wave dispersion.

CO binds to hemoglobin with an affinity 200 to 250 times that of oxygen so that exposure to CO, even in low concentrations, results in competitive binding to hemoglobin, reduced oxygen delivery (11). Also CO interrupts myocardial oxidative phosphorylation by decreasing the activity of myocardial cytochrome oxidase, directly interfering with cellular respiration (12). These mechanisms are leads to cardiac dysfunction. CO poisoning is associated with myocardial depression, partly because of hypoxic stress. The possible cardiac toxic effects of CO include atrial flutter, atrial fibrillation, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, and myocardial ischemia (13, 14). Previous studies indicated that acute CO intoxication had occurred with increasing arrhythmia frequency. However there were



no knowledge numerical values regarding with arrhythmia frequency.

QT and p wave dispersion has been proposed as a non-invasive measure of the degree of homogeneity in myocardial repolarization, which might be a significant predictor of serious arrhythmias and cardiac mortality. In the present study CK-MB and troponin levels were detected similar to between control and CO intoxication group. In our present study included patients not found any of cardiovascular diseases. Therefore, troponin and CK-MB levels were detected within normal range. Previous some studies showed elevated troponin levels. However, these patients had acute myocardial infarction. Previous studies investigated a correlation between CO intoxication and cardiac enzyme levels and several ECG changes including QT dispersion and QTc dispersion. QTc dispersion in our study was longer than control group as similar to other reports. Gürkan et al demonstrated both QTd and cQTd decreased in patients with CO intoxication significantly after discharge from the hospital (15). Yelken et al reported QT interval level in 24 h was significantly higher than admission level, additionally QTc interval levels in 24 h and 48 h were significantly lower than admission (16). Several studies have indicated that exposure to low concentrations of CO have a direct adverse effect on the heart, exacerbating myocardial ischemia, and facilitating ventricular arrhythmias (17,18). Yelken et al reported carboxyhemoglobin level significantly correlated with QT intervals, troponin T, and creatine kinase MB levels (16). Yardan et al reported that troponin and heart fatty acid binding protein elevated experimentally in CO poisoned rats (2). Although we demonstrated a positive correlation between QTc dispersion and troponin levels, none of the ECGs showed ventricular arrhythmia in acute CO-intoxicated patients probably because of absence of an underlying of cardiac disease. In our study showed that between the relationship troponin I and QTc interval can indicated presence of minimal cardiovascular stress in without prominent cardiovascular diseases patients.

Previous studies did not investigate p wave changes in acute CO intoxication. To our knowledge, there is only one study in the literature that investigated p wave changes in chronic CO poisoning (19). Sari et al found an association between chronic CO exposure and p wave dispersion in male indoor barbecue workers. That study revealed p max and p dispersion were higher than control group. Furthermore, there were significant correlations between CO Hb level and p dispersion. For the first time we evaluated p wave changes in acute CO intoxication. However, our study did not show a difference between patients with CO intoxication and control group in respect to p wave

changes including p maximum, p minimum and p wave dispersion in ECG.

CO intoxication caused to morbidity and mortality. Indications of poor prognosis were described as altered consciousness at presentation, advanced age, patients with underlying cardiovascular disease and metabolic acidosis. In addition, tachycardia, high leucocyte and glucose and low pH levels showed significant correlation with bad outcome (20). The relationship between leucocyte and CO concentration in cigarette smokers has been reported (21). Similar to our results, a few studies has reported an association between acute CO intoxication, and leukocytosis and neutrophilia. The effects of acute CO intoxication upon bone marrow are also not well known. The neutrophilia resulted from increase in circulating neutrophils, whose nature were to stick to endothelium, was changed by cyclic AMP released by beta receptors of endothelium stimulated by epinephrine (22). Moreover, our study revealed higher glucose and leucocyte levels in patients with CO intoxication. A significant positive correlation was found between leucocyte counts and heart rate. In addition, QTc maximum and QTc minimum correlated positively with neutrophil counts.

In conclusion, though several abnormal ECG findings were detected in patients with acute CO intoxication, p wave changes have not been detected in the present study. There is a correlation between blood leucocyte and neutrophil number and QT changes in CO intoxication.

References

1. Rastelli G, Callegari S, Locatelli C, Vezzani G. Myocardial injury in carbon monoxide poisoning. *G Ital Cardiol* 2009;10:227-33.
2. Yardan T, Meric M, Bozkurt A, Bilge S, Bas DB, Bedir A, Ozdemir T, Baydin A. The role of heart-type fatty acid-binding protein in the evaluation of carbon monoxide poisoning in rats. *Hum Exp Toxicol*. 2010 Apr 7. [Epub ahead of print].
3. Henry CR, Satran D, Lindgren B, Adkinson C, Nicholson CI, Henry TD. Myocardial injury and long-term mortality following moderate to severe carbon monoxide poisoning. *JAMA*. 2006 Jan 25;295(4):398-402.
4. Davutoglu V, Gunay N, Kocoglu H, Gunay NE, Yildirim C, Cavdar M, Tarakcioglu M. Serum levels of NT-ProBNP as an early cardiac marker of carbon monoxide poisoning. *Inhal Toxicol*. 2006 Feb;18(2):155-8.
5. Satran D, Henry CR, Adkinson C, Nicholson CI, Bracha Y, Henry TD. Cardiovascular manifestations of moderate to severe carbon monoxide poisoning. *J Am Coll Cardiol*. 2005 May 3;45(9):1513-6
6. Franz MR, Zabel M. Electrophysiological basis of QT dispersion measurements. *Prog Cardiovasc Dis*. 2000 Mar-Apr;42(5):311-24.

7. Perez MV, Dewey FE, Marcus R, Ashley EA, Al-Ahmad AA, Wang PJ, Froelicher VF. Electrocardiographic predictors of atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2009 Oct;158(4):622-8.
8. Dilaveris PE, Gialafos JE. P-wave dispersion: a novel predictor of paroxysmal atrial fibrillation. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2001 Apr;6(2):159-65.
9. Yilmaz R, Demirbag R. P-wave dispersion in patients with stable coronary artery disease and its relationship with severity of the disease. *J Electrocardiol.* 2005 Jul;38(3):279-84.
10. Dogan SM, Buyukates M, Kandemir O, Aydin M, Gursurer M, Acikgoz S, Yavuzer R, Cam F, Dursun A. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Coron Artery Dis.* 2007 Aug;18(5):327-31.
11. Ernst A, Zibrak JD. Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med.* 1998;339:1603-1608
12. Iheagwara KN, Thom SR, Deutschman CS, Levy RJ. Myocardial cytochrome oxidase activity is decreased following carbon monoxide exposure. *Biochim Biophys Acta.* 2007 Sep;1772(9):1112-6. Epub 2007 Jun 16.
13. Johnson CD. Carbon monoxide toxicity with neurological and cardiac complications. *Bol Asoc Med P R.* 2005 Oct-Dec;97(4):315-22.
14. Satran D, Henry CR, Adkinson C, et al. Cardiovascular manifestations of moderate to severe carbon monoxide poisoning. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1513-1516.
15. Gürkan Y, Canatay H, Toprak A, Ural E, Toker K. Carbon monoxide poisoning - a cause of increased QT dispersion. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002 Feb;46(2):180-3.
16. Yelken B, Tanriverdi B, Cetinbaş F, Memiş D, Süt N. The assessment of QT intervals in acute carbon monoxide poisoning. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2009 Oct;9(5):397-400.
17. Teksam O, Gumus P, Bayrakci B, Erdogan I, Kale G. Acute cardiac effects of carbon monoxide poisoning in children. *Eur J Emerg Med.* 2010 Aug;17(4):192-6.
18. Favory R, Lancel S, Tissier S, Mathieu D, Decoster B, Nevière R. Myocardial dysfunction and potential cardiac hypoxia in rats induced by carbon monoxide inhalation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Aug 1;174(3):320-5. Epub 2006 May 11.
19. Ibrahim Sari, Suat Zengin, Orhan Ozer, Vedat Davutoglu, Cuma Yildirim, Mehmet Aksoy. Chronic Carbon Monoxide Exposure Increases Electrocardiographic P-wave and QT Dispersion. *Inhalation Toxicology,* 2008;20:879 - 884
20. Cevik AA, Unluoglu I, Yanturali S, Kalkan S, Sahin A. Interrelation between the Poisoning Severity Score, carboxyhaemoglobin levels and in-hospital clinical course of carbon monoxide poisoning. *Int J Clin Pract.* 2006 Dec;60(12):1558-64. Epub 2006 Aug 16.
21. Van Eeden SF, Hogg JC. The response of human bone marrow to chronic cigarette smoking. *Eur Respir J.* 2000 May;15(5):915-21.
22. Lee SS, Choi IS, Song KS. Hematologic changes in acute carbon monoxide intoxication. *Yonsei Med J.* 1994 Sep;35(3):245-51.

Corresponding author: Fahri Güneş, Specialist,
Department of Internal Medicine,
Çanakkale Onsekiz Mart University Medicine Faculty,
Çanakkale, Turkey
Phone: 286 2635950
E-mail: drfgunes@mynet.com

Hodgkin's Disease and Autoimmune Hemolytic Anemia: A Case Report

Hodking Hastalığı ve Otoimmün Hemolitik Anemi: Vaka Sunumu

Fahri GÜNEŞ¹, Erdem AKBAL², Ömer AKYÜREK³, Esra Sarıbacak CAN⁴, Mustafa ALTINBAŞ⁵

¹ Specialist, Department of Internal Medicine, Çanakkale Onsekiz Mart University Medicine Faculty, Çanakkale, Turkey

² Specialist, Department of Gastroenterology, Çanakkale Onsekiz Mart University Medicine Faculty, Çanakkale, Turkey

³ Department of Internal Medicine, Mevlana University Medicine Faculty, Konya, Turkey

⁴ Department of Hematology, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Education and Research Hospital, Ankara, Turkey

⁵ Department of Oncology, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Education and Research Hospital, Ankara, Turkey

Geliş Tarihi: 10.09.2012 Kabul Tarihi: 29.08.2013

Özet

Hodking hastalığı lenfatik sistemin monoklonal malign bir hastalığıdır. Otoimmün hemolitik anemi, trombositopeni ve lökopeniler özellikle kronik lenfositik lösemi ve nonhodking lenfoma olmak üzere lenfoproliferatif hastalıklar arasında görülebilir, fakat bunlar hodking hastalığında nadiren görülür. En sık görülen hematolojik bulgu normokromik normositik anemidir. Hodking hastalığında immün trombositopenik purpura, immün nötropeni gibi çeşitli immüno-lojik hastalıklar tanımlanmıştır. Bununla birlikte otoimmün hemolitik anemi, hodking hastalığında nadiren görülür. Biz bu yazıda direk coombs pozitif hemolitik anemi ve pansitopeniye neden olan hodking hastalıklı bir vaka sunduk.

Anahtar Kelimeler: Otoimmün hemolitik anemi, Hodgking hastalığı

Abstract

Hodgkin's disease is a distinct monoclonal malignant disorder of the lymphatic system. Autoimmune hemolytic anemia, thrombocytopenia and leukopenia can be present with lymphoproliferative disease especially chronic lymphocytic leukemia and Non-Hodgkin's lymphomas but they abnormalities rarely seen in Hodgkin's disease (1, 2). The most common hematologic finding is normocytic normochromic anemia. Various immunologic abnormalities including that immune thrombocytopenic purpura and immune neutropenia have been described in Hodgkin's disease. However, autoimmune hemolytic anemia was rarely occurred in Hodgkin's Diseases. We reported a case who Hodgkin's disease lead to a direct coomb's positive hemolytic anemia and pancytopenia.

Keywords: Otoimmune hemolytic anemia, Hodgkin's disease

Case Report

A 26-year old man was admitted to complaint with severe fatigue, night sweats, intermittent fever and weight loss. His physical examination was found fever (40 0C), lymphadenopathy (right supraclavicular, inguinal) and hepatosplenomegaly. The chest graphy showed bilateral hilar fullness. Abdominal ultrasonographic and thoracal computerized tomographic scan revealed involvement of lymph nodes in both sides of the diaphragm. A biopsy of the right supraclavicular lymph node showed Hodgkin's disease, lymphocyte-depletion type. The full blood count showed pancytopenia (hemoglobin; 8.2g/dl, thrombocyte: 80000 / mm³ and white blood cell: 2300 mm³). Peripheral smear examination revealed 65 % lymphocytes, 30 % neutrophils and 5 % monocytes. Erythrocytes were hypochromic microcytic and platelets were decreased. Bone marrow aspirate and biopsy showed infiltration by lymphogranulomatous tissue with reed-Stenberg cells. CD15, CD30, bcl2 were positive, CD3, CD20, LCAK were negative, and Ki 67 proliferation was 50% in the immunohistochemical analysis of bone marrow.

Direct coomb's test was 4 + positive for both IgG and C3d with a negative indirect Coombs' test. The serum IgG level was 1900 mg/dl with normal levels of other immunoglobulins and hemoglobin electrophoresis. Hematologic and blood chemical studies were performed (Table 1).

Table1: Hematologic and biochemical values of the patient

Hemoglobine	8.2	ALT* (IU/l)	52
MCV (fl)	95	AST* (IU/l)	85
Hemotokrit (%)	25.1	Total protein (g/dL)	6.9
White Blood Cell x10 ⁹ /l	2300	Albumin (g/dL)	3.8
Platelet x10 ⁹ /l	80000	Direct bilirubin (mg/dl)	0.8
Blood Urea Nitrogen (mg/dl)	32	Indirect bilirubin (mg/dl)	3.2
Creatinine (mg/dl)	0.8	Folic acid (ng/l)	3.5
LDH* (IU/l)	106 4	Vitamin B12 (pg/l)	358

LDH: Lactate dehydrogenase, **ALT:** Alanine transaminase, **AST:** aspartate aminotransferase

On the basis of the above clinical and laboratory data, autoimmune hemolytic anemia was diagnosed. Prednisolone 1 mg / kg was administered orally for the autoimmune hemolytic anemia. The clinical stage IVsb was assigned and adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine (ABVD) therapy was started. Prednisolone therapy at a dose of 1 mg / kg was continued until the patient's hemoglobin level

reached up to 10 g/dl. After hemoglobin level of 10 mg/dl was reached the prednisolone dose was lowered by 10 mg at weekly intervals and of the 2nd month of the therapy prednisolone was stopped. After prednisolone and one cycle chemotherapy, the levels of hemoglobin, platelet, and leukocyte of this patient returned to the normal values and the direct Coombs' test became negative.

Discusion

Hodgkin's disease associated with autoimmune hemolytic anemia, first described in 1967, occurs in 0.2-1.7 % of cases (1-3), usually in patients with nodular sclerosing or lymphocyte depleted histology who have advanced disease and B-symptoms (1). Unlike immune thrombocytopenia and autoimmune hemolytic anemia is related to the activity of Hodgkin's disease and usually in patients with widespread involvement and systemic symptoms (1).

Immune thrombocytopenia is reported in 1.5 % of cases Hodgkin's disease (4). Immune neutropenia in Hodgkin's disease was first described in 1982 (5). The combined occurrence of leucopenia, thrombocytopenia and acute autoimmune hemolytic anemia was first reported in a young female with advanced disease of both nodular sclerosing and lymphocyte depleted histology (6). It was reported that 90 - 100 % of Hodgkin's disease cases with immune hemolytic anemia were stages 3 or 4 (7). The positive direct Coombs' test, bone marrow infiltration by lymphogranulomatous tissue with Reed-Stenberg cells and response to steroid therapy strongly support an immune pathogenesis for the cytopenias in this case. The pathogenesis of autoimmune phenomena in Hodgkin's disease remains obscure. Abnormalities in the immune system include impaired T-cell function and aberrant cytokine production. Decreased activity of cytotoxic T-cells could result in excessive auto antibody production. Alternatively, cytokine production by the Reed-stenberg cells or by the surround reactive lymphoid or plasma cell population could produce autoimmune disease (8). In the literature, various forms of therapy have reported to treat autoimmune hemolytic anemia occurring in the presence of Hodgkin's disease (1). Most reported cases of autoimmune hemolytic anemia in this setting have shown initial response to therapy with steroids or intravenous immunoglobulin, but severe resistant cases with fatal outcome have also been reported (4). Our present case demonstrated autoimmune hemolytic anemia. After starting prednizolone and chemotherapy treatment were improved anemia.

In conclusion chemotherapy against primary diseases concomitantly with steroids may eligible treatment options for these patients.

References

1. Levine AM, Thorton P, Forman SJ, et al. Positive Coombs test in Hodgkin's disease: significance and implications. *Blood*. 1980;55:607-611
2. Sierra RD: Coombs-positive hemolytic anemia in Hodgkin's disease: case presentation and review of the literature. *Mil Med* 1991;156:691-2
3. Eisner E, Ley Ab, and Mayer K. Coombs' positive hemolytic anemia in Hodgkin's disease. *Ann. Intern. Med.* 1967;66:258-273
4. Majumdar G. Unremitting severe autoimmune hemolytic anemia as a presenting feature of Hodgkin's disease with minimal tumor load. *Leukemia and Lymphoma*;1195:169-172
5. Hunter JD, Logue GL, and Joyner JT. Autoimmune neutropenia in Hodgkin's disease. *Arch. Intern. Med.* 1982;142:386.
6. Costello RT, Xerri L, Bouabdallah R, Gastaut J, and Sainty D. Leucopenia, thrombocytopenia, and autoimmune hemolytic anemia associated with an unusual (type 2/4) Hodgkin's disease. *Am J. Hematol.* 1996;52:333-334
7. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly Clinicopathological exercises. Case 13- 1997. A 32 year-old man with IgG antibody and Coombs'-positive hemolytic anemia resistant to corticosteroid therapy. *N Engl Med* 1997;336:1235-1241
8. Haluska FG, Brufsky AM, and Canellos GP. The cellular biology of the Reed-Stenberg cell. *Blood*. 1967;84:1005-1019

Corresponding author: Fahri Güneş, Specialist,
Department of Internal Medicine,
Çanakkale Onsekiz Mart University Medicine Faculty,
Çanakkale, Turkey
Phone: +90 286 2635950
E-mail: drfgunes@mynet.com

Paratesticular Spindle Cell Rhabdomyosarcoma In An Adult: Case Report And Review

Yetişkinde Paratestiküler İğsi Hücreli Rabdomiyosarkom: Olgu Sunumu ve Gözden Geçirme

Uğur ERSOY¹, Dilşen ÇOLAK¹, Mustafa ALTINBAŞ¹, Arzu AKSAHİN¹, Doğan YAZILITAŞ¹, Ünsal HAN²

¹ Department of Medical Oncology, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Education and Research Hospital, Ankara, Turkey

² Department of Pathology, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Education and Research Hospital, Ankara, Turkey

Geliş Tarihi: 06.11.2012

Kabul Tarihi:29.08.2013

Abstract

Paratesticular spindle cell rhabdomyosarcoma in adult patients is extremely rare and a few adult cases have been reported in the literature. Sixty six years old male patient presented with painless left scrotal swelling underwent scrotal orchiectomy and pathologic examination revealed spindle cell rhabdomyosarcoma in paratesticular region. Radiotherapy to left scrotum and inguinal canal were applied but adjuvant chemotherapy were not given. We herein report this rare but prognostically favorable variant of rhabdomyosarcoma and reviewed and discussed relevant literature.

Keywords: Rhabdomyosarcoma; Embryonel; Adult;

Özet

Yetişkin hastalarda paratestiküler bölgede iğsi hücreli rabdomiyosarkom çok nadir görülür. 66 yaşında sol skrotal şişlik şikayeti ile başvuran ve scrotal orşiektomi yapılan hastanın patoloji sonucu paratestiküler bölgede iğsi hücreli rabdomiyosarkom olarak tespit edildi. Sol skrotum ve inguinal kanala radyoterapi uygulanan hastaya adjuvant kemoterapi verilmedi. Burada rabdomiyosarkomun iyi prognoza sahip alt grubu olan iğsi hücreli rabdomiyosarkom sunulurken ilgili literatür gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Rabdomiyosarkom; Embryonel; Yetişkin

Introduction

Adult paratesticular rhabdomyosarcoma (RMS) is extremely rare and has highly malignant potential. It composes approximately 7 % of all known rhabdomyosarcoma cases and 6 % of intrascrotal non-germinal tumors.(1) Paratesticular RMS arises from mesenchymal elements of the spermatic cord, epididymis, or tunica vaginalis and usually causes a painless scrotal mass. Because of its superficial location, it is usually diagnosed early.(2) Rhabdomyosarcoma can be subdivided in to three major variants, which show distinct histologic appearances: embryonel, alveolar, and pleomorphic RMS.(3) Spindle cell RMS, a variant of embryonel RMS, has a preferential paratesticular location and its prognosis is better than that of the classical type

of embryonel RMS in children.(4,5) Paratesticular spindle cell RMS in adults is extremely rare and there are only a few cases reported in the literature.(3,6-8) We report the clinical and pathologic features of paratesticular spindle cell RMS in an adult.

Case Report

A 66 year old male patient was admitted to our urology department with a painless left scrotal swelling persisting for 2 months. On physical examination a mass was palpated in left scrotum. Ultrasonography of scrotum revealed a 37 x 17 x 41 mm left extratesticular mass with an echogenic capsule. Serum β -HCG and α -feto protein levels were normal. Left radical orchiectomy was performed without

complication. Gross examination of pathologic specimen showed an extra-testicular, 6 x 4 cm solid tumor with well defined capsule. The malignancy had gray-white cut surface. Histologic examination revealed that the neoplasm was composed areas of dense whorls and fascicles of spindle cells with pale eosinophilic cytoplasm and enlarged fusiform nuclei (figure 1A). The atypical spindle cells were admixed with a variable number of enlarged plump spindle or polygonal shaped rhabdomyoblasts, containing abundant eosinophilic cytoplasm and hyperchromatic nuclei (Figure 1B). Mitosis, including atypical forms numbered 2-6 per 10 high-power fields (Figure 1C). Immunohistochemical staining was positive for desmin (D33, 1/200, DAKO) (figure 1D), myogenin (LO26, 1/40, Novocastra) and ASMA (IA4, 1/300, DAKO). The final diagnosis was spindle cell variant of embryonal RMS.

Post-operative CT scan of thorax, abdomen and pelvis revealed no lymphadenopathy or metastasis. The patient was diagnosed as clinical stage I and group I according to the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG) classification system (Table 1)(9). Although prognosis of paratesticular RMS in adults is worse than in children(10), and retroperitoneal lymph node (RPLN) metastases are more frequent(11), spindle cell variant of embryonal RMS has favorable prognosis with lesser degree of RPLN metastases.(5) Thus, RPLN dissection and chemotherapy was

not planned, and radiotherapy to left scrotum and inguinal canal was applied. The patient currently free of the disease at postoperative 36th month.

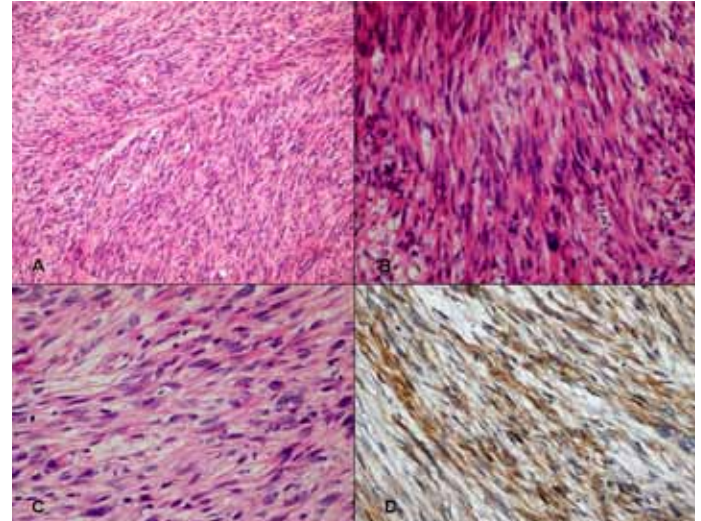


Figure 1A: Fascicle of spindle cells with pale eosinophilic cytoplasm and enlarged fusiform nuclei (hematoxylin and eosin X 200).

Figure 1B: Atypical, spindle shaped rhabdomyoblast with hyperchromatic nuclei (hematoxylin and eosin X 400)

Figure 1C: Atypical mitosis (hematoxylin and eosin X 400)

Figure 1D: Cytoplasmic expressions of Desmin were seen (IHC X 400)

Table 1: IRSG Grouping system

Group I	Localized disease, completely excised, regional lymph nodes not involved
Group II	Total macroscopic resection with evidence of regional spread A. Macroscopically resected tumor with microscopic residual disease B. Regional disease with involved lymph nodes, completely resected with no microscopic residual disease C. Regional disease with involved lymph nodes, macroscopically resected, but with evidence of microscopic residual disease and/or histologic involvement of the most distal regional lymph node in the dissection
Group III	Incomplete resection with macroscopic residual disease
Group IV	Distant metastatic disease present at onset
IRSG: Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group	

Discussion

RMS is the most common soft tissue sarcoma in children and adolescents accounting for 5 % of all pediatric cancers. Approximately two-thirds of cases in children are younger than 6 years of age. On the other hand, soft tissue

sarcomas make up less than 1% of all adult malignancies, and RMS accounts for only 3% of all soft tissue sarcomas. Approximately 7% of all known RMS cases are located in paratesticular region. It arises from the mesenchymal tissue of spermatic cord, epididymis, testis and testicular tunic and tends to have a better prognosis than other forms

of RMS.(2,12)

There are three different histologic subtypes of RMS: embryonal, alveolar, and pleomorphic. In the paratesticular region, although embryonal subtype is most commonly seen, all histologic subtypes can occur. Spindle cell RMS is a variant of embryonal RMS and it was first described in 1992 by Cavazzana and colleagues. It appears to affect mainly male patients, occurring predominantly in paratesticular region and has a better prognosis when compared with other RMS variants.(3,4,13) IRS study in 1993, comparing spindle cell RMS to non-spindle cell variant, confirmed Cavazzana and colleagues that; with lower lymph node metastases (16.3% vs 35.7%) and higher 5 year survival rates (95.5% vs 80%), spindle cell RMS has more favorable prognosis than that of non-spindle cell variants of RMS.(5) In small retrospective series of patients evaluated and treated in a non-uniform manner, in adults, spindle cell RMS characterized clinically by poor outcome compared to children but it has better prognosis than pleomorphic RMS.(3,14)

Immunohistochemistry plays an important role in the diagnosis and differential diagnosis of spindle cell RMS. Desmin and myf-4 represent the most reliable markers. A number of mesenchymal neoplasms has to be distinguished from spindle cell RMS including, spindle cell carcinoma, desmoplastic or spindle cell malignant melanoma, leiomyosarcoma, malignant Triton tumor and fibrosarcoma. Spindle cell RMS is frequently misdiagnosed as leiomyosarcoma. Morphologically, it may resemble spindle cell RMS but rhabdomyoblasts with eosinophilic cytoplasm are not a feature of this entity. Myogenic differentiation can be confirmed with immunoperoxidase studies but, in contrast to RMS, skeletal muscle markers such as myf-4, fast myosin and myoglobin are negative.(3,14) In our case, morphologic features such as poorly differentiated spindle cells and rhabdomyoblasts with eosinophilic cytoplasm with hyperchromatic nucleoli indicated spindle cell RMS and myogenin and desmin positivity confirmed the diagnosis.

Patient with paratesticular RMS, usually present with a painless scrotal mass and early diagnosis is usually made due to superficial location of tumor.(2) There is no specific tumor marker but tumor markers such as β -HCG and α -fetoprotein can be used to differentiate paratesticular RMS from testicular tumors. Scrotal USG can also be useful for differential diagnosis. In our patient, β -HCG and α -fetoprotein were negative and scrotal USG revealed an extratesticular tumor.

Prognosis of paratesticular RMS is better in children and adolescents treated with multimodal approach including surgery, adjuvant chemotherapy and radiotherapy with an overall survival rates over 80% in prospective randomized clinical studies.(15-17) Although there is no prospective study, it is accepted that prognosis in adult patients is worse than in children.(10,13) Prognostic factors in paratesticular RMS are local invasiveness, size, nodal involvement and patients age at diagnosis. Prognosis is better in patients with total surgical resection and recommended surgical procedure is high inguinal hemiscrotectomy. Due to possibility of scrotal microdissemination, trans-scrotal resection is not recommended. However, Ferrari and colleagues reported that local relapses were not detected in subgroup of 8 patients with trans-scrotal resection in their series. As expected metastases is an important prognostic factor. Patients in IRS group IV have an extremely poor prognosis with a 5 year survival rate of 22.2% while patients in group I-III have a 5 year survival rate of 94.6%. (16)

Data available on the management of adults with RMS is very limited and derived mostly from single institution retrospective studies. In the absence of prospective clinical trials, there is no optimal chemotherapy for the management of adults with RMS.(13,18,19) Chemotherapy regimens used in adults with RMS are usually derived from the pediatric clinical trials on RMS conducted by international cooperative groups. Vincristine, dactinomycin and cyclophosphamide (VAC) has been the standard chemotherapy for pediatric intermediate or high risk RMS (20). Ferrari et al. suggest that, vincristine and actinomycin could be an appropriate option for children with newly diagnosed, low risk embryonal RMS based on the results of Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (D9602), as patients treated with vincristine and actinomycin has similar 5-year survival rates compared to patients treated with VAC.(16,21). In IRS-IV, Vincristine, doxorubicin and cyclophosphamide alternating with ifofamid and etoposide was found to be effective for patients with intermediate-risk RMS. (22) In our case, there were no metastases on CT scan of thorax and abdomen and patient's clinical stage was defined as group I with an expected good prognosis and radiotherapy was given to left scrotum and inguinal canal. In the absence of data from prospective clinical trials and no defined optimal chemotherapy for adult RMS, adjuvant chemotherapy was not given.

RPLN dissection for accurate staging of paratesticular

RMS is controversial. In IRS-III rhabdomyosarcoma study (1984-1991), RPLN dissection has been performed on all paratesticular RMS patients. But in IRS IV (1991-1997), it is recommended only in patients with positive lymph nodes on abdominal CT. The distribution of patients changed between two study, group I patients increased from 68% in IRS-III to 82% in IRS-IV which is thought to result from decreased lymph node recognition on CT. The overall 3 year disease free survival (DFS) was 92% for patients treated on IRS-III and 86% for those treated on IRS-IV. Furthermore, adolescents with group II tumors on IRS-IV had better 3 year DFS compared to group I tumors (100% vs. 68%) most likely as a result of receiving radiotherapy and intensified chemotherapy.(11,15,23,24) It has been suggested that, CT can correctly detect positive RPLN's under 10 years of age but RPLN dissection should be done for correct staging in adolescent patients.(11,16)

Adult spindle cell RMS is extremely rare and in paratesticular region only few cases has been reported. Our case reflects that, patients with spindle cell RMS has better prognosis and with early detection, RPLN dissection may not be necessary for patients with paratesticular spindle cell RMS.

References

1. Khoubehi B, Mishra V, Ali M, Motiwala H, Karim O. Adult paratesticular tumours. *BJU Int.* 2002 Nov;90(7):707-715.
2. Paulino AC, Okcu MF. Rhabdomyosarcoma. *Curr Probl Cancer.* 2008;32(1):7-34.
3. Nascimento AF, Fletcher CDM. Spindle cell rhabdomyosarcoma in adults. *Am J Surg Pathol.* 2005 Aug;29(8):1106-13.
4. Cavazzana A, Schmidt D, Ninfo V, Harms D, Tollot M, Carli M, et al. Spindle Cell Rhabdomyosarcoma - a Prognostically Favorable Variant of Rhabdomyosarcoma. *Am J Surg Pathol.* 1992 Mar;16(3):229-235.
5. Leuschner I, Newton W, Schmidt D, Sachs N, Asmar L, Hamoudi A, et al. Spindle Cell Variants of Embryonal Rhabdomyosarcoma in the Paratesticular Region - a Report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Am J Surg Pathol.* 1993 Mar;17(3):221-230.
6. Betlach J, Nozicka Z. Paratesticular spindle cell embryonal rhabdomyosarcoma in a 50-year-old man, case report. *Cesk Patol.* 1998 Apr;34(2):54-57.
7. Kizer W, Dykes T, Brent E, Chatham J, Schwartz B. Paratesticular spindle cell rhabdomyosarcoma in an adult. *J Urol.* 2001 Aug;166(2):606-607.
8. Silvestris N, Zito FA, Resta L, Popescu O, Rossi R, Montemurro S, et al. Unique case of giant adult paratesticular spindle cell rhabdomyosarcoma. *Urology.* 2009 Mar;73(3):500-502.
9. Walterhouse DO, Pappo AS, Baker KS, Parham DM, Anderson JR, Donaldson SS, et al. Rhabdomyosarcoma of the parotid region occurring in childhood and adolescence. *Cancer.* 2001;92(12):3135-3146.
10. Kattan J, Culine S, Terrier-Lacombe MJ, Théodore C, Droz JP. Paratesticular rhabdomyosarcoma in adult patients: 16-year experience at Institut Gustave-Roussy. *Ann Oncol.* 1993 Dec;4(10):871-5.
11. Wiener ES, Anderson JR, Ojimba JI, Lobe TE, Paidas C, Andrassy RJ, et al. Controversies in the management of paratesticular rhabdomyosarcoma: is staging retroperitoneal lymph node dissection necessary for adolescents with resected paratesticular rhabdomyosarcoma? *Semin Pediatr Surg.* 2001;10(3):146-152.
12. Haga K, Kashiwagi A, Nagamori S, Yamashiro K. Adult paratesticular rhabdomyosarcoma. *Nat Clin Pract Urol.* 2005;2(8):398.
13. Hawkins W, Hoos A, Antonescu C, Urist M, Leung D, Gold J, et al. Clinicopathologic analysis of patients with adult rhabdomyosarcoma. *Cancer.* 2001 Feb 15;91(4):794-803.
14. Mentzel T, Kuhnen C. Spindle cell rhabdomyosarcoma in adults: clinicopathological and immunohistochemical analysis of seven new cases. *Virchows Archiv.* 2006 Nov;449(5):554-560.
15. Crist W, Anderson J, Meza J, Fryer C, Raney R, Ruymann F, et al. Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: Results for patients with nonmetastatic disease. *J Clin Oncol.* 2001 Jun 15;19(12):3091-3102.
16. Ferrari A, Bisogno G, Casanova M, Meazza C, Piva L, Cecchetto G, et al. Paratesticular rhabdomyosarcoma: Report from the Italian and German Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 2002 Jan 15;20(2):449-455.
17. Ferrari A, Casanova M, Massimino M, Luksch R, Piva L, Fossati-Bellani F. The Management of Paratesticular Rhabdomyosarcoma: A Single Institutional Experience with 44 Consecutive Children. *J Urol.* 1998 Mar;159(3):1031-1034.
18. Ferrari A, Dileo P, Casanova M, Bertulli R, Meazza C, Gandola L, Navarra P, Collini P, Gronchi A, Olmi P, Fossati-Bellani F, Casali PG. Rhabdomyosarcoma in adults. A retrospective analysis of 171 patients treated at a single institution. *Cancer.* 2003;98:571-580.
19. Little DJ, Ballo MT, Zagars GK, Pisters PW, Patel SR, El-Naggar AK, Garden AS, Benjamin RS. Adult rhabdomyosarcoma: outcome following multimodality treatment. *Cancer.* 2002 Jul 15;95(2):377-88.
20. Arndt CA, Stoner JA, Hawkins DS, Rodeberg DA, Hayes-Jordan AA, Paidas CN, Parham DM, Teot LA, Wharam MD, Breneman JC, Donaldson SS, Anderson JR, Meyer WH. Vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide compared with vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide alternating with vincristine, topotecan, and cyclophosphamide for intermediate-risk rhabdomyosarcoma: children's oncology group study D9803. *J Clin Oncol.* 2009 Nov 1;27(31):5182-8.

21. Raney RB, Walterhouse DO, Meza JL, Andrassy RJ, Breneman JC, Crist WM, Maurer HM, Meyer WH, Parham DM, Anderson JR: Results of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group D9602 protocol, using vincristine and dactinomycin with or without cyclophosphamide and radiation therapy, for newly diagnosed patients with low-risk embryonal rhabdomyosarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2011 Apr 1;29(10):1312-8.
22. Arndt CA, Hawkins DS, Meyer WH, Sencer SF, Neglia JP, Anderson JR: Comparison of results of a pilot study of alternating vincristine/doxorubicin/cyclophosphamide and etoposide/ifosfamide with IRS-IV in intermediate risk rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2008 Jan;50(1):33-6
23. Hermans BP, Foster RS, Bihrlle R, Little S, Sandler A, Einhorn LH, et al. Is Retroperitoneal Lymph Node Dissection Necessary for Adult Paratesticular Rhabdomyosarcoma? *J Urol.* 1998 Aralık;160(6, Part 1):2074-2077.
24. Crist W, Gehan EA, Ragab AH, Dickman PS, Donaldson SS, Fryer C, et al. The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J Clin Oncol.* 1995 Mar;13(3):610-30.

Corresponding author: Uğur ERSOY

Department of Medical Oncology, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Education and Research Hospital, Ankara, Turkey

Phone: 0.312.596 20 00

E-mail: dr.ugur.ersoy@gmail.com

Yüksek Ateş, Baş Ağrısı ve Bilinç Bulanıklığının Nadir Görülen Nedeni Olarak Solvent Maruziyeti: Olgu Sunumu

Solvent Exposure as a Rare Cause of High Fever, Headache and Loss of Consciousness: A Case Report

Aydın ÇİFCİ¹, Bülent KALAYCI², Serap BİBEROĞLU³

¹ Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Kırıkkale, Türkiye

² Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Kırıkkale, Türkiye

³ Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi Acil Servis, Kırıkkale, Türkiye

Geliş Tarihi:21.02.2013 Kabul Tarihi: 29.08.2013

Özet

Yüksek ateş ve enfeksiyon tablosu hastaneye müracaatların belki de en önemli kısmını oluşturmaktadır. Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi Acil Servis'e halsizlik, baş dönmesi, baş ağrısı, bulanık görme, bilinç bulanıklığı, yüksek ateş şikayetleri nedeniyle gelen 35 yaşındaki erkek hastanın kapalı bir ortamda kimyasal çözücü olarak kullanılan solvent dumanına maruz kaldığı öğrenildi. Hastanın etiyolojiye yönelik fizik muayene ve laboratuvar tetkiklerinde bilinç bulanıklığı ve ateşi açıklayacak neden saptanamadı. Solvent maruziyeti sonrası nadiren de olsa yüksek ateş ve bilinç bulanıklığı gelişebileceğinden klinisyenler solvent zehirlenmesini ayırıcı tanıda düşünmelidir.

Anahtar Kelimeler: Solvent, yüksek ateş, baş ağrısı, bilinç bulanıklığı

Abstract

High fever and infection perhaps form the most important part of hospital admissions. It was stated that the male patient (35) who came to hospital with the complaints of weakness, vertigo, headache, blurred vision, loss of consciousness and high fever was exposed to solvent smoke which was used as chemical solvent in an indoor area. No reason to explain the loss of consciousness and high fever was found in laboratory tests and physical examination for etiology of the patient. Clinicians should take solvent poisoning into account during the differential diagnosis as high fever and confusion can emerge after solvent exposure, rarely though.

Keywords: Solvent, high fever, headache, loss of consciousness

Giriş

Günümüzde hastaların polikliniklere ve özellikle de acil servislere müracaatında en sık rastlanan nedenlerin başında yüksek ateş gelmektedir. Hastaların tedavisinde en önemli aşama doğru teşhisin konulmasıdır. Ateş, baş ağrısı, bilinç bulanıklığı ile gelen hastada ayırıcı tanıda öncelikle ansefalit, menenjit gibi santral sinir sistemi enfeksi-

yonları, tifo, sepsis, şiddetli viral enfeksiyonlar gibi enfeksiyöz nedenler düşünülmelidir. Enfeksiyöz neden dışında diyabetik ketoasidoz, santral sinir sistemi neoplazmaları, hematoma, emboli, kollajen doku hastalıkları ve granüloamatöz hastalıklar, tiroid krizi ve nadiren çeşitli kimyasal maddelere maruziyet de böyle bir tabloya neden olabilir.

Tanı için tam bir öykünün alınması önemlidir ve bunda al-

kol alımı, ilaçlar, iş ile ilgili temaslar, evcil hayvanlar, seyahat, ailesel hastalıklar ve daha önceki hastalıklar hakkındaki bilgi yer almalıdır. Hasta detaylı bir fizik muayene neden geçirilmelidir. Orofarenks (dental apse), tiroit (tiroidit), temporal bölge (temporal arterit), ense sertliği (Kernig, Brudzenski), kalp, solunum sistemi, abdomen, cilt muayenesi eksiksiz yapılmalıdır. Laboratuvar tetkiklerinden tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, biyokimya, göğüs radyografisi, abdomen ultrasonu, tiroid hormonları bakılmalı, kan kültürleri alınmalı, duruma göre gerekirse viral markerlar, abdomen ve beyin tomografisi, ekokardiyografi gibi tetkikler de yapılmalıdır (1,2).

Hasta işyerinde kimyasal bir maddeye (asbest, silika, toksik gazlar, kimyasal çözücüler; solvent vs.) maruz kalacak şekilde çalışıyorsa bu yönden de araştırılmalıdır. Çeşitli literatürlerde makine ve kimya sanayisinde araçların temizliğinde kimyasal çözücü olarak kullanılan bazı solventlerin (trichloroethylene, propil bromid, isopropanol vb. içeren) de baş ağrısı ve bilinç bulanıklığına neden olabileceği ve bazı kişilerde yüksek ateşe neden olabileceği bildirilmiştir. Teknoloji ve sanayinin giderek geliştiği günümüzde tüm dünyada bu tür kimyasal maddelerin kullanımını giderek artmaktadır. Boya sanayi, mürekkep, farmakoloji, yapışkan yapımı, baskı mürekkepi, organik çözücü, pestisid, kozmetik yapımı ve ev temizleyici vs.yapımında kullanılmaktadır. En sık kullanılan solventler; isopropanol, toluene, xylene, methylene chlorid, trichloroethylene, perchloroethylene ve propil bromiddir. Bu solventlere akut maruziyet başağrısı, sersemlik, görme bozukluğu, ateş, boğaz ağrısı, ilerleyici bilinç azalması ve felç yapabilir hatta ölüme bile neden olabilir (3-5).

Olgu

Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi Acil Servis'e halsizlik, baş dönmesi, baş ağrısı, bilinç bulanıklığı, görme bozukluğu, yüksek ateş şikayetleri ile genel durumu kötü halde gelen 35 yaşındaki erkek hasta ileri tetkik ve tedavi amacıyla yatırıldı. Anamnezinden şikayetlerinin 4 gündür olduğu öğrenildi. Hastanın mekanik araç temizliği için yağ çözücü kimyasal solvent kullandığı ve kapalı bir ortamda solvent dumanına saatlerce maruz kaldığı öğrenildi. Hastanın özgeçmişinde herhangi bir özellik yoktu ve kimyasal çözücü solvent maruziyeti öncesi de herhangi bir şikayeti olmadığını öğrenildi. Etiyolojiye yönelik fizik muayenesinde bilinç bulanıklığı, 40 OC'a ulaşan ateşi ve buna bağlı olan taşikardisi dışında bulgusu yoktu. Santral sinir sistemine yönelik muayenesi bilinç bulanıklığı, ışığa bakamama dışında normaldi. Hastanın ateş, başağrısı, ışığa bakamama, iştahsızlık, kollarda kasılma, ağrı ve bulantı, ses kısıklığı ve hafif boğaz ağrısı şikayeti vardı. Tekrar tekrar

yapılan kulak burun boğaz muayenesinde ve diğer sistem muayenelerinde enfeksiyon odağı saptanmadı.

Laboratuvar tetkiklerinde tam kan sayımı; başta lökosit: 9570/mm³ (%80 parçalı), hemoglobin 13.6 gram/dl, trombosit 228.000/mm³ olmak üzere tümü normal sınırlardaydı. Biyokimya değerleri; glukoz:106 mg/dL, kreatinin: 0.8 mg/dL, alanin aminotransferaz: 11 U/L, albumin: 4.1 gram/dL olmak üzere diğer tüm biyokimyasal değerler de normal sınırlardaydı. Tam idrar tetkiki normaldi ve mikroskopik incelemede 1-2 lökosit vardı. Eritrosit sedimentasyon hızı 38 mm/saat ve CRP 11.3 mg/dl (normal değerler 0-0.5) hafif-orta derecede yüksek, romatolojik testler, immünglobinler, tiroid hormonları normaldi. Detaylı viral markerlar (hepatit, TORCH grubu), brusella, tifo testleri ve kan, boğaz, idrar kültürleri negatifti. Tüberküloz yönünden balgam incelemesi ve kültürü negatit geldi. Göğüs radyogramı, abdomen, tiroid ultrasonografisi, ekokardiyografi, tüm abdomen ve beyin bilgisayarlı tomografisi normaldi. Toraks bilgisayarlı tomografisinde, her iki akciğer alt lobda multifokal milimetrik infiltratif alanlar, yer yer ince fibrolineer odaklar izlendi ve bu bilinç bulanıklığı ve ateşi açıklayacak bir neden olarak düşünülmedi.

Hastaya yüksek ateşe yönelik semptomatik tedavi ve oral alımı olmadığı için parenteral mayi desteği verildi. Takiplerinde nöroloji, kardioloji ve göğüs hastalıkları konsültasyonları yapıldı. Tedavinin 4. gününde ateşi, baş ağrısı, bilinç bulanıklığı azalmaya, oral alımı düzelmeye başladı. Hastanın 10 günlük takip ve destek tedavisi sonrası genel durumu düzeldi ve herhangi bir şikayeti kalmayan hasta şifa ile taburcu edildi.

Tartışma

Hastaların polikliniklere ve özellikle de acil servislere müracaatında en sık rastlanan nedenlerin başında yüksek ateş gelmektedir (1). Bir hastalıkla mücadelede en önemli basamak öncelikle doğru tanının konulmasıdır ama tanı koymak için de öncelikle o hastalığın aklımıza gelmesi gerekir. Bu hastalarda bazen tanı koyamayız ve hastalara semptomatik tedavi veririz. Günümüzde kimyasal maddelerin kullanımı tüm dünyada teknolojiyle doğru orantılı olarak giderek artmaktadır. Çoğu kez çeşitli nedenlerden dolayı bu kimyasal maddelere solunum, sindirim veya cilt yoluyla maruz kalırız. Kimyasallar sadece kimya sanayinde çalışanlar için değil, solunan havayı, içecek suyu, yiyecekleri kirleterek, ormanları ve gölleri etkileyerek ekosistemi değiştirebilir, çevreyi ve o çevredeki canlıları da olumsuz etkileyebilir. Bazı kimyasalların zararlarının yıllar sonra ortaya çıkması, tehlikeli olarak görülmemesi ve yaratacağı sonuçların risk olarak algılanmaması, kanıksanmış ve sıradan ürünler olarak tehlikesiz gibi kabul edilmiş olması,

kimyasal maruziyet sonrası her zaman belirgin, gözle görünür, hemen fark edilir bir etkinin ortaya çıkmaması, kullanılan pek çok kimyasalın etiketinde sadece ticari ismin bulunup içerikleri hakkında bilgi olmaması, kimyasalların değişik isimlerinin bulunması vb. gibi pek çok etmen de kimyasalların riskini arttırmaktadır (4-6).

Bizim takip ettiğimiz hasta iş makineleri temizliğinde kullanılan ve trichloroethylene, propil bromid ve isopropanol içeren kimyasal çözücü solvante kapalı ortamda saatlerce maruz kalmış ve sonrasında şikayetleri başlamış. Bu tür maddelerin maruziyet sonrası halsizlik, baş dönmesi, başboğaz ağrısı, sersemlik, nefes darlığı, görme bozukluğu, iştahsızlık ve nadiren ateşe neden olabileceği bilinmektedir. Literatürde bilinç bulanıklığı ve nadiren yüksek ateşe de yol açtığı olgular da bildirilmiştir (5,6).

Sonuç

Bu olgu sunumunu yaparak hem kimyasalların zararlarına vurgu yapmak hem de yüksek ateş, baş ağrısı ve bilinç bulanıklığı ile gelen hastalarda nadir de olsa bu durumun solvent maruziyetinden kaynaklanabileceğini ve hastaların bu yönden de sorgulanması gerektiğine dikkat çekmek istedik.

Kaynaklar

1. The Merck Manual Tanı/Tedavi El Kitabı, 16. Baskı. Berkow R, Fletcher AJ. Çeviri Editörleri: Murat Keklikoğlu, Muzaffer Tuzcu. Nobel Tıp Kitabevleri 1995.
2. 5 Dakikada Enfeksiyon Hastalıkları Değerlendirmesi. Gorbach SL, Falagas M. Çeviri Editörleri: Tuncay Hasip Sözen, Salih Cesur. Nobel Tıp Kitabevleri 2005.
3. Samukawa M, Ichihara G, Oka N, et al. A case of severe neurotoxicity associated with exposure to 1-bromopropane, an alternative to ozone-depleting or global-warming solvents. Arch Intern Med. 2012 Sep 10;172(16):1257-60. doi:10.1001/archinternmed.2012.3987.
4. Albers JW, Wald JJ, Garabrant DH, et al. Neurologic evaluation of workers previously diagnosed with solvent-induced toxic encephalopathy. J Occup Environ Med. 2000 Apr;42(4):410-23.
5. Dick FD. Solvent neurotoxicity. Occup Environ Med. 2006 March;63(3):221-226.
6. Martinez TT, Jaeger RW, deCastro FJ, et al. A comparison of the absorption and metabolism of isopropyl alcohol by oral, dermal, and inhalation routes. Vet Hum Toxicol. 1986 Jun; 28(3):233-6.

Sorumlu Yazar: Dr. Aydın ÇİFTÇİ

S. B. Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi,

İç Hastalıkları Kliniği, Kırıkkale-TÜRKİYE

Tel.0 (318) 215 10 00

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

Radikal Nefrektomi Sonrası Soliter Kemik Metastazı Gösteren ve Preoperatif Transkateter Embolizasyon Uygulanan Renal Hücreli Kanseri: Olgu Sunumu

Renal Cell Carcinoma Is Showing Solitary Bone Metastasis After Radical Nephrectomy And Preoperative Transcatheter Embolization Is Applied: A Case Report

İlkay AKMANGİT², Hatice KAPLANOĞLU¹, Veysel KAPLANOĞLU²

¹ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği, Ankara-TÜRKİYE

² Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 06.08.2012

Kabul Tarihi:29.08.2013

Özet

Renal hücreli kanser (RHK) renal parankimin en sık görülen primer malign tümördür. En sık akciğer, karaciğer, kemik, beyin, lenf nodları ve kontralateral böbreğe metastaz yapar. Olguların %20-35'inde kemik metastazı görülür. Kemik metastazları ağrı, mobilitenin azalması ve patolojik fraktürlere yol açtığı için, morbiditenin esas nedenini oluşturmaktadır. Soliter kemik metastazlarında en iyi tedavi yöntemi lezyonun cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Transkateter embolizasyon tekniği intraoperatif kanamayı sınırlamak için, hem nefrektomiden önce primer tümörde, hem de metastatik kemik lezyonlarında uygulanmaktadır. Sunulan olguda RHK tanısı ile nefrektomi operasyonu yapılan, 4 yıl sonra sağ humerus diafiz kesiminde metastaz ortaya çıkan ve transkateter embolizasyon uygulanan olguyu literatür ışığında ve radyolojik bulgular eşliğinde sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Renal hücreli kanser , kemik metastazı, transkateter embolizasyon

Abstract

Renal cell carcinoma is the most common primary malignant tumor of renal parenchyma. RCC most commonly spreads to lung, liver, bone, brain, lymph nodes and contralateral kidney. Bone metastases are seen %20-35 of RCC cases. Main reason of morbidity in RCC patients are pain, decrease of mobility and pathological fractures cause by bone metastases. In solitary lesions best treatment is removal of lesion by surgery. Transcatheter embolisation used for limiting intraoperative bleeding, both on primary tumor before nephrectomy and metastatic bone lesions. In this case we aim to present a case which underwent surgery for RCC which diagnosed with bone metastas in diafiz part of humerus 4 years later and transcatheter embolisation performed with literature sources and radiological findings.

Keywords: Renal cell carcinoma, bone metastases, transcatheter embolisation

Giriş

Renal hücreli kanser (RHK), primer malign renal parankimal tümörlerin %90'ını oluşturmaktadır (1). En sık 50-70 yaşları arasında görülür ve 2/1 oranında erkek dominansı gösterir (2). Erken metastaz yapma özelliğinde olup, kemik akciğerden sonra ikinci sık uzak metastaz yeridir (3). Hastalarda kemik metastazı ağrı, mobilitenin azalması ve patolojik fraktürlere yol açtığı için, morbiditenin esas nedenini oluşturmaktadır (4). Kemik metastazlarının te-

davisinde uygulanabilecek palyatif tedavi seçenekleri sınırlıdır. Soliter metastazların, özellikle akciğer ve kemik metastazlarının cerrahi eksizyonun yaşam süresini olumlu etkilediği bildirilmiştir (5). Transkateter embolizasyon (TKE) tekniği intraoperatif kanamayı sınırlamak için, hem nefrektomiden önce primer tümörde, hem de metastatik kemik lezyonlarında uygulanmaktadır (6).

Bu çalışmada RHK tanısı ile nefrektomi operasyonu yapılan, 4 yıl sonra sağ humerus diafiz kesiminde metastaz

ortaya çıkan ve transkateter embolizasyon uygulanan olgu sunulmuş, literatür gözden geçirilmiştir.

Olgu Sunumu

Elli yaşında kadın hastada, Haziran 2008 tarihinde rutin inceleme dahilinde yapılan tüm abdomen US ve BT tetkiklerinde; sol böbrek orta kesimde 6.5x6 cm boyutlarında, Doppler US incelemede kanlanması izlenen, periferik kontrastlanma gösteren, santralinde nekroz ile uyumlu geniş kistik alan bulunan, düzgün konturlu kitle lezyonu izlendi. Bu bulgularla olguya böbrek tümörü ön tanısıyla operasyon planlandı. Temmuz 2008 tarihinde sol radikal nefrektomi yapıldı. Patoloji sonucu, sol böbrekte renal hücreli kanser (berrak hücreli tip), Fuhrman Grade 1, kapsül tümör negatif, perirenal yağ dokusu negatif, cerrahi sınırlarda tümör negatif, üreter cerrahi sınır negatif ve renal vende tümör negatif bulundu. Postoperatif dönemde altı aylık aralıklarla olgu takibe alındı.

Ocak 2012 tarihinde olgu, ilk kez 3 ay önce başlayan ve giderek şiddetlenen sağ kol ağrısı, kolda hareket ettirememesi ve güç kaybı şikayetleriyle hastanemiz ortopedi polikliniğine başvurdu. Ortopedik değerlendirme sonucu çekilen sağ kol grafisinde; sağ humerus distal 1/3 cisimde patolojik kırık ve litik lezyon saptandı (Resim 1).



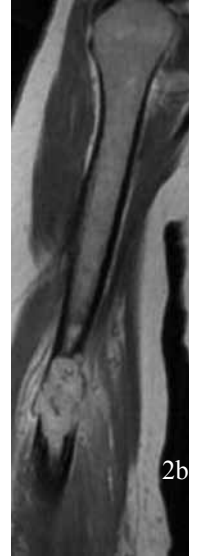
Resim 1: Sağ humerus distal 1/3 cisimde patolojik kırık ve litik lezyonun izlenmesi.

Travma hikayesi olmayan olguya semptomlarını hafifletmek için konservatif tedavi verildi ve olgunun RHK operasyonu öyküsü nedeniyle öncelikle metastaz düşünüldü. Olguya sağ kol MR-MR Anjiyografi tetkikleri yapıldı. MR tetkikinde, humerus orta - 1/3 distal kesim düzeyinde medüller alanda yerleşimli, korteksi çepi çevre destrükte eden, T1A görüntülerde heterojen hipo-intermediate, T2A görüntülerde heterojen hiperintens, intravenöz kon-

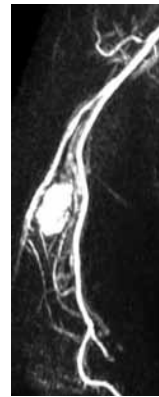
trast madde enjeksiyonu sonrasında yoğun kontrastlanan, belirgin patolojik vaskularizasyon gösteren yaklaşık 4x2.5x2cm. (KK-TR-AP) boyutlarında ekspansil karakterli kitle lezyonu izlendi (Resim 2a, b). MR anjiyografi



Resim 2a, b: Humerus orta - 1/3 distal kesim düzeyinde medüller alanda yerleşimli, korteksi çepi çevre destrükte eden, T1A görüntülerde heterojen hipo-intermediate, T2A görüntülerde heterojen hiperintens, ekspansil karakterli kitle lezyonu izleniyor.

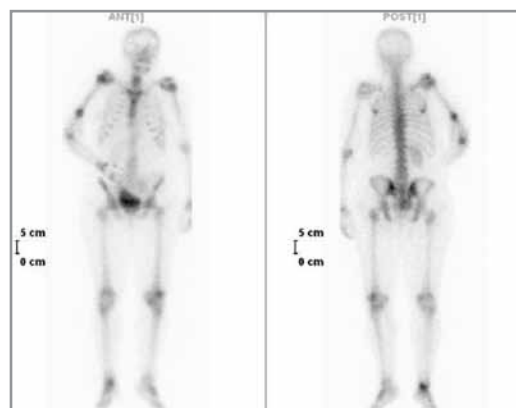


tetkikinde, kitlenin arteria profunda brachiden doğrudan dal aldığı, ayrıca brakial arterden de ince dallar almakta olduğu saptandı (Resim 3).



Resim 3: MR anjiyografi tetkikinde, kitlenin arteria profunda brachiden doğrudan dal aldığı, brakial arterden de ince dallar alıyor.

Tüm vücut kemik sintigrafisinde, sağ humerus 1/3 distal diafizde belirgin malign karakterde fokal aktivite tutulumu izlendi (Resim 4).

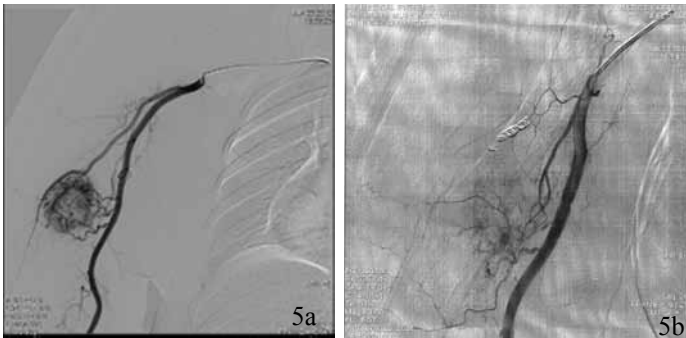


Resim 4: Tüm vücut kemik sintigrafisinde, sağ humerus 1/3 distal diafizde belirgin malign karakterde fokal aktivite tutulumu izleniyor.

Lezyonun yerleşim yeri, direk grafi ve MR tetkikinde tanımlanan kitle lezyonuna karşılık gelmekteydi. Diğer kemik yapılarında metastaz (patolojik bulgu) saptanmadı. Toraks BT tetkiki normaldi. Olguya patolojik fraktür için operasyon yapılması, operasyon öncesinde intraoperatif kanamayı önlemek ve hasta şikayetlerini azaltmak amacıyla kitleye yönelik embolizasyon yapılması planlandı.

Preoperatif laboratuvar tetkiklerinde, hemoglobün 9,3 g/dL (10,8 - 14,9), hemotokrit %29,1 (36 - 45) olarak tespit edildi.

Olguya standart 5F diagnostik anjiyografi kateteri ile, polivinil alkol ve koil kullanılarak embolizasyon yapıldı. Embolizasyondan önce ve sonra arteriogramlar alındı. Kitlede komplet devaskularizasyon sağlandı (Resim 5). Embolizasyonu takiben 48 saat sonra olgu operasyona alındı. Genel anestezi altında kırık hattı lateralinden insizyon ile kitleye ulaşıldı. Kortikal kemiği perforan eden hemorojik, frajil, litik ve yumuşak dokuları invaze eden frajil lezyon izlendi. Patoloji için materyal alındı ve 2 adet distal kilit vidası konuldu arada kalan defekt için 1 adet kemik çimentosu kullanıldı. İşlem sonrasında olgunun ağrısında ortalama iki gün içerisinde belirgin azalma izlendi. Takiplerde ekstremitenin fonksiyonunda kısmen de olsa geriye dönüş olduğu görüldü. Hastaya daha sonra radyoterapi uygulandı.



Resim 5a, b: Embolizasyondan önce ve sonra arteriogramlar alındı. Kitlede komplet devaskularizasyon sağlandı.

Tartışma

Renal hücreli kanser erişkin malignitelerinin %3' ünü, tüm renal kanserlerin %90' ını oluşturmaktadır. Olguların %60' dan fazlası abdominal görüntüleme yöntemlerinin artmasıyla insidental olarak bulunmaktadır. Bizim olgumuz 50 yaşında kadın olup, başka nedenle yapılan abdominal US incelenmesinde insidental olarak RHK bulunmuştur. Erken metastaz yapma özelliğindedir. En sık akciğer (%50-60); kemik(%30-40), karaciğer (%30-40), adrenal bez, kontralateral böbrek, retroperiton ve

beyin (her biri %5) olmak üzere her organa metastaz yapabilir (7).

Kemik metastazı olguların 1/3' ünde klinik olarak okült primer tümörün, osseöz metastazı ile sıklıkla soliter şekilde ortaya çıkar. Pür litik, ekspansil, oldukça hipervasküler olup sıklıkla eşlik eden yumuşak doku komponenti bulunmaktadır. İskelet metastazlarının en sık görüldüğü kemikler; kosta, vertebra, pelvis, kranyum ve proksimal femurdur (9). Bizim olgumuzda kemik metastazı nefrektomiden 4 yıl sonra humerus diafizer kesimde ortaya çıktı.

Kemik metastazı ağrı, mobilitenin azalması ve patolojik fraktürlere yol açtığı için, morbiditenin esas nedenini oluşturmaktadır (4). Radyogramlarda kemik destrüksiyonunun görülebilmesi için %40-50 oranında trabeküler kemik yıkımı olması gerekir (9). Direk grafide sınırları net seçilemeyen, yumuşak dokuya uzanımlı, litik, destrüktif, ekspansil lezyon şeklinedirler. BT tetkikinde kemik destrüksiyonu ve bazen eşlik eden kontrast tutan yumuşak doku kitlesi şeklinde görülür (10). Kemik metastazı soliter ise veya tedaviye dirençli ağrı varsa, patolojik fraktür gelişme riski yüksekse, metastazlar rezeke edilmektedir. Soliter kemik metastazlarının cerrahi eksizyonunun yaşam süresini olumlu etkilediği bildirilmiştir (5). Patolojik fraktür gelişmiş ise o ekstremitede fonksiyon kaybına da neden olmaktadır. Metastazların hipervasküler natürde olması, operasyon esnasında kontrol edilemeyen ağır kanamalara ve sonuçta teknik zorluklara neden olmaktadır. Transkateter embolizasyonun en sık endikasyonu preoperatif devaskularizasyondur. Bu teknik intraoperatif kanamayı sınırlamak için, hem nefrektomiden önce primer tümörde, hem de metastatik kemik lezyonlarında uygulanmaktadır. Embolizasyon, rezeke edilemeyen tümörlerde, ağrıyı azaltmak ve kanamayı kontrol etmek için, preoperatif dönemde ise; cerrahi sırasında kan kaybını azaltmak amacıyla yapılmaktadır (6). Hastaların semptomlarında 1- 9 ay arasında değişen sürelerde düzelme veya hafifleme bildirilmiştir (11).

Transkateter embolizasyona bağlı komplikasyonlar ve yan etkiler oldukça nadirdir. Postembolizasyon sendromu olarak bilinen ağrı, ateş, kusma ve halsizlikle karakterize tablo en sık görülür. Ayrıca sinir yaralanması, deri nekrozu, kas dokusunda abse gelişimi ve ölüm görülebilen diğer komplikasyonlardır. Sunulan olguda herhangi bir komplikasyonla karşılaşılması. Embolizasyonda sıklıkla 4-5 French diagnostik kateterler kullanılmasına rağmen son dönemde koaksiyel mikrokater sistemlerinin kullanımı önerilmektedir. Çünkü koaksiyel yaklaşım vazospazm ve disseksiyon insidansını azaltmaktadır (12). Sunulan

olguya 5 F diagnostik katater ile girişim yapıldı ve komplikasyonla karşılaşılmadı.

Embolizasyonda polivinil alkol (PVA), koil, veya gelfoam kullanılmaktadır. Gelfoam partiküllerinin belirgin şekli olmayıp, enzimler tarafından indirgenmekte ve geçici oklüzyona neden olmaktadır. Yapılan bir çalışmada gelfoamla embolizasyon sonrasında 3 gün içinde tümörde revaskülarizasyon izlenmiş ve intraoperatif belirgin kanama ile sonuçlanmıştır (13). Gelfoamın PVA partikülleri ile karşılaştırıldığında intraoperatif kanamayı önlemede daha az etkindir (14). Berkefeld ve ark. (15) çalışmalarında preoperatif koille yapılan embolizasyonun intraoperatif kanamayı engellemede çok etkili olmadığını bildirmişlerdir. Polivinil alkolün ve koil birlikte kullanımının kanamayı durdurmada daha etkin ve faydalıdır (12, 16). Bu teknikle hipervasküler RHK metastazlarına kan desteği kesilmiş ve tümör büyümesi azaltılmış olur. Böylece periost distansiyonu ve destrüksiyonu yavaşlatılır veya tamamen durdurulur. Bu alanda kan dolaşımı ve ödem azalır, komşuluğunda bulunan sinirler ve bunu saran yumuşak doku üzerindeki basınç ortadan kalkar (11). İşlem sonrasında olgularda 48 saat içerisinde ağrı azalma gözlenir. Takiplerde olguların çoğunluğunda tutulan ekstremitelerde fonksiyon kazanımı ve nörolojik defisitte düzelme izlendiği bildirilmiştir (17).

Sonuç olarak RHK olgularında kemik metastazlarının preoperatif embolizasyonu, stabilizasyon sırasında intraoperatif kanama kontrolünde, oldukça güvenli ve efektif, aynı zamanda gerektiğinde tekrarlanabilir bir yöntemdir.

Kaynaklar

1. Daria E, Setlik, Kevin M. McCluskey, Jeffrey A. McDavid. Renal Cell Carcinoma Manifesting as a Solitary Bone Metastasis. *RadioGraphics* 2009; 29:2184–2189
2. Francis IR. Detection, staging and surveillance in renal cell carcinoma. *Cancer Imaging* 2006; 6:168-174.
3. Wood SL, Brown JE. Skeletal metastasis in renal cell carcinoma: current and future management options. *Cancer Treat Rev* 2012; 38:284-91.
4. Anselm B, Frank B, Gerary G, et al. Treatment of bone metastasis and local recurrence from RCC with immunochemotherapy and radiation. *World J of Urology* 2005; 10:1007-1013.
5. Thyavihally YB, Mahantshetty U, Chamarajanagar RS, Raibhatanavar SG, Tongaonkar HB. Management of renal cell carcinoma with solitary metastasis. *World J Surg Oncol* 2005; 3:48.
6. Chatziioannou AN, Johnson ME, Pneumaticos SG, Lawrence DD, Carrasco CH. Preoperative embolization of bone metastases from renal cell carcinoma. *Euro Radiol* 2000; 10:593-596.
7. Nyree Griffin, Martin E. Gore, S. Aslam Sohaib. Imaging in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *AJR* 2007; 189:360–370.
8. Les KA, Nicholas RW, Rougraff B, et al. Local progression after operative treatment of metastatic kidney cancer. *Clin Orthop Relat Res* 2001; 390:206-211.
9. Durr HR, Refior HJ. Prognosis of skeletal metastases. *Orthopade* 1998; 27: 294-300.
10. Paule B. Interleukin-6 and bone metastasis of renal cancer. *Prog Urol* 2001; 11: 368-375.
11. Andrew R. Forauer, Elizabeth Kent, Wojciech Cwikiel, Peggy Esper, Bruce Redman. Selective palliative transcatheter embolization of bony metastases from renal cell carcinoma. *Acta Oncologica* 2007; 46: 1012-1018.
12. Sun S, Lang EV. Bone metastases from renal cell carcinoma: preoperative embolization. *J Vasc Interv Radiol* 1998; 9:263–269.
13. Staudenherz A, Steiner B, Puig S, Kainberger F, Leitha T. Is there a diagnostic role for bone scanning of patients with a high pre-test probability for metastatic renal cell carcinoma? *Cancer* 1999; 85:153–155.
14. Smith TP, Gray L, Weinstein JN, Richardson WJ, Payne CS. Preoperative transarterial embolization of spinal column neoplasms. *J Vasc Interv Radiol* 1995; 6:863–869.
15. Berkefeld J, Scale D, Kirchner J, Heinrich T, Kollath J. Hypervascular spinal tumors: influence of the embolization technique on perioperative hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20:757–763.
16. Manke C, Bretschneider T, Lenhart M, et al. Spinal metastases from renal cell carcinoma: effect of preoperative particle embolization on intraoperative blood loss. *Am J Neuroradiol* 2001; 22: 997–1003.
17. Koike Y, Takizawa K, Ogawa Y, et al. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) or embolization (TAE) for symptomatic bone metastases as a palliative treatment. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011; 34:793-801.

Sorumlu Yazar: Uz. Dr. Hatice KAPLANOĞLU
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Radyoloji Kliniği, Ankara-TÜRKİYE
Tel: 0 (312) 596 20 00
E-mail: hatice.altkaynak@yahoo.com.tr

Single Coronary Artery and Trombus Aspiration: A Case Report

Tek Koroner Arter ve Trombüs Aspirasyonu: Vaka Sunumu

Ahmet Göktuğ ERTEM¹, Tolga HAN EFE², Mehmet AYTÜRK³, Ekrem YETER³

¹ Department of cardiology, Ankara Penal Institution Campus State Hospital, Ankara, TURKEY

² Department of cardiology, Mus State Hospital, Mus, TURKEY

³ Department of cardiology, Diskapi Yıldırım Beyazıt Education and Research Hospital, Ankara, TURKEY

Geliş Tarihi: 25.12.2012

Kabul Tarihi:29.08.2013

Abstract

We report a case of isolated single coronary artery. A 65 year-old man was presented with chest pain, who was diagnosed as inferior myocardial infarction. During coronary angiography, we revealed single coronary artery, originating from right sinus valsalva, and stenosis on right coronary artery. Because of trombus burden, we performed successful trombus aspiration, and stent implantation.

Keywords: Acute coronary syndrome, coronary anomaly, trombus aspiration

Özet

Bu vakada izole tek koroner arter anomalisi sunulmaktadır. 65 yaşında erkek hasta göğüs ağrısı ile prezente olup, inferiyor miyokart enfarktüsü tanısı almıştır. Koroner anjiyografi sırasında sağ sinus valsalvadan köken alan tek koroner anomalisi ve sağ koroner arterde darlık tespit edilip, trombüs yükünün fazla olması nedeniyle başarılı trombüs aspirasyonu ve stent implantasyonu yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Akut koroner sendrom, koroner anomali, trombüs aspirasyonu

Introduction

During routine cardiac catheterization, coronary anomalies is rarely seen. The frequency of coronary artery anomalies in patients undergoing coronary angiography is reported to range from 0.2% to 1% and 0.3% in autopsies (1,2). Isolated single coronary artery (SCA) occurs in approximately 0.024–0.066% of the population who underwent coronary angiography (2,3).

Coronary artery anomalies in association with congenital heart disease such as tetralogy of Fallot, transposition of great arteries, persistent truncus arteriosus, pulmonary atresia, coronary arteriovenous fistula and bicuspid aortic valve, is enough to be worth considering. It is reported that 40% of SCA anomalies are associated with congenital heart diseases (4).

Case Report

A 65 year-old man was admitted to emergency department with typical chest pain ongoing about one and half hour. His physical examination was unremarkable. History was significant for diabetes mellitus (DM), and hypertension. Electrocardiography (ECG) showed ST segment elevation on inferior and lateral precordial leads (Figure 1). Laboratory data revealed hemoglobin level 15,5 gr/dl, serum glucose level 266 mg/dl, serum creatinine level 1,32 mg/dl, troponin I level 1,811 ng/ml (normal range 0-0,006 ng/ml), creatinine kinase MB level 44 U/L (normal range 0-25 U/L), and creatinine kinase level 265 U/L (normal range 0- 300 U/L), respectively. Coronary angiography was performed immediately, did not demonstrate vessel, which originating from the left coronary sinus. A single

coronary artery originated from a single ostium in the right coronary sinus. Additionally, the right coronary artery (RCA), the left anterior descending coronary artery (LAD), and the circumflex artery (Cx) were all originating from a solitary ostium from the right coronary sinus, and 90% stenosis of the RCA (Figure 2A). Because of higher coronary thrombus burden, we decided to performed trombus aspiration for the RCA (Figure 2B, C). After trombus

aspiration (Figure 2D), the lesion was crossed with 0.014 inch floppy guidewire, and we deployed bare metal stent without predilatation (Figure 2E, F). Echocardiography revealed ejection fraction of 35%, hypokinesia of the inferoposterolateral wall. He was discharged after five days later on ASA 100 mg/day, clopidogrel 75 mg/day, ramipril 5 mg/day, bisoprolol 5 mg/day, and atorvastatin 80 mg/day.

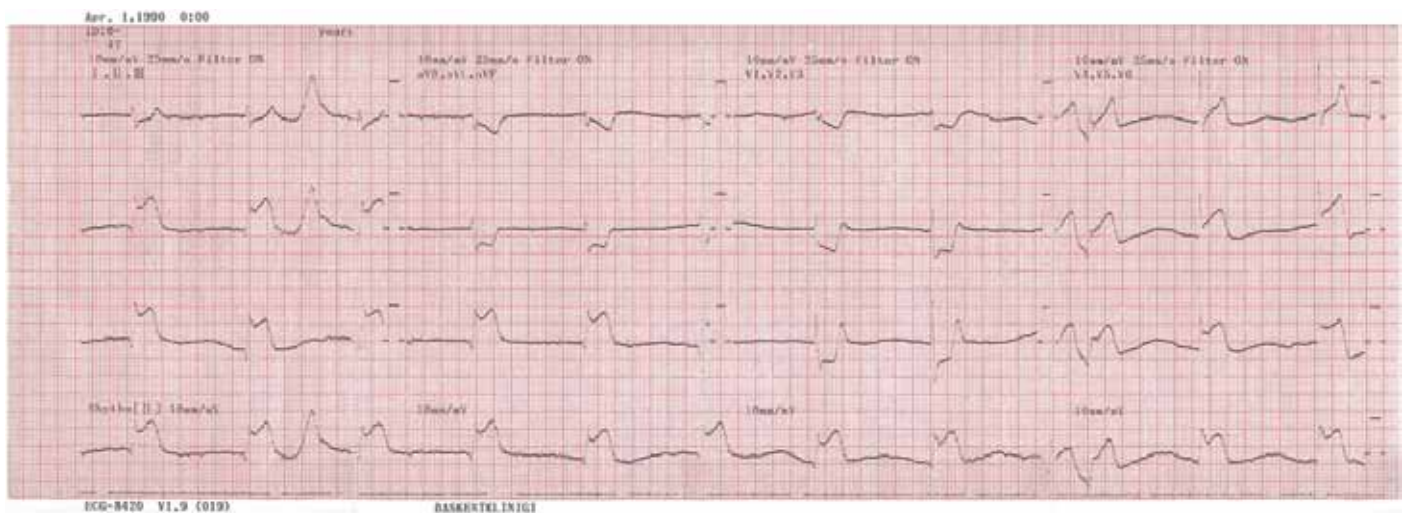


Figure 1: The electrocardiography showed ST elevation on inferior and precordial lateral leads.



Figure 2:

- A. Angiographic view of a single coronary artery originating from the right coronary sinus (arrows).
- B. Angiographic view of stenosis in the midportion of the RCA with high burden of thrombus (arrow).
- C. Angiographic view of thrombus aspiration wire, which crossed the lesion.
- D. Angiographic view of the lesion after thrombus aspiration (arrow).
- E. Angiographic view of stent deployment procedure (arrow).
- F. Angiographic view of selective catheterization of RCA showing good result of coronary stent deployment.

Discussion

The link between coronary anomaly and myocardial ischemia are often matter of controversy; A few theories such as, kinking of the coronary artery, flap-like closure of the abnormal slitlike coronary lumen, and compression of the coronary artery between the aorta and the pulmonary trunk, have been proposed to explain this relationship⁵.

Coronary anomalies prognosis is generally good, however, in some cases, angina, syncope, heart failure, myocardial infarction, and sudden death have been reported may develop. The most serious condition among the risks that can be caused by coronary anomalies is sudden death. Only half of the patients with coronary artery anomaly is symptomatic⁶. Therapy is individualized based on the patient's condition. Patient's age, associated coronary lesions and ischemic symptoms, the most decisive factors in making the decision to treat coronary anomalies.

Coronary angiography is still the "sine qua non" diagnostic and therapeutic tool and gold standard to accurately diagnose and evaluate coronary anomalies⁷. Failed visualization any one of the coronary arteries, coronary artery anomalies should be considered. Multidetector computerized tomography (MDCT) and other imaging techniques can be used in patients with difficult diagnosis of angiographically⁸.

In addition, distal embolization by leading to a decrease or discontinuation of coronary flow, reduced effectiveness reperfusion treatment and causes ischemia, removal of the thrombus from the vessel lumen, reduces the risk of distal embolisation during subsequent angioplasty and stent deployment. The results of Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS) trial showed that thrombus aspiration therapy during primary PCI improved surrogate end-points, and it can be able to show that improved myocardial perfusion is associated with better clinical outcomes^{9,10}.

After coronary angiography performed, we decided to perform thrombus aspiration for distal coronary macroemboli because of the higher coronary thrombus burden, large amount of myocardium in jeopardy, and the possibility of the development of no-reflow.

References

1. Yamanaka O, Hobbs RE. Coronary artery anomalies in 126,595 patients undergoing coronary arteriography. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1990; 21:28-40.
2. Tuncer C, Batyraliev T, Yilmaz R, Gokce M, Eryonucu B, Koroglu S. Origin and distribution anomalies of the left anterior descending artery in 70,850 adult patients: Multicenter data collection. *Cathet Cardiovasc Int* 2006; 68:574-585.
3. Lipton MJ, Barry WH, Obrez I, Silverman JF, Wexler L. Isolated single coronary artery: Diagnosis, angiographic classification, and clinical significance. *Radiology* 1979; 130:39-47.
4. Ongen JA, Goodyer AV. Patterns of distribution of the single coronary artery. *Yale J Biol Med* 1970; 43:11-21.
5. Frescura C, Basso C, Thiene G, Corrado D, Pennelli, Angelini A, Daliento L: Anomalous origin of coronary arteries and risk of sudden death: a study based on an autopsy population of congenital heart disease. *Hum Pathol* 1998; 29:689-695.
6. Taylor AJ, Rogan KM, Virmani R. Sudden cardiac death associated with isolated congenital coronary artery anomalies. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:640-7.
7. Nakamura M, Matsuoka H, Kawakami H, Komatsu J, Itou T, Higashino H, et al. Giant congenital coronary artery fistula to left brachial vein clearly detected by multidetector computed tomography. *Circ J* 2006; 70:796-799.
8. Manghat NE, Morgan-Hughes GJ, Marshall AJ, Roobottom CA. Multidetector row computed tomography: imaging congenital coronary artery anomalies in adults. *Heart* 2005; 91:1515-22.
9. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008; 358:557-567.
10. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC et al. Cardiac death and reinfarction after one year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a one-year follow-up study. *Lancet*, 2008; 371:1915-1920.

Corresponding author: Ahmet Goktug Ertem, M.D.

Sogutozu Konutlari, Sogutozu Mah. 2185. Sk 7/A No:56 06510
Cankaya/ Ankara/ Turkey

Phone: 00905323944334

E-mail: agertem@hotmail.com

mHRPK tedavisinde Dosetaksel sonrası; SAĞKALIM İÇİN FARKLI BİR IŞIK



JEVTANA® (kabazitaksel)

De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al; for the TROPIC Investigators. Lancet 2010;376(9747):1147-1154

JEVTANA 60 mg/ 1.5 ml infüzyonluk Konsantrasyon Çözeltisi ve Çözücü: Her 1.5 ml infüzyonluk Konsantrasyon Çözeltisi 60 mg kabazitaksel içerir. Çözücünün tamamı ile seyreltilmesi sonrasında, çözeltinin kabazitaksel konsantrasyonu 10 mg/ml'dir. Endikasyonları: Hormonal tedaviye ve sonrasında dosetaksel temelli kemoterapiye dirençli olan metastatik hastalıkta, progresyonun PSA ve görüntüleme yöntemleriyle gösterildiği performans durumu ECOG-0-1 olan, metastatik prostat kanserli hastalarda prednizolon ile kombine olarak kullanılması endikedir. Kontraindikasyonları: Kabazitaksel, diğer toksanlara veya polisorbat 80 dahil ilacı formülasyonunda bulunan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı ciddi aşırı duyarlılık öyküsü, nötrali sayısını $< 1500/mm^3$ olması, hepatik yetmezlik, aynı anda sarı humma aşısı ile bağışıklama. Uyarılar/Önemli: Tüm hastalara, kabazitaksel infüzyonuna başlamadan önce aşırı duyarlılık reaksiyonları için premedikasyon yapılmalıdır. Özellikle ilk ve ikinci infüzyon sırasında olmak üzere hastalar aşırı duyarlılık reaksiyonları açısından yakından izlenmelidir. Hipersensitivite reaksiyonları kabazitaksel infüzyonuna başlamadan sonra birkaç dakika içinde meydana gelebilir. Hipotansiyon ve bronkospazm tedavisi için uygun koşullar ve ekipman hazır bulunmalıdır. Ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları ortaya çıkabilir ve yaygın ödem/ödem/eritem, hipotansiyon ve bronkospazmı içerebilir. Ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonlarında kabazitaksel infüzyonu hemen kesilmeli ve uygun tedaviye başlanmalıdır. Aşırı duyarlılık reaksiyonu görülen hastalarda JEVTANA tedavisi kesilmelidir. Kabazitaksel tedavisi gören hastalar nötropeni komplikasyonları (febril nötropeni, uzamış nötropeni veya nötropenik enfeksiyon) riskinin düşürülmesi için profilaktik G-CSF alabilir. Klinik özellikleri açısından yüksek riskli olan > 65 yaş, zayıf performans düzeyi, önceden geçirilmiş febril nötropeni, önceden yapılan yaygın radyasyon uygulamaları, zayıf beslenme düzeyi veya eşlik eden diğer ciddi hastalıklar ve bu özellikleri nedeniyle uzamış nötropenin komplikasyonlarına daha yatkın olan hastalarda, G-CSF ile primer profilaksi düşülmelidir. Nötropeni kabazitaksel tedavisinde görülen en yaygın advers reaksiyondur. İlk siklus boyunca hafiflik olarak ve daha sonraki siklusların başında tam kan sayımının izlenmesi gerekir; buna göre gerektiğinde doz ayarlaması yapılır. Febril nötropeni ya da uygun tedaviye karşın uzamış nötropeni durumunda doz azaltılmalıdır. Ancak hastanın nötrali sayısı $1500/mm^3$ ve üzerine çıktığında tedaviye tekrar başlanır. Kabazitaksel uygulamasının ardından diyare gelişen hastalar, yaygın kullanılan anti-diyare ilaçlarla tedavi edilmelidir. Hastanın rehidratasyonu için uygun önlemler alınmalıdır. Diyare, önceden abdominal/pelvik radyasyon uygulanmış olan hastalarda daha sık görülebilir. Dehidratasyon 65 yaş ve üzerindeki hastalarda daha siktir. Hastaların rehidratasyonu ve başta potasyum olmak üzere, serum elektrolit düzeylerinin takibi ve düzeltilmesi için gereken önlemler alınmalıdır. Derece 2-3 diyarede tedavinin entelenmesi ya da doz azaltılması gerekebilir. Bulantı ve kusması olan hastalar yaygın kullanılan antiemetiklerle tedavi edilmelidir. Kabazitaksel olan hastalarda, periferik nöropati, periferik duyuşel nöropati ve periferik motor nöropati ağruları bildirilmelidir. Kabazitaksel tedavisi alan hastalar ağrı, yama, karıncalanma, uyuşma veya kuvvetsizlik gibi nöropati semptomlarının gelişmesi halinde, tedaviye devam etmeden önce doktorlarını bu durum hakkında bilgilendirmeleri konusunda uyarılmalıdır. Nöropatinin varlığı veya ilerleyip ilerlemediği, her tedaviden önce hekim tarafından değerlendirilmelidir. Tedavi, semptomlar düzeline kadar ertelenmelidir. Persistan derece 2 periferik nöropatide, kabazitaksel dozu 25 mg/m² den 20 mg/m² ye düşürülmelidir. Sepsis, diyareye bağlı ciddi dehidratasyon, kusma ve obstrüktif ürüpati ile ilişkili renal bozukluklar bildirilmelidir. Ölümcül sonuçlanmış olan ogular da olmak üzere böbrek yetmezliği gözlenmiştir. Bu durumda, nedenin saptanması için uygun önlemler alınmalı ve gözlenmesi durumunda hasta uygun biçimde tedavi edilmelidir. Böbrek fonksiyonları izlenmelidir. Kabazitaksel tedavi sırasında yeterli hidrasyon sağlanmalıdır. Hastalar, günlük idrar çıkışında anlamlı bir değişiklik olması halinde bu durumu hemen bildirmeleri konusunda uyarılmalıdır. Serum kreatininin, başlangıçta, her kan sayımında ve hastanın idrar çıkışında bir değişiklik olduğunu bildirmesi halinde ölçülmelidir. Kabazitaksel tedavisi \geq Evre 3 CTCAS 4.0 böbrek yetmezliği gelişmesi halinde kesilmelidir. En sık taşikardi ve atrial fibrilasyon olmak üzere, kardiyak aritmiler bildirilmiştir. Yaşlı hastalarda ≥ 65 yaş) nöropeni veya febril nöropeni dahil olmak üzere bazı advers reaksiyonlar daha fazla görülebilir. JEVTANA tedavisi karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir. Kabazitaksel büyük oranda karaciğere metabolize edilir ve karaciğer yetmezliği, kabazitaksel konsantrasyonlarını artırabilir. Hemoglobin düzeyi < 10 g/dl olan hastalarda dikkatli olunmalı ve klinik olarak gereken uygun önlemler alınmalıdır. Kabazitaksel plazma konsantrasyonlarını yükseltebileceğinden, güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır. Kabazitaksel konsantrasyonlarını artırmaması beklenir. Bu nedenle, güçlü CYP3A inhibitörlerinin eszamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. CYP3A4'nin orta derecedeki inhibitörleriyle birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır. Kabazitaksel formel ilac etkileşimi çalışmalarını yapılmadığından, güçlü CYP3A4 indükörlerinin (örn. fenitoin, karbamazepin, rifampin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital) kabazitaksel konsantrasyonlarını azaltması beklenir. Bu nedenle, güçlü CYP3A indükörlerinin eszamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. Buna ek olarak, hastaların St. John's Wort (Sarı kantaron) kullanımından da kaçınılması gerekir. Kemoterapötik ajanlarla bağışıklığı zayıflamış olan hastalara canlı veya canlı-özlenmiş aşılama uygulanması önüne geçmek için, tedavi süresince hastada yeterli hidrasyon sağlanmalıdır. G-CSF dahil uygun tedaviye karşın uzamış derece 2-3 nötropeni > 1 hafta), febril nöropeni veya nötropenik enfeksiyon, derece 2-3 diyare veya uygun tedavi, sıvı ve elektrolit replasmanına karşın devam eden diyare, derece ≥ 2 periferik nöropati görülen hastalarda hasta ayarlaması yapılmalıdır/infüzyonluk çözeltinin hazırlanmasında iki basamaklı seyreltme işlemi çeşitli koşullarda yürütülmelidir. PVC infüzyon kapları ve polietilen infüzyon setleri kullanılmalıdır. Uygulama sırasında 0.22 μ m'lik dahilli filtre kullanılması önerilmektedir. Infüzyon çözeltisi kristalleşir ise çözelti kullanılmamalı ve atılmalıdır. Doz Aşımı: Kemik iliği baskılanması ve gastrointestinal bozukluklar gibi advers reaksiyonları önlenemeleri gözden geçirilmelidir. Hastaya zehirli bir birime alınması ve yakından izlenmelidir. Hemen reaksiyon G-CSF uygulanmalıdır. Diğer uygun semptomatik önlemler alınmalıdır. Raf ömrü: Açılmamış flakonlar: 3 yıl (30°C'nin altında oda sıcaklığı) Ruhsat sahibi: Sanofi Aventis İlaçları Ltd. Şti. Büyükdere Caddesi No:193 Levant 34394 - İstanbul Tel: (0212) 339 10 00. Fiyat: Parakende satış fiyatı: 10654,2 TL (14.5.2013). Ruhsat tarihi ve No: 13.02.2013 - 135/5. Detaylı bilgi için firmamıza başvurunuz. Reçete ile satılır. KUB Onayı: 13/02/2013 KUB Özeti: 24/05/2013

SANOİ ONKOLOJİ

Kadına Yönelik Şiddet

The Violence Against To Women

Şadıman KIYKAÇ ALTINBAŞ, Tuğba ALTUN ENSARİ

Etlık Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara - TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 23.06.2013

Kabul Tarihi:26.08.2013

Şiddet başka bir insana, kendine, bir gruba veya bir topluluğa karşı sahip olunan gücün, yaralama ya da kayıpla sonlanması veya sonlanma olasılığının yüksek olması şeklinde tehdit yoluyla ya da bizzat uygulanmasıdır (1). Kadına karşı şiddet ise kadın vücuduna, onun özgürlüğüne, benlik duygusuna (kişiliğine) ve özgüvenine zarar veren tüm tutum, davranış ve sözleri içermekte olup, bu durum yaşa, ırka veya gerçekleştiği ülkeye bağımlılık göstermez (2).

Aile içi şiddet, kadına karşı gerçekleştirilen şiddetin bir alt türü olup, yakın ilişki ortamında fiziksel, psikolojik ve seksüel zarar vermeyi içeren davranışlar bütünüdür. Şiddet kimi zaman fiziksel saldırıyı, psikolojik istismarı, istek dışı cinsel ilişkiyi ve kişiyi baskı ile kontrol etmeyi amaçlayan çeşitli tutumları içerebilir. Şiddet, her yaştan, her ırktan ve her sosyoekonomik düzeyden kadını yaygın olarak etkilemektedir. Kadınlara Karşı Her Türlü Ayrımcılığın Önlenmesi Komitesi, kadınlara yönelik toplumsal cinsiyete dayalı şiddeti, “bir kadına sırf kadın olduğu için yöneltilen ya da orantısız bir şekilde kadınları etkileyen baskı” olarak tanımlamıştır. Bu şiddetin uygulayıcıları çoğu zaman erkeklerdir ve fiziksel, seksüel veya psikolojik şiddet ve parasal kısıtlama yolu ile ekonomik baskı uygulayarak kurbanlarının üzerinde üstünlük sağlamaya çalışmaktadırlar (3,4).

Gebelikte şiddet, hem anne hem de fetus sağlığını olumsuz yönde etkileyen önemli bir problemdir ve kadına yönelik şiddetin başka bir boyutudur. Gebelikte şiddet sıklığı %0.9 ile %49 oranlarında bildirilmektedir (5). Şiddete maruziyet gebe kadında erken doğum, erken membran rüptürü, bebekte ise düşük doğum ağırlığı, fetal asfiksi, yumuşak doku hasarları gibi ciddi sağlık sorunları ile sonuçlanabilmektedir (6). Sanılanın aksine gebeliğin kadına uygulanan şiddetten koruyucu etkisinin bulunmadığı kaydedilmektedir. Gebelikten önce ve gebelik sırasındaki

şiddetle ilişkili faktörler düşük eğitim seviyesi, düşük gelir düzeyi ve işsizliktir (7,8).

Dünya Bankası verilerine göre dünya genelinde şiddet nedeniyle hayatını kaybeden 15-44 yaş grubundaki kadınların sayısı kanser, sıtma, trafik kazası ve savaşlar nedeniyle ölen kadınlardan daha fazladır (3). Evli veya ilişkisi olan kadınların %10-60'ının hayatlarında en az bir kez eşinden ya da eski partnerlerinden fiziksel şiddete maruz kaldığı bildirilmiştir (4). Kadına yönelen şiddet konusu yarattığı direkt ve dolaylı etkileri nedeniyle toplum sağlığı açısından da önemli bir durumdur. Şiddet temelde kadının enerjisini, özgüvenini ve fiziksel durumunu etkilerken biyolojik olarak sağlığını da tehdit etmektedir. Fiziksel şiddetin yarattığı gözle görülür travmalar, fonksiyon bozuklukları yanında reproduktif sistem ile ilgili sorunlar, gebelik sorunları, istenmeyen gebelikler, alkol ve ilaç bağımlılığı, posttravmatik stres bozukluğu, depresyon, anksiyete, intihar eğilimi gibi geniş bir yelpazeye yayılan ve her biri çok önemli sağlık problemleridir. Bu nedenle konunun ele alınması önemli bir toplumsal gereklilik olarak görülmelidir (9).

Şiddetin son basamağı olan kadın cinayetleri son yıllarda ciddi bir artış göstermiştir. Türkiye Cumhuriyeti Adalet Bakanlığı verilerine göre 2002 yılında 66 kadın cinayeti kaydı var iken, 2009 yılında bu sayı 953'e kadar çıkmıştır (10). Kadın intiharları da şiddetin yol açtığı bir başka toplumsal problemdir. Türkiye'de 2000'li yılların başlarında Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde kayda geçen çok sayıdaki kadın intiharları uluslararası düzeyde ilgi çekmiş ve Birleşmiş Milletler heyeti incelemelerde bulunmak üzere ülkemize ziyarette bulunmuştur. Bu dönemde iki aylık bir sürede Batman'da 40 kadın intihar girişiminde bulunurken bunlardan 27'si amacına ulaşmıştır. Diyarbakır'da 1999 yılında intihar nedeniyle ölenlerin %65'i kadınlardan

oluşmaktadır. Bu örnekler kısıtlı bir bölgeyi yansıtmakla birlikte dar ve küçük çevrelerde kadınların karşı karşıya kaldıkları sorunlar açısından yararlı birer örnek teşkil etmektedir.

Kadına yönelik şiddet konusunda farkındalık yaratmak ve çözüm önerileri sunmak üzere uluslararası ve ulusal birçok girişim ve örgütlenme gerçekleşmiştir. Birleşmiş Milletler (BM) 1975-1985 yılları arasında Kadın On Yılı ilan etmiş ve kadına yönelik şiddet konusunda standartlar belirleyip raporlar hazırlamıştır. 1993'de Viyana'da gerçekleşen Dünya İnsan Hakları Konferansı sonuç bildirgesinde kadının insan hakları kavramı BM insan hakları belgelerine girmiştir. Viyana Konferansı'nın önemli sonuçlarından biri de 1994 yılında İnsan Hakları Komisyonu'nca kadına yönelik şiddetin sebebi ve sonuçlarını araştırmak üzere özel raportör atanarak tüm dünyada kadına yönelik şiddet konusunda derinlemesine inceleme yapacak bir mekanizma kurulmuş olmasıdır. 1995 yılında Pekin'de düzenlenen Dördüncü Dünya Kadın Konferansı'nda kabul edilen Pekin Deklarasyonu ve Eylem Platformunda, kadına yönelik şiddetin kadına yönelik insan hakları ihlali olduğu benimsenmiştir. Uluslararası platformda konuya ilişkin en son gelişme ise Avrupa Konseyi Bakanlar Komitesi tarafından 7 Nisan 2011 tarihinde Strazburg'ta onaylanan "Kadınlara Yönelik Şiddet ve Aile İçi Şiddetin Önlenmesi ve Bunlarla Mücadeleye İlişkin Avrupa Konseyi Sözleşmesi"nin, İstanbul'da imzaya açılmış olmasıdır. Bu sözleşme kadına yönelik şiddet konusunda bağlayıcılığa sahip ilk ve tek uluslararası sözleşmedir.

Ülkemizde Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı tarafından taslağı hazırlanan 6284 sayılı Ailenin Korunması ve Kadına Karşı Şiddetin Önlenmesine Dair Kanun 20 Mart 2012'de yürürlüğe girmiştir. İlk olarak 2007 yılında yürürlüğe giren "Kadına Yönelik Aile İçi Şiddetle Mücadele Ulusal Eylem Planı 2007-2010" uygulaması ile bu konudaki kararlılık pekiştirilmeye çalışılmıştır. Daha sonra 2012 yılında da "Kadına Yönelik Şiddetle Mücadele Ulusal Eylem Planı 2012-2015" hazırlanmıştır ve yeni gereklilik ve gelişmeler ışığında yürütülmesi planlanmaktadır (11).

Şiddet insanlık tarihi kadar eski ve bir o kadar da utanç verici bir şekilde varlığını koruyan bir konudur. Toplumsal ve bireysel şiddetin artması, ırk veya toplum farkı gözetmeksizin önlemlerin hızla alınmasını gerektirir. Kadına yönelik şiddet toplumun en çekirdek yapısı olan aileyi birinci derecede etkilemektedir. Bu durum, içinde bulunulan toplum yapısı ve sağlığı ile etkileşen olaylar kaskadının en temelinde olması bakımından aile yapısına gerekli önemin verilmesini elzem kılmaktadır. Bu nedenler gözönüne alındığında şiddeti ortaya çıkaran durumların

net bir şekilde açıklığa kavuşturularak sağlıklı çözümler üretilebilmesi en birincil amaç olmalıdır.

Kaynaklar

1. Garcia-Moreno C, Jansen HA, Ellsberg M, Heise L, Watts CH; Health WHO Multi-country Study on Women's Health and Domestic Violence against Women Study Team. Prevalence of intimate partner violence: findings from the WHO multi-country study on women's health and domestic violence. *Lancet* 2006;368:1260-1269.
2. Xu X, Zhu F, O'Campo P, Koenig MA, Mock V, Campbell J. Prevalence of and risk factors for intimate partner violence in China. *Am J Public Health* 2005;95:78-85.
3. World Bank Study World Development Report: Investing in Health, New York, Oxford University Press, 1993.
4. Tjaden P, Thoennes N. Prevalence, incidence, and consequences of violence against women: findings from the National Violence against Women Survey. Research in brief. Washington, DC: US Dept. of Justice, Office of Justice Programs, November 1998, NCJ 172837.
5. Güler N. Gebelikte eşi tarafından kadına uygulanan fiziksel, duygusal, cinsel ve ekonomik şiddet ve ilişkili faktörler. *DEUHYO ED* 2010;3:72-77.
6. Boy A, Salihu HM. Intimate partner violence and birth outcomes: a systematic review. *Int J Fertil Womens Med.* 2004;49:159-164.
7. Heise L, Ellsberg M, Gottmoeller M. A global overview of gender based violence. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;78:S5-14.
8. Heise LL. Violence against women: an integrated, ecological framework. *Violence Against Women* 1998;4:262-290.
9. Ellsberg M, and Heise L. Researching Violence Against Women: A Practical Guide for Researchers and Activists. Washington DC, United States: World Health Organization, PATH; 2005.
10. Jansen HA, Uner S, Kardam F. National research on domestic violence against women in Turkey: summary report. [Internet] Ankara: ICON-Institut Public Sector Gmbh, Hacettepe University Institute of Population Studies, BNB Consulting Ltd Co.; 2009.
11. T.C. Aile Ve Sosyal Politikalar Bakanlığı Kadının Statüsü Genel Müdürlüğü Kadına Yönelik Şiddetle Mücadele Ulusal Eylem Planı 2012-2015, Ankara: 2012.

Sorumlu Yazar: Uz. Dr. Şadımın KIYKAÇ ALTINBAŞ,

Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma

Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Ankara, TÜRKİYE

Tel: +90 532 420 09 25

E-mail: sadimanaltin@gmail.com

FASLODEX™ 500mg
fulvestrant 250mg / 5ml x 2*

Yaşam Dolu...



*250mg / 5ml x 2 enjeksiyonluk çözelti halinde kullanıma sunulmaktadır.

Tıbbi ticari ürünün adı: Faslodex 250 mg/5ml enjeksiyonluk çözelti **Elkin madde:** fulvestrant.
Her enjektör: 250 mg fulvestrant içerir. **Ticari formun, ambalajın içeriği:** Her biri 5 ml Faslodex enjeksiyonluk çözelti içeren, emniyetli kapağa sahip bir veya iki adet berrak nötral camı (Tip I) enjektör. Enjektörler, polistirenden yapılmış piston çubukları ve her biri enjektöre ilâştirilecek iki güvenli iğne (Safety-Glide™) bir tepsi içinde sunulmaktadır. **Endikasyon:** Doğal ya da yapay postmenopozal kadınlardaki lokal olarak ilerlemiş veya metastaz yapmış ve endokrin tedaviden sonra ilerlemeye devam etmiş hormon reseptör pozitif meme kanserinin tedavisi. **Dozajı ve uygulama yöntemi: Erişkin yaşta kadınlar (yaşlılar dahil):** Önerilen doz ayda bir kez iki 5 ml'lik enjeksiyon olarak, her iki kalçaya intramusküler enjeksiyonla uygulanan toplam 500 mg ve bir defaya mahsus olarak ilk dozdan iki hafta sonra verilen ilave bir 500 mg. Enjeksiyonun yavaş uygulanması önerilir (1-2 dakika/enjeksiyon). 0-18 yaş arası çocuk ve adolesanlarda etkinlik ve güvenlilik değerlendirilmemiştir. Böbrek yetmezliği olan hastalar: Kreatinin klirensi >30 ml/dakika olan hastalarda doz ayarlanması önerilmez. Kreatinin klirensi <30 ml/dakika olan hastalarda etkinlik ve güvenlilik değerlendirilmemiştir. **Karaciğer yetmezliği olan hastalar:** Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanması önerilmez. Ancak fulvestrant maruziyeti artabileceğinden, Faslodex bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Ciddi derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda etkinlik ve güvenlilik değerlendirilmemiştir. **Başlıca yan etkiler ve alınması gereken önlemler:** Çok yaygın: bulantı, karaciğer enzimlerinde artış (ALT, AST, ALP), asteni, enjeksiyon bölgesi ağrısı. Yaygın: idrar yolu enfeksiyonları, aşırı duyarlılık reaksiyonları, anoreksi, baş ağrısı, venöz tromboembolizm, sıcak basması, kusma, diyare, deri döküntüsü, sırt ağrısı. Yaygın olmayan: vajinal monilyazis, lökore, vajinal hemoraji, enjeksiyon bölgesinde kanama ve şişlik. **Başlıca etkileşimleri, geçimsizlikleri:** Fulvestrant ile CYP 3A4 inhibitörlerini veya indükleyicilerini eşzamanlı kullanan hastalarda doz ayarlanması gereklidir. **Kontrendikasyonlar, uyarılar ve ürün kullanılırken dikkat edilmesi gereken durumlar:** Faslodex, etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı

duyarlılığı olan hastalarda, gebelikte ve emzirme döneminde, ileri derecede karaciğer yetmezliğinde kontrendikedir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda, klirensin azalması söz konusu olduğundan dikkatli kullanılmalıdır. İleri derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (kreatinin klirensi dakikada 30 ml, den düşük). Intramusküler uygulama yolu nedeniyle, kanamalı diyatezi veya trombositopenisi olan ya da antikoagülan tedavi altındaki hastalar tedavi edilirken dikkatle kullanılmalıdır. Meme kanseri ilerlemiş kadınlarda tromboembolik taşıyan hastalara Faslodex'i reçete ederken göz önünde bulundurulmalıdır. Fulvestrantın etki mekanizması nedeniyle potansiyel bir osteoporoz riski söz konusudur. İçeriğindeki alkol nedeniyle, alkol bağımlılığı olanlar için zararlı olabilir. Karaciğer hastalığı ya da epilepsi gibi yüksek risk grubundaki hastalar için dikkate alınmalıdır. **Gebelik dönemi:** gebelik kategorisi D'dir. Laktasyon dönemi: emzirme döneminde kontrendikedir. **Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler:** Hastaların araç veya makine kullanma yeteneği üzerinde etkisi yoktur veya etki ihmal edilebilir düzeydedir. Ancak, Faslodex tedavisi sırasında yaygın olarak asteni bildirildiğinden, araç veya makine kullanırken bu istenmeyen reaksiyonun görüldüğü hastalara dikkatli olmaları önerilmelidir. **Doz aşımı:** İnsanlarda doz aşımı deneyimi yoktur. Doz aşımının meydana gelmesi durumunda semptomatik destekleyici tedavi önerilmektedir. Saklama koşulları: 2° - 8°C arasında (buzdolabında), ışıktan korumak için orijinal ambalajında saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır. **Raf ömrü:** 48 ay. **Üretim yeri:** Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG Abnanya, Ruhsat sahibi: AstraZeneca İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti. Büyükdere Cad. Yapı Kredi Plaza, B-Blok Kat 4, Levent - İstanbul. Ruhsat tarihi ve numarası: 22.12.2005 - 118/91. Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz (Tel.: (0212) 317 23 00 - www.astrazeneca.com.tr). Reçete ile satılır. **KDV dahil perakende satış fiyatı:** Faslodex 250 mg/5 ml x 2 enjeksiyonluk çözelti 1189,24 TL (09.04.2012 itibarıyla). Güncel KÜB'ün Sağlık Bakanlığı tarafından onay tarihi: 30.01.2012

Long Term Outcomes of Physical Therapy A Patients With Agenesis of The Corpus Callosum

Korpus Kallozum Agenezili bir Hastada Fiziksel Tedavinin Uzun Dönem Sonuçları

Ayla AKBAL

Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon ABD, Çanakkale-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 29.08.2012

Kabul Tarihi:29.08.2013

To the editor

Agensis of the Corpus Callosum (ACC) is a rare birth defect in which there is a complete or partial absence of the corpus callosum of unknown causes. Signs and symptoms of ACC vary greatly among individuals. The clinical features most commonly in ACC are microcephaly, macrocephaly, seizures, developmental delay or retardation, hypotonia, poor motor coordination, delays in motor milestones such as sitting and walking, low perception of pain, delayed toilet training, and chewing and swallowing difficulties, vision impairments, some cognitive disabilities and social difficulties (1). Hypotonia is the most common tone abnormality, usually with reflexes depressed in proportion to the degree of hypotonia, though a small number of patients will have apparent corticospinal tract involvement and may even be spastic (2). The goals of treatment of ACC are speech therapy, physiotherapy, psychomotor therapy, occupational or educational therapy, psychotherapy, parent training, counseling for teachers. However, little is known about the rehabilitation outcomes of long-term survivors following treatment patient with ACC. Hence we reported that long-term (five years) rehabilitation results of a patient with ACC and the problems during this period.

Five years ago, 2-year-old female patient with ACC consulted to our clinic his complaint of unable to speak and sit. His history had febrile convulsions in the first year of the life. The patient's family had a brother's ACC. Magnetic resonance imaging examination was revealed ACC in cranial. Five years prior to the visit his physical examination was revealed social participation and cooperation,

moderate and bilateral strabismus. His neurologic examination was able to hold her head up. However the sitting balance of the patient needed support. The range of movements of all joints and the tonus of the all the muscle groups were normal in both upper and lower extremities. The deep tendon reflexes were hyperactive on left side. The plantar reflexes were bilaterally positive. Rehabilitative treatment was started and the patient was followed for 5 years. Rehabilitation the patient was having long times to perform due to significant memory and learning problems. The patient gained the sitting balances, kneeling balances, standing balances with posterior shelles and begins to take steps with long walking orthosis with the help of one person (respectively, at the 6th month, 1st year, 2nd year and 4th year of the rehabilitation). She has developed spasticity of adductor muscles and plantar flexor muscles at the 1st year of the rehabilitation programme. Spasticity was treated stretching exercises and oral baclofen. The gross motor function classification system (GMFCS) value was 5 and bimanual fine motor function value (BFMF) was 5 at the beginning of the rehabilitation programme, and by the end of the programme, GMFCS value was 3 and BFMF value was 2.

There is no standard course of treatment for ACC. Treatment usually involves management of signs and symptoms. Physical therapy can help address problems such as impaired coordination, motor delays, and spasticity. Rehabilitative treatment can be obtained through a specific training and using an adequate setting. However, the time to reach the objectives of the rehabilitation programme is more than the other neurological disorder in the similar ages.

Previous studies time of response to treatment has not been unknown. Our present case demonstrated that the early response to treatment was gained the sitting balances at the 6th month therapy. Gained kneeling balances and standing balances was achieved in the long-term. The patient was begun to take steps at the 4th year of the rehabilitative treatment. The main reason for this is that ACC leads to neuromuscular involvement and cognitive problems. That situation is an important problem during physical therapy. CNS plasticity that compensates for the reduced transfer of auditory spatial information between the cortical hemispheres it leads to improve functional and structural brain adaptation. Hence an important rehabilitative target must be CNS plasticity (3).

References

1. Shevell MI. Clinical and diagnostic profile of agenesis of the corpus callosum. *J Child Neurol.* 2002;17:896-900.
2. Schaefer GB, Mathy-Laikko P, Bodensteiner JB. Neurogenetic aspects of communication disorders. *Clin Commun Disord.* 1992;2:9-19.
3. Chiappedi M, Bejor M. Corpus callosum agenesis and rehabilitative treatment. *Ital J Pediatr.* 2010;36:64.

Sorumlu Yazar: Yrd. Doç. Dr.Ayla AKBAL

Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon ABD, Çanakkale-TÜRKİYE

Gsm: 0 505 319 35 14

E-mail: draylayavuz@gmail.com

BAŞARI GETİREN TEDAVİ¹



Referans: 1. Winter MC, Hancock BW. Ten years of rituximab in NHL. Expert Opin Drug Saf 2009;8(2):223-35.

MABTHERA® 100 – 500 mg İLAKON KISA ÜRÜN BİLGİSİ

Formülü: Bir ilakon 10 ml'de 100 mg, 50 ml'de 500 mg rituksimab içerir. Endikasyonları: Hodgkin-dışı Lenfoma: MabThera®, nükesden veya kemorezistan CD20 pozitif foliküler lenfoma, difüz büyük B hücreli lenfoma, mantle hücreli lenfoma tanımlı hastaların tedavisinde; Daha önce tedavi edilmiş evre III-IV foliküler lenfomalı hastalarda kemoterapi ile kombinasyon halinde; İndüksiyon tedavisine yanı veren foliküler lenfomalı hastalarda idame tedavisi olarak (en fazla 2 yıl süreyle ve en fazla 8 siklus olarak), CD20 pozitif, difüz büyük B hücreli lenfomada CHOP kemoterapi şemasına ek olarak kullanımı endikedir. Kronik Lenfositik Lösemi (KLL): Birinci basamak: MabThera®, tedavi endikasyonu olan, performans durumu iyi olan (ECOG 0-1), 17 p delesyonu bulunmayan KLL hastalarının birinci basamak tedavisinde iludurabin ve siklofoslamid ile kombine olarak kullanılır. Relaps/Refrakter (Nükseden/Dirençli): Relaps/refrakter, tedavi endikasyonu olan, daha önce iludurabin ve akliyleyiçi ajanlarla tedavi sonrası progresyon gelişmiş, 66 yaş ve altı, ECOG performans statüsü 0-1 olan, 17p delesyonu bulunmayan, kronik lenfositik lösemi hastalarında, iludurabin ve siklofoslamid ile kombine olarak 4 kür rituksimab kullanılması uygundur. İlk kürde 375 mg/m², diğer kürlerde 500 mg/m² kullanılabilir. 4 kür sonunda en az kısmi yanı almama halinde, 2 kür daha verilecek tedavi küre tanımlanabilir. Kontrendikasyonları: MabThera®'nın Hodgkin-dışı lenfoma ve kronik lenfositik lösemide kullanımda kontrendike olduğu durumlar: Etkin maddeye veya ürüne içindeki herhangi bir maddeye veya mürin proteinlerine aşırı duyarlılık olması durumu; Aktif, ciddi enfeksiyonlar; İmmün sistemi ciddi şekilde baskılanmış hastalar. Uyarılar/Önemli Etkiler: KLL mantle hücreli lenfoma hastaları gibi ağır tümör yükü altındaki ya da yüksek sayıda (≥25 x 10⁹/L) sirküle eden malign hücreye sahip hastalarda infüzyonla ilişkili şiddetli reaksiyon gelişme riski daha yüksek olabilir. Hızlı tümör lizis sendromu (TLS) geliştirme riski altındaki hastalarda TLS profilaksisi gündeme gelmelidir. Pulmoner yetmezlik öyküsü veya pulmoner tümör infiltrasyonu olan hastalar dikkatle tedavi edilmelidir. Şiddetli mukokütanöz reaksiyonlarla karşılaşılan hastalarda, tedaviye son verilmeli ve hastalar gecikmeden tıbbi kontrolden geçirilmelidir. Hayati tehdit etmeyen infüzyon ile ilgili reaksiyon görülme çözümlü hasta, MabThera® tedavisini tam olarak tamamlayabilmistir. MabThera®'ya karşı aşırı duyarlılık reaksiyonlarında acil kullanımı için adrenalin, antihistaminikler ve kortikosteroidler kullanıma hazır bulundurulmalıdır. Rituksimab sitotoksik kemoterapi ile birlikte kullanıldığında, özgeçmişinde hepatit B enfeksiyonu öyküsü bulunan hastaların aktif hepatit B enfeksiyonu belirtilerine karşı dikkatle izlenmeleri gerekir. Relaps/refrakter KLL hastalarında tedaviye devam edecek hastalardan yıldı bir Nöroloji konsültasyonu istenmesi gerekir. MabThera® infüzyonu sırasında hipotansiyon ortaya çıkabileceğinden, infüzyondan 12 saat önce antihipertansif ilaç verilmesine dikkat edilmelidir. MabThera® monoterapisi sırasında düzenli olarak kan hücrelerinin sayımına (trombosit sayısı dahil) dikkat edilmelidir. MabThera®, CHOP veya CVP kemoterapisi ile kombinasyon şeklinde verildiğinde, rutin tıbbi uygulamalar doğrultusunda tam kan sayımları yapılmalıdır. MabThera® infüzyonları, tüm reusitasyon olanaklarının bulunduğu merkezlerde ve deneyimli bir onkolog/hematologun gözetiminde uygulanmalıdır. Yan Etkiler: İlk rituksimab infüzyonu sırasında hastaların çoğunda başlıca ateş, titreme ve üşümeden oluşan infüzyonla ilişkili semptomlar meydana gelmiştir. Diğer semptomlar bulantı, ürtikler, bıkınlık, baş ağrısı, kasıntı, bronkospazm, dispne, anjiyödem, rinor, kusma, hipotansiyon, yüz ve boynuda kızamık ve hastalık bölgelerinde ağrıdır. R-CVP ve R-CHOP ile kombinasyon uygulamalarında da bulgur ve semptomlar monoterapi sırasında gözlenenler ile uyumludur. Hematolojik anomaliler hastaların küçük bir kısmında ortaya çıkmakta ve bunlar genellikle hafif, geri dönüşü olmaktadır. Diğer kemoterapilerle (örneğin, CHOP, MCP, CHVP-IFN) kombinasyonda MabThera® için güvenlik profili, MabThera® ve CVP ya da CHOP kombinasyonu için tanımlanan güvenlik profiline karşılaştırılabilir. 2 yıllık idame periyodu boyunca ciddi infüzyon ile ilgili reaksiyonlar, hastaların $\leq 1\%$ inde meydana gelmiştir ve rapor edilen enfeksiyonlar bakımından hiçbir kümülatif toksisite yoktur. İlaç Etkileşimleri: Şu anda MabThera® ile olası ilaç etkileşimleri konusunda sınırlı veri vardır. İnsan anti-mürin antikor (HAMA) veya insan anti-kimerik antikor (HACA) titrelerine sahip hastalar tanı veya tedavi amacıyla başka monoklonal antikorlarla tedavi edildiklerinde alevli reaksiyonlar veya aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişebilir. Gebelik ve laktasyon: Gebelik kategorisi C. Rituksimab'ın gebe kadınlarda kullanıma ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Kullanım şekli ve dozu: Dişük-erelli veya foliküler Hodgkin-dışı lenfoma: Başlangıç tedavisi: Erşkin hastalarda monoterapi olarak uygulanan MabThera® için önerilen doz, 4 hafta süreyle haftada bir kere i.v. infüzyon yoluyla verilen 375 mg/m² vücut yüzey alanıdır. Herhangi bir kemoterapi ile kombinasyon halinde önerilen MabThera® dozu, her siklusa 375 mg/m² vücut yüzey alanı olacak şekilde toplam: R-CVP ile birlikte 8 siklus (28 gün/siklus), R-MCP ile birlikte 8 siklus (21 gün/siklus), R-CHVP-Interferon ile 6 siklus (21 gün/siklus). Eğer uygulanabilirse, MabThera®, kemoterapinin glukokortikoid bileşeninin i.v. yolla verilmesinden sonra her bir kemoterapi siklusunun ilk gününde uygulanmalıdır. Yeniden tedavi: Başlangıçta MabThera®'ya yanı veren hastalar dört hafta süreyle haftada bir kere i.v. infüzyon yoluyla uygulanan 375 mg/m² vücut yüzey alanı dozunda MabThera® ile yeniden tedavi edilmişlerdir. İdame tedavisi: İndüksiyon tedavisine yanı vermiş olan hastalar, hastalık ilerleyene kadar ya da maksimum iki yıl süresince, üç ayda bir 375 mg/m² vücut yüzey alanı dozunda verilen MabThera® ile (en çok 8 siklus olarak) idame tedavisi görebilir. Difüz büyük B hücreli Hodgkin-dışı lenfoma: MabThera®, CHOP kemoterapisi ile kombinasyon şeklinde kullanılmaktadır. Önerilen MabThera® dozu, her kemoterapi siklusunun 1. gününde, 8 siklus için, CHOP rejiminin glukokortikoid bileşeni i.v. yolla uygulandıktan sonra verilmek üzere, 375 mg/m² vücut yüzey alanıdır; CHOP rejiminin öteki bileşenleri, MabThera® uygulandıktan sonra verilmelidir. MabThera®, sadece ona ayrılmış damar yoluyla, tek başına intravenöz infüzyonla uygulanır. Hazırlanmış infüzyon solüsyonları i.v. push veya bolus yoluyla uygulanmamalıdır. Her MabThera® infüzyonundan önce, bir analjezik/antipiretik (örn. parasetamol) ve bir antihistaminik ilaçtan (örn. difenhidramin) oluşan bir premedikasyon her zaman yapılmalıdır. İlk infüzyon: Önerilen ilk infüzyon hızı 50 mg/saatir; sonra her 30 dakikada bir 50 mg/saatlik artışlarla hız maksimum 400 mg/saatlik çıkartılabilir. İleeyen infüzyonlar: Sonraki MabThera® infüzyonlarına 100 mg/saat hızıyla başlanabilir ve daha sonra her 30 dakikada bir 100 mg/saatlik artışlarla oran maksimum 400 mg/saatlik çıkartılabilir. Yasal kategorisi: Reçete ile satılır. Daha geniş bilgi için firmamızın sayfasını, Ruhsat sahibi: Roche Müstahzarları San. A.Ş., Güney Plaza, Eski Büyükdere Caddesi No: 13 34398 Maslak-İstanbul Tel: (212) 366 90 00, Üretim Yeri İsim ve Adresi: F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, İsviçre Ticari Şekli: 10 ml'de 100 mg rituksimab (10 mg/ml) 2 ilakon içeren ambalajda ve 50 ml'de 500 mg rituksimab (10 mg/ml) 1 ilakon içeren ambalajda. Ruhsat tarihi ve no: 3.4.2002 - 112/17 -112/18. Güncel prospektüsün son yenilenme tarihi: 15.12.2011 MabThera® 500 mg tek ilakon %8 KDV Dahil Perakende Fiyatı ve Önay Tarihi: 2.161,52 / 20.12.2010 - MabThera® 100 mg 2 adet ilakon %8 KDV Dahil Perakende Fiyatı ve Önay Tarihi: 1062,92 TL / 29.03.2011.

Roche Müstahzarları San. A.Ş.
Güney Plaza, Eski Büyükdere Caddesi No: 13
34398 Maslak-İstanbul

www.roche.com.tr

Roche
Dialog
Bilgi Hatlı
444
7624

MabThera®
Rituksimab
BAŞARI GETİREN TEDAVİ¹

ORTADOĞU TIP DERGİSİ / YAZIM KURALLARI

YAZARLARIN DİKKATİNE

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

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

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

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

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

ÖRNEK:

KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİNDE VENA KAVA SÜPERİORUN NEDEN OLDUĞU SORUNLAR

Aslı GÜLER¹, Saniye YURT², Mehmet COŞKUN³

¹ Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Ankara

² Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi Radyoloji Kliniği, Ankara

³ Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara

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

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

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

Ölçme birimleri – Metrik sistem birimleri kullanılmalıdır.

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

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

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

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

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

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

Şekil ve resimler için hazırlanan dosyalar online gönderme sistemine birer birer yüklenmeli ve bu dosyalara tercihen "manuscriptcode_fig1.jpg" gibi bir isim verilmeli, yazar veya kurum adını içeren dosya adları kullanılmamalıdır.

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

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

Yazışma adresi makalenin sonunda belirtilmelidir.

Yazılar aşağıdaki adrese gönderilmeli ya da elden teslim edilmelidir.

ADRES: DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.
Bayındır 2 Sok. No: 63/12 Kızılay / ANKARA
www.dntortadoguyayincilik.com.tr
e-posta: bilgi@dntortadoguyayincilik.com.tr
Tel: 418 40 77 & Fax: 418 40 67

İLETİŞİM: Aslı ÇALIŞKAN
Tel: (0312) 418 40 77
e-posta: asliscaliskan@ortadogutipdergisi.com

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

ÖRNEK

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

**Daha önce tedavi almış
ALK pozitif, non-skuamöz,
mKHDAK hastalarında**



Fark Yaratır¹

ALK: Anaplastik lenfoma kinaz
mKHDAK: Metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri

Referans: 1. Subramanian J. et al. Recent Advances in Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology, 2012;7:260-265.

XALKORI® 250 mg Kapsül

Etkin madde: Krizotinib 250 mg. **Terapötik endikasyonlar:** XALKORI®, ALK (Anaplastik Lenfoma Kinaz) pozitifliği FISH testi ile doğrulanmış, en az bir seri kemoterapi kullanmış ve sonrasında progresyon göstermiş metastatik non-skuamöz küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarının tedavisinde endikedir. ALK testi, üniversite hastanelerinde, eğitim ve araştırma hastanelerinde veya bu test için sertifikalı özel hastaneler veya laboratuvarlarda yapılmış olmalıdır. **Pozoloji ve uygulama şekli:** Günde iki kez oral yolla alınan 250 mg. Hasta tedaviden yarar sağladığı sürece tedaviye devam edilir. **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:** Pediyatrik popülasyon: XALKORI®'nin pediyatrik hastalarda güvenliliği ve etkinliği belirlenmemiştir. Geriyatrik popülasyon: Bu alt gruptaki hastalar için veriler kısıtlı olduğundan, formal bir doz önerisi, ilave veriler mevcut olana kadar verilememektedir. **Kontrendikasyonlar:** Bileşimindeki maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı bulunan kimselerde ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır. **Özel kullanım uyarıları ve önlemleri:** Karaciğer Yetmezliği: XALKORI® tedavisi, karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli şekilde uygulanmalıdır. XALKORI® tedavisi alan hastalarda, ALT ve total bilirubini içeren karaciğer fonksiyon testleri ayda bir kez ve klinik açıdan gerekli olduğunda izlenmeli, transaminaz yükselmeleri oluşan hastalarda Grade 2, 3 veya 4 yükselme için tekrar testleri daha sık yapılmalıdır. **Böbrek Yetmezliği:** Klinik araştırmada hafif ve orta düzeyde böbrek yetmezliği olan hastalarda başlangıç dozu ayarlaması gerekmez. Şiddetli böbrek yetmezliği veya son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. **Pnömoni:** XALKORI®, klinik çalışmalarda, şiddetli, yaşamı tehdit eden veya ölümcül tedavi ile ilişkili pnömonitle ilişkili bulunmuştur. Hastalar, pnömoni düşündürülen pulmoner semptomlar açısından izlenmelidir. **QTc uzaması:** Konjenital uzun QT sendromu olan hastalarda XALKORI® kullanılmamalıdır. QTc uzaması hikayesine sahip veya predispozisyonu olan veya QT aralığını uzattığı bilinen ilaçları kullanan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Grade 4 QTc uzaması oluşan hastalarda XALKORI® kalıcı olarak sonlandırılmalıdır. **Görme ile ilgili etkiler:** Şiddetli artarsa veya devam ederse oftalmolojik değerlendirme yapılmalıdır. **Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler:** Krizotinib'in dar terapötik endekse sahip CYP3A substratları ile, CYP3A inhibitörleriyle ve indükleyicileri ile eş zamanlı uygulamasından kaçınılmalıdır. Ayrıca, PXR tarafından regüle edilen enzimleri (örn. CYP3A4 hariç CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1), P-gp substratları olan tıbbi ürünlerle eş zamanlı uygulanması, krizotinibin plazma konsantrasyonlarını arttırabilir. Bradikardik ajanlar ile kombinasyon halinde kullanılırken, aşırı bradikardi riski nedeniyle dikkatli olunmalıdır. **Gebelik kategorisi D'dir.** XALKORI® gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Krizotinibin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. **Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkiler:** XALKORI® kullanırken görme bozuklukları, baş dönmesi veya yorgunluk oluşan hastalar araç veya makine kullanırken dikkatli olmalıdır. **İstenmeyen etkiler:** Çok yaygın: Nötropeni, iştah kaybı, baş dönmesi, nöropati, disgezi, görme bozukluğu, bulantı, ishal, kusma, kabızlık, ödem, yorgunluk, alanin aminotransferaz artışı. Yaygın: Lökopeni, lenfopeni, anemi, hipofosfatemi, bradikardi, pnömoni, özofageal hastalık, dispepsi, döküntü, aspartat aminotransferaz artışı, elektrokardiyogram QT uzaması, kanda alkanin fosfataz artışı, Yaygın olmayan: Renal kist. **Doz aşımı ve tedavisi:** XALKORI® doz aşımının tedavisi, genel destekleyici tedbirlerden oluşmalıdır. XALKORI® için antidot bulunmamaktadır. **Raf ömrü:** 24 ay. **Saklamaya yönelik özel tedbirler:** 30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. **RUHSAT SAHİBİ:** Pfizer İlaçları Ltd.Şti. Muallim Naci Cad. No:55 34347 Ortaköy/ İSTANBUL Tel.: 0 212 310 70 00 Fax: 0 212 310 70 58. **Ruhsat Numarası:** 135/88 **Ruhsat Tarihi:** 03.04.2013. Çocukların ulaşamayacakları yerlerde ve ambalajında saklanmalıdır. Reçete ile satılır. Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz. www.pfizer.com.tr

CRZ13/44 (Ekim 2013)

Pfizer Onkoloji

www.pfizer.com.tr

XALKORI®
KRIZOTİNİB

Herceptin®

HER2-pozitif meme kanseri tedavisinin
tüm evrelerinde
sağkalımı
artırır.^{1,2}



Referanslar: 1. Prospektüs bilgisi. 2. NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology, Breast Cancer,V.I.2013.

Formülü: Bir flakon 150 mg trastuzumab içerir. **Endikasyonları:** Herceptin HER2'yi yüksek düzeyde eksprese eden metastatik meme kanserli hastaların tedavisinde, metastatik hastalığı için bir veya daha çok kez kemoterapi gören hastaların tedavisinde tek ajan olarak, metastatik hastalığı için kemoterapi görmemiş hastaların tedavisinde taksanlarla kombine olarak endikedir. Ayrıca Herceptin HER2'yi yüksek düzeyde eksprese eden erken evre meme kanserli hastalarda, lenf nodu tutulumu olan hastaların adjuvant ve neoadjuvant tedavisinde, lokal ileri hastalık bulguları olan hastaların neoadjuvant tedavisinde, lenf nodu tutulumu olmayan ancak hormon reseptörlerin negatif olması, tümör büyüklüğünün 2 cm'den fazla olması, grade 2 veya 3 olması ve yaşın 35'den küçük olması durumlarından birine sahip olan hastaların adjuvant tedavisinde endikedir. **Özellikleri:** Trastuzumab insan epidermal büyüme faktörü reseptör 2 proteininin (HER2) ekstraselüler bölgesini seçici olarak hedefleyen rekombinant DNA kökenli IgG yapısında bir insan monoklonal antikordur. In vitro deneyler ve hayvanlardaki çalışmalar trastuzumabın HER2'yi yüksek düzeyde eksprese eden insan tümör hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiğini göstermiştir. Ayrıca trastuzumab, antikora-bağlı hücre sel sitotoksitesi (ADCC) için güçlü bir araçtır. **Kontrendikasyonları:** Herceptin trastuzumab veya ilacın içerdiği diğer yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir. **Uyarılar/Önlemler:** Herceptin tedavisine kanser hastalarının tedavisinde deneyimli doktorun gözetimi altında başlanmalıdır. Kardiyomyopati ve hipersensitivite reaksiyonları gözlenebilir. Herceptin tedavisine başlanmadan ve tedavi esnasında sol ventrikül fonksiyonu değerlendirilmelidir. Kardiyak disfonksiyonlu hastaların yaklaşık üçte ikisi kardiyak semptomlar için tedavi görmüş; çoğu tedaviyle iyileşmiştir. **Yan Etkiler:** Enfüzyon reaksiyonu, kardiyovasküler problemler, asteni, sırt ağrısı, göğüs ağrısı, üşüme, ateş, grip sendromu, baş ağrısı, anoreksi, konstipasyon, diyare, dispepsi, şişkinlik, bulantı ve kusma. **İlaç Etkileşimleri:** İnsanlarda Herceptin ile yapılmış hiçbir formel ilaç etkileşim çalışması yoktur. Klinik çalışmalarda kullanılan başka ilaçlarla klinik açıdan anlamlı etkileşim gözlenmemiştir. **Kullanım Şekli ve Dozu:** Herceptin tedavisine başlamadan önce HER2 testi yapılması şarttır. Haftalık doz rejiminde başlangıç için önerilen uygulamada, 4 mg/kg [vücut ağırlığı] yüklenme dozundaki Herceptin 90 dakikalık intravenöz enfüzyon olarak uygulanır, sonraki dozlar için haftalık Herceptin dozu 2 mg/kg [vücut ağırlığı] dir. Başlangıçtaki yüklenme dozu iyi tolere edilirse doz, 30 dakikalık enfüzyon olarak uygulanabilir. Alternatif 3 haftalık doz programında başlangıç için önerilen 8 mg/kg [vücut ağırlığı] yüklenme dozu ve 3 hafta sonrasında 3 haftalık aralıklarla tekrarlanan 6 mg/kg [vücut ağırlığı] doz, 90 dakika süresince enfüzyon olarak uygulanır. Intravenöz yüklenme veya bolus olarak uygulanmamalıdır. **Yasal Kategorisi:** Reçete ile satılır. Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz. **Ruhsat Sahibi:** Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi, Güney Plaza, Eski Büyükdere Caddesi, No: 13, 34398 Maslak/İstanbul Tel: (212) 366 90 00, www.roche.com.tr. **Üretim Yeri İsim ve Adresi:** F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, İsviçre **Ticari Şekli:** Herceptin 150 mg tek dozlu lyofilize toz içeren flakon, 1 adet **Ruhsat Tarihi ve Numarası:** 01.08.2003-114/34 **Güncel prospektüsün son güncelleme tarihi:** 12.08.2009 **Herceptin 150 mg flakon %8 KDV Dahil Perakende Fiyatı ve Onay Tarihi:** 1147,65 TL / 16.07.2012



Roche Müstahzarları Sanayi A.Ş.
Güney Plaza Eski Büyükdere Caddesi No:13
34398 Maslak-İstanbul www.roche.com.tr



Ortak Geleceğimiz İçin Keşfediyoruz



Herceptin®
trastuzumab

Güç • Güven • Gelecek

Doktorlar için hazırlanmıştır. HER/007/Q3/2013