



Türk

Klinik Laboratuvar

TURKISH JOURNAL of CLINICAL LABORATORY Dergisi

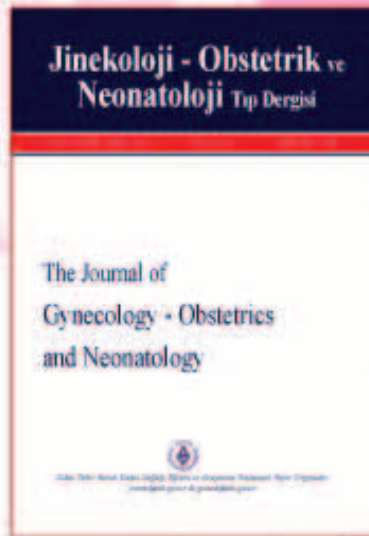
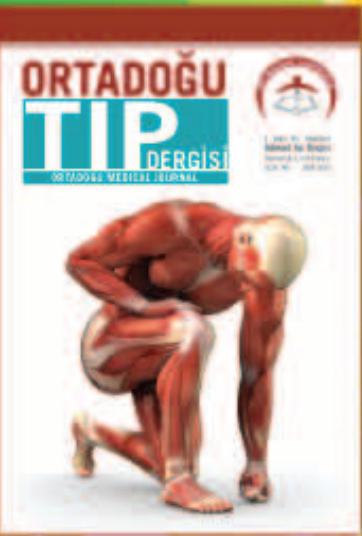
6 Ayda Bir Yayınlanan Bilimsel Tıp Dergisi

ISSN: 1309-7237

Aralık 2012 Cilt:3 Sayı:2



BİLİMSEL YAYINLARIMIZDA SİZ DE YERİNİZİ ALIN!



KURUMSAL KİMLİK TASARIMI - DERGİ - KATALOG - KİTAP
DERGİ İLANLARI - BROŞÜR - INSERT - AFİŞ
BILLBOARD - RAKET - MEGALIGHT - AMBALAJ TASARIMI
PROMOSYON ÜRÜNLERİ

Bayındır 2 Sokak. No: 63/12 Kocatepe - ANKARA
Tel: 418 40 77 - Faks: 418 40 67
www.dntortadoguyayincilik.com



TÜRK KLİNİK LABORATUVAR DERGİSİ

TURKISH JOURNAL of CLINICAL LABORATORY

TÜRK KLİNİK LABORATUVAR DERGİSİ - TURKISH JOURNAL of CLINICAL LABORATORY

AĞUSTOS 2012 CİLT: 3 SAYI: DECEMBER 2012 VOLUME: 3 ISSUE: 2

DERGİ ABONELİK ÜCRETİ: 40 TL

ONURSAL EDITÖR / HONORARY EDITOR : Op. Dr. Sadi KAYA

BAŞ EDITÖR / EDITOR IN-CHIEF : Prof. Dr. Mustafa ALTINBAŞ

EDITÖR/EDITOR : Prof. Dr. Ali Pekcan DEMİRÖZ

EDITÖR YARDIMCISI/CO EDITOR : Doç. Dr. Salih CESUR
Mik. Dr. İsmail CEYHAN

BÖLÜM EDITÖRLERİ VE YARDIMCILARI - SECTION EDITORS & SECTION CO-EDITORS

Biyokimya ve Klinik Biyokimya (Tıbbi Biyokimya)

Doç. Dr. Doğan YÜCEL Doç. Dr. Metin YILDIRIMKAYA

Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji (Tıbbi Mikrobiyoloji)

Prof. Dr. Nuri KIRAZ Uz. Dr. Metin ÖZSOY

Patoloji

Doç. Dr. Hüseyin ÜSTÜN Uz. Dr. Muzaffer ÇAYDERE

Radyoloji

Prof. Dr. Sedat IŞIK Prof. Dr. Mustafa KARAOĞLANOĞLU

Nükleer Tıp

Prof. Dr. Nahide GÖKÇORA Prof. Dr. Metin KIR

Toksikoloji

Prof. Dr. Hamit HANCI Uz. Dr. Selçuk YAKIŞTIRAN

İmtiyaz Sahibi

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

Genel Koordinatör

: Uğur C. SEVİM

Sorumlu Yazı İşl. Müd.: Dr. İsmail CEYHAN

Genel Müdür

: Aslı ÇALIŞKAN

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

Baskı

: Ateş Basım Hizmetleri Tel: 341 42 88

Mesleki Sorumluluk Sigortasıyla
her zaman güvendesiniz...



Ortadoğu Grup
Sigorta

İvedik Cad. No:338/1 Yenimahalle / ANKARA
Tel: (0312) 343 02 52 • Faks: (0312) 343 02 42

TÜRK KLİNİK LABORATUVAR DERGİSİ



TURKISH JOURNAL of CLINICAL LABORATORY

DANIŞMA KURULU / EDITORIAL BOARD

Dr. Yetkin AĞAÇKIRAN

Dr. Hüseyin AKAN

Dr. Yasemin AKÇAY

Dr. Recep AKDUR

Dr. Nevzat ALKAN

Dr. Murat ALPER

Dr. Mustafa ALTINDIŞ

Dr. Tülin ARAS

Dr. Nurettin ARDIÇ

Dr. Murat ARGON

Dr. Diler ASLAN

Dr. Gönül ASLAN

Dr. Rajae El AOUAD

Dr. Faruk AYDIN

Dr. Bahar BOYDAK

Dr. Hürrem BODUR

Dr. Salih CENGİZ

Dr. Namık DELİBAŞ

Dr. Dilaver DEMİREL

Dr. Ahmet DOSTBİL

Dr. İlker DURAK

Dr. Rıza DURMAZ

Dr. Salim DEMİRCİ

Dr. Kaya EMERK

Dr. Özcan EREL

Dr. Mikhail EROPKIN

Dr. Mustafa ERTEK

Dr. Mehmet ERYILMAZ

Dr. Lanfranco FATTORINI

Dr. Paşa GÖKTAŞ

Dr. Zeynep GÜLAY

Dr. Feyzullah GÜMÜŞLÜ

Dr. Murat GÜNAYDIN

Dr. Selim GÜNGÖR

Dr. Nezahat GÜRLER

Dr. Adalat HASANOV

Dr. Mustafa İLHAN

Dr. Seyed Mohammad JAZAYERİ

Dr. Arzu KANIK

Dr. Lale KARABIYIK

Dr. Nevzat KARABULUT

Dr. Alp KARADEMİR

Dr. İbrahim KARAHAN

Dr. Uğur KAŞAR

Dr. Muhammad Amanullah KHAN

Dr. Mehmet KOÇ

Dr. Suha KOPARAL

Dr. Meliha KORKMAZ

Dr. Altay Suroy KOSOVA

Dr. Mustafa KULA

Dr. Sezin KULAÇOĞLU

Dr. Halil KURT

Dr. Özlem KÜÇÜK

Dr. Yahya LALELİ

Dr. Candan MEMİŞ

Dr. Sayoki G. MFINANGA

Dr. Jamal MUSAYEV

Dr. Elmas ÖĞÜŞ

Dr. Hamdi ÖĞÜŞ

Dr. Yusuf ÖZBEL

Dr. Şeref ÖZKARA

Dr. Figen ÖZTÜRK

Dr. Eşref PAŞAOĞLU

Dr. Janusz Tadeusz PAWESKA

Dr. İrfan PEKSOY

Dr. Azis PLOLLZHANI

Dr. Pathom SAWANPANYALERT

Dr. Selda SEÇKİN

Dr. Işıl SOYUER

Dr. Nedim SULTAN

Dr. Kadirhan SUNGUROĞLU

Dr. Ahmet TUTUŞ

Dr. Gülnur TARHAN

Dr. Fikriye URAS

Dr. Neşe Nur USER

Dr. Alp USUBÜTÜN

Dr. Ramazan UZUN

Dr. Selçuk YAKIŞTIRAN

Dr. Nezih YILMAZ

Dr. Namık DELİBAŞ

İÇİNDEKİLER

INDEX

BAŞ EDİTÖRDEN

Orjinal Araştırma / Original Article

A Grubu Beta-Hemolitik Streptokok Tanısında Kültür Ve Hızlı Antijen Testinin Karşılaştırması*29

A Comparison Between The Rapid Antigen Test And Culture For The Diagnosis Of Group A Beta-Hemolytic Streptococcus

Mustafa BERKTAŞ, Mehmet PARLAK, Aytekin ÇIKMAN, Ayşe ÖZKAÇMAZ, Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU

Küçük Hücreli Akciğer Kanseri Hastalarda Kesitsel Çalışma: Anemi Sıklığı.....33

A Cross-Sectional Study On Small Cell Lung Cancer Patients: Anemia Prevalence

Yasemin ÖZDEN ELDEMİR, Birgül AY, Mustafa ALTINBAŞ, Berkant SÖNMEZ

Van Bölge Eğitim Ve Araştırma Hastanesine Çeşitli Nedenlerle Başvuran Hastalarda HBsAg Sıklığı*38

Seroprevalence Of Hbsag In Patients Admitted To Van Region Training And Research Hospital For Various Reasons

Yasemin BAYRAM, Hayriye EREN, Bilge GÜLTEPE, Mehmet PARLAK, Mustafa BERKTAŞ

Hipertiroidi Ve Hipotiroidide İdrar Katalitik Demir Düzeyleri.....42

Urinary Catalytic Iron Levels In Hyper - And Hypo - Thyroidism

Talip TOKSÖZ, Mehmet ŞENEŞ, Cavit ÇULHA, Yalçın ARAL, Doğan YÜCEL

Kan Kültürlerinden İzole Edilen Metisiline Dirençli Stafilkoklarda Vankomisin Duyarlılığının Araştırılması49

Investigation of Vancomycin Susceptibility in Methicillin-Resistant Staphylococci Isolated from Blood Cultures

Hatice TÜRK DAĞI, Uğur ARSLAN, İnci TUNCER, Duygu FINDIK

Derleme / Review

Kronik Böbrek Hastalığı Ve Beslenme54

Chronic Renal Disease And Nutrition

Aydın ÇİFTÇİ, Özlem ÜRPEK ÇİFTÇİ, Coşkun KAYA

Vaka Sunumu / Case Report

Halsizlikle Gelen Bir Kronik Böbrek Yetmezliği Hastasında Şiddetli Hiperpotasemi: Olgu Sunumu.....58

Severe Hyperpotasemia in a Chronic Renal Failure Patient's with Caused by Weakness : A Case Report

Aydın ÇİFTÇİ

Instructions



Prof. Dr. Mustafa ALTINBAŞ

Baş Editör

Dışkapı Yıldırım Beyazıt
Eğitim Araştırma Hastanesi
Medikal Onkoloji Klinik Şefi

BAŞ EDİTÖRDEN

Değerli Okurlarımız, Türk Klinik Laboratuvar Dergisinin Aralık 2012 sayısında sizlere 5 adet makale, bir adet derleme ve bir adet vaka sunuyoruz.

Sevgili Okurlar,

Dergimize verdiğiniz desteği artırırsanız yılda 2 olan sayımızı 3-4'e çıkarıp Türk Tıp Dizinine girme şansımız yükseltiriz. Bunu sağladığımızda Dergimizde yer alan yazıların yazarlara olan akademik katkısı büyük önem kazanacaktır.

Laboratuvar konularında yapacağınız araştırmaları bize daha fazla göndererek destek vermenizi bekliyoruz. Ayrıca Öğretim Üyesi arkadaşların Danışma Kuruluna vereceği destek bizim için ve dergi kalitesinin artması için çok önemlidir.

Dergimizin kapsamına giren Bölümler;

• Mikrobiyoloji • İnfeksiyon Hastalıkları • Biyokimya • Patoloji – Sitoloji • Tanısal Radyoloji • Girişimsel Radyoloji • Nükleer Tıp

Diğer bölümlerden de laboratuvar çalışmaları Dergimizin kapsamındadır. Yazılarınız “Teknik Yazı” ve “Derleme” şeklinde de düzenlenip yayınlanmak üzere Dergimize on-line olarak göndermelerini bekliyoruz.

Başka dergilerde yayınlanan makalelerinizde Dergimizdeki yayınlanmış yazılara atıf göstermeniz bizleri ziyadesiyle mutlu edecektir. Şimdiye kadar olduğu gibi bundan sonrada değerleri desteklerinizi bekliyoruz.

Müteakip sayılarda buluşmak dileği ile herkese esenlikler ve çalışmalarında başarılar diliyorum.

Sevgiyle kalın, Dergiye destek olun !

Saygılarımla.

Prof Dr Mustafa ALTINBAŞ

A Grubu Beta-Hemolitik Streptokok Tanısında Kültür Ve Hızlı Antijen Testinin Karşılaştırması*

A Comparison Between The Rapid Antigen Test And Culture For The Diagnosis Of Group A Beta-Hemolytic Streptococcus

Mustafa BERKTAŞ¹, Mehmet PARLAK², Aytekin ÇIKMAN³, Ayşe ÖZKAÇMAZ¹, Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU¹

¹ Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, VAN

² Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hast., Mikrobiyoloji Lab., VAN

³ Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hast., Mikrobiyoloji Lab., ERZİNCAN

Geliş Tarihi: 24.06.2012

Kabul Tarihi: 19.12.2012

Özet

Amaç: A grubu beta hemolitik streptokok (AGBHS) enfeksiyonlarının tanısında kültür altın standart olup direkt tanı da kullanılan antijen saptayan testler son yıllarda yaygın kullanım alanı bulmuştur. Çalışmada laboratuvarımızda boğaz enfeksiyonlarında rutin olarak kullanılan hızlı antijen testi, kültür ile karşılaştırılmıştır.

Yöntem ve Gereçler: Tonsillofarenjit tanısı ile gönderilen 206 farklı hastaya ait boğaz sürüntü örneği çalışmaya dâhil edilmiştir. Hastalardan iki farklı eküvyon çubuğu ile alınan boğaz sürüntü örneklerinin biri ile Strep A Rapid Test (ACON Biotech Co., P.R.China) kiti kullanılarak hızlı antijen testi yapılmıştır. Diğeri ise kültürü yapılmak üzere koyun kanlı agar besiyerine (RTA, Türkiye) ekimi yapılmıştır. Tanıda altın standart olan kültür sonuçlarına göre hızlı antijen testinin duyarlılığı, özgüllüğü ve doğruluğu hesaplanmıştır.

Bulgular: Kültürle 83 örnekte AGBHS üremesi saptanmış ve bu örneklerin 14'ünde hızlı antijen testi ile de pozitiflik bulunmuştur. Kültürü negatif bulunan 4 örnekte ise hızlı antijen testi ile pozitiflik saptanmıştır. Bu sonuçlara göre hızlı antijen testinin duyarlılığı, özgüllüğü ve doğruluğu sırasıyla %17, %97 ve %65 olarak bulunmuştur.

Sonuç: Hızlı antijen testinin duyarlılığı, diğer çalışmalarla kıyaslandığında düşük olarak bulunmuştur. Bu nedenle hızlı antijen testi negatif saptanan hastalarda AGBHS enfeksiyonu açısından boğaz kültürü mutlaka yapılması gerekmektedir. Pozitif saptananlarda ise kültür beklenmeden tedaviye başlanmasının uygun bir yaklaşım olacağı sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: A grubu beta hemolitik streptokok, boğaz kültürü, hızlı antijen testi

Abstract

Aim: Although culture remains the gold standard for the diagnosis of group A beta-hemolytic streptococcus (GABHS) infections, direct antigen detection tests have been widely accepted in recent years. In this study, results of the rapid antigen test used routinely in our laboratory for throat infections were compared with culture.

Material and Methods: A totally of 206 throat swab samples with diagnosis of tonsillopharyngitis obtained from different patients were included in the study. From two throat swabs taken from each patient, one was analyzed with Strep A Rapid Test (ACON Biotech Co., PRChina) kit and the other was cultured with sheep blood agar culture medium (RTA, Turkey). Sensitivity, specificity and accuracy of rapid antigen test were estimated according to the results of conventional culture known as the gold standard.

Results: The growth of GABHS was found in 83 culture specimens and 14 of these samples were found to be positive with rapid antigen test as well. Four culture-negative samples were found positive with rapid antigen test. According to this results, sensitivity, specificity, and accuracy of rapid antigen test were found as 17%, 97% and 65%, respectively.

Conclusion: The sensitivity of rapid antigen test was found lower compared with other studies. For this reason, in patients with negative rapid antigen test for GABHS infection, throat culture should always be done. In cases with positive test results, appropriate treatment approach should start without waiting for culture.

Keywords: Group A beta-hemolytic streptococcus, rapid antigen test, throat culture.

Giriş

A grubu B hemolitik streptokokların (AGBHS) en önemli türü olan Streptococcus pyogenes için insanlar doğal kaynaklar olup kişiden kişiye solunum yoluyla bulaşmaktadır (1,2). Bakteriyel farenjitin en yaygın nedeni AGBHS'ler olup daha çok sonbahar ve kış aylarında 5-15 yaş arasında okul çağındaki çocuklarda görülmektedir (3).

AGBHS, farenjitin sonucu olarak çok çeşitli süpüratif (peritonsiller veya retrofaringeal apse, otitis media, servikal adenit, mastoidit, akut sinüzit, bakteremi vb.) ve non-süpüratif hastalık nedeni olabilmektedir. Boğaz enfeksiyonlarına sekonder olarak akut romatizmal ateş; boğaz ve cilt enfeksiyonlarına sekonder akut glomerulonefrit gibi ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir (1,2).

Streptokoksik farenjit tanısında kültür altın standart olarak durmasına karşın sonucun 18 saatten önce sonuç alınmaması tanıda hızlı testlerin geliştirilmesine olanak sağlamıştır (4-6). Boğaz salgılarından AGBHS'lerin direkt tanısına imkan veren bu testler son yıllarda yaygın kullanım alanı bulmuştur (4,7). Çalışmada laboratuvarımızda boğaz enfeksiyonlarında rutin olarak kullanılan hızlı antijen testi, kültür ile karşılaştırılmıştır.

Yöntem ve Gereçler

Tonsillofarenjit tanısı ile gönderilen 206 farklı hastaya ait boğaz sürüntü örneği çalışmaya dâhil edilmiştir. Hastalardan iki farklı eküvyon çubuğu ile alınan boğaz sürüntü ör-

neklerinin biri ile Strep A Rapid Test (ACON Biotech Co., P.R.China) kiti kullanılarak hızlı antijen testi yapılmıştır. Strep A Rapid Test, boğaz sürüntü örneklerinden Strep A antijeninin kalitatif tespitini sağlayan hızlı kromatografik immunuassay yöntemidir.

Diğer sürüntü örneği ise kültürü yapılmak üzere koyun kanlı agar besiyerine (RTA, Türkiye) ekimi yapılmış ve 37°C'de 24-48 saat inkübasyona bırakılmıştır. Bu süre sonunda, streptokok morfolojisine sahip, katalaz negatif, PYR pozitif ve basitrasin duyarlı saptanan örnekler pozitif olarak değerlendirilmiştir. Tanıda altın standart olan kültür sonuçlarına göre hızlı antijen testinin duyarlılığı, özgüllüğü ve doğruluğu hesaplanmıştır.

Bulgular

Çalışmaya dâhil edilen 206 örneğin 83'ünde (%40) kültürle AGBHS üremesi saptanmış ve bu örneklerin 14'ünde hızlı antijen testi ile de pozitiflik bulunmuştur. Geriye kalan kültürü negatif 123 örneğin 4'ünde ise hızlı antijen testi ile pozitiflik saptanmıştır. 119 örneğin ise hem kültürü hem de hızlı antijen testi negatif olarak bulunmuştur (Tablo).

Tablo. Kültür ve hızlı antijen testinin karşılaştırılması

	Kültür (+)	Kültür (-)	Toplam
Hızlı Antijen Testi (+)	14	4	18
Hızlı Antijen Testi (-)	69	119	188
Toplam	83	123	206

Bu sonuçlara göre hızlı antijen testinin duyarlılığı %17, özgüllüğü %97, doğruluğu ise %65 olarak bulunmuştur.

Tartışma

AGBHS enfeksiyonlarında uygun antibiyotik tedavisine en kısa sürede başlanması ile hastalık süresinin kısaltılması, bulaşıcılığın azaltılması ve streptokokal süpüratif veya non süpüratif komplikasyonların önlenmesi mümkündür. Bunun için tonsillofarenjit tanısının doğru ve hızlı konulması büyük önem taşımaktadır (7,8).

AGBHS tonsillofarenjitini doğrulamak için boğaz kültürü yaygın kabul görmüş altın standart yöntemdir. İdeal şartlar altında yapıldığında kültürün duyarlılığı %90, özgüllüğü ise %99 olarak bildirilmektedir (5,6). Ancak kültürün yapılması mikrobiyolojik olarak bilgi ve deneyim gerektirmekte ve küçük laboratuvar ve hastanelerde bunların sağlanması her zaman mümkün olmamaktadır. En önemli dezavantajı da sonuç verme süreci süresi olup, bu bir iki günü bulmakta ve hastanın tekrar gelip gitmesine neden olmaktadır (5).

Boğaz salgılarından AGBHS direkt tanısında kullanılan antijen saptayan testler sayesinde antibiyotik tedavisinin gerekli olup olmadığına karar vermek mümkündür (9). Hücre duvarından streptokok grup antijeninin ekstraksiyonu ve daha sonra immünolojik reaksiyonlarla tespiti temeline dayanan bu testler, 1980'lerden beri bilinmekte olup, son yıllarda klinisyenler tarafından oldukça rağbet edilen ve yaygın kullanılan testler olmuştur (2,7).

Kültüre göre elde edilen farklı sonuçlar testin tipine, performansına ve hastanın hikayesine bağlı olabilmektedir (10). Normal boğaz florasında bulunan farklı gruptan bakteriler de AGBHS ile ortak karbonhidrat antijenini taşımaları nedeni ile testlerde yalancı pozitifliğe neden olabilmektedir (8). Bu yöntemlerin duyarlılıkları %62-96, özgüllükleri %97 olarak bilinmektedir (2). Kurtz ve ark.(11) inokulum miktarının test sonucuna etkisini karşılaştırdıkları çalışmada iki farklı eküvyon çubuğu ile duyarlılığın artacağını bildirmişlerdir.

Duyarlılığın özgüllüğüne göre düşük olması nedeniyle hızlı antijen testi negatif saptanan hastalarda A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonu açısından boğaz kültürü mutlaka yapılması gerekmektedir. Pozitif saptananlarda ise özgüllüğünün yüksek olması nedeni ile kültür beklenmeden tedaviye başlanabilmektedir (12).

Cabbarpur ve ark.(8) tonsillit nedeni ile başvuran 92 hastanın kültürle farklı bir immunoassay yöntemini kıyasladıkları çalışmalarında kültür pozitiflik oranını %12, duyarlılığı %100 ve özgüllüğünü %97 olarak bulmuşlardır. Kim ve ark.(5) 293 hastada yürüttükleri çalışmada hızlı antijen testinin duyarlılığını %96, özgüllüğünü %92 bulmuşlardır.

Chapin ve ark.(10) 520 örneğin 173'ünde (%32) kültürle pozitif olarak belirlemişler ve duyarlılığı %86, özgüllüğü %97 olarak bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda kültür pozitiflik oranı %40 olarak saptanmış olup bölgemizde mevsimsel olarak karşılaşılabilecek bir durum olarak düşünülmüştür. Çalışmamızda hızlı antijen testinin özgüllüğü yüksek olup (%97) diğer çalışmalarla uyumlu olduğu görülmüştür. Ancak duyarlılığı için saptanan %17'lik oran diğer çalışmalarla kıyaslandığında düşük olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak, bu testlerin duyarlılık oranları alınan sürüntü örneğinin niteliği, örneği alan kişinin deneyimi ve karşılaştırma için alınan kültürün standartlara uygun bir şekilde alınımı ile artırılabilmesi nedeni ile tüm bu aşamaların tekrar gözden geçirilmesi ve gerekirse iki eküvyon çubuğu kullanılmasının gerekliliğini ortaya koymuştur. Bunun yanında test tipi ve performansının önemli olması nedeni ile farklı bir ticari test ile de performansın karşılaştırılması doğru bir yaklaşım olacaktır.

Kaynaklar

1. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA (Eds). Streptococcus. In: Medical Microbiology. Fifth edition, Elsevier Mosby, 2005; p:237-258.
2. Winn WC, Allen SD, Janda WM, Koneman EW, Procop GW, Schreckenber PC, Woods GL (Eds). Gram-Positive cocci Part II: Streptococci, Enterococci and the "Streptococcus-Like" Bacteria. In: Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. Sixth edition, Lippincott Williams and Wilkins, 2006; p:672-764
3. Mete B. Akut tonsillofarenjit (Ed: Tabak F, Özaras R). İçinde: Toplumdan edinilmiş enfeksiyonlara pratik yaklaşımlar, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Sempozyum Dizisi 2008; No:61: 107-116.
4. Levinson W (Çeviri Ed: Özgünen T). Gram-pozitif koklar. İçinde: Review of Medical Microbiology and Immunology. Güneş Tıp Kitabevleri, 9. Baskı, 2008; s:106-118.
5. Kim S. The evaluation of SD Biotec Strep A rapid antigen test in acute pharyngitis in pediatric clinics. Korean J Lab Med 2009 ; 29(4): 320-323.
6. Hayes CS, Williamson H Jr. Management of Group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis. Am Fam Physician 2001; 63(8): 1557-1564.
7. Öngen B. A grubu streptokok enfeksiyonlarında bakteriyolojik tanı. ANKEM Derg 2004; 18 (Ek 2): 45-50.
8. Cabbarpur C, Büyüklü F, Çakmak Ö, Haşimoğlu R, Ergin F, Özhan ZR, Özlüoğlu LN. Akut Tonsillofarenjitte Rapid Strep A Testi Kullanımı. KBB-Forum 2004; 3(1): 10-12.
9. Stürenburg E, Junker R. Point-of-care testing in microbiology: the advantages and disadvantages of immunochromatographic test

strips. Dtsch Arztebl Int 2009; 106(4): 48-54.

10. Chapin KC, Blake P, Wilson CD. Performance characteristics and utilization of rapid antigen test, DNA probe, and culture for detection of group a streptococci in an acute care clinic. J Clin Microbiol 2002; 40(11): 4207-4210.
11. Kurtz B, Kurtz M, Roe M, Todd J. Importance of inoculum size and sampling effect in rapid antigen detection for diagnosis of Streptococcus pyogenes pharyngitis. J Clin Microbiol 2000; 38: 279-281.
12. Çiftdoğan DY, Vardar F. Enfeksiyon hastalıklarında hızlı tanı testleri Çocuk Sağ Hast Derg 2009; 52: 159-166.

Sorumlu Yazar: : Uzm. Dr. Mehmet PARLAK,

Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Mikrobiyoloji Laboratuvarı, VAN

Gsm: 0 505 223 40 36

E-posta: mehmetparlak65@hotmail.com

Küçük Hücreli Akciğer Kanserli Hastalarda Kesitsel Çalışma: Anemi Sıklığı

A Cross-Sectional Study On Small Cell Lung Cancer Patients: Anemia Prevalence

Yasemin ÖZDEN ELDEMİR¹, Birgül AY¹, Mustafa ALTINBAŞ², Berkant SÖNMEZ²

¹ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, ANKARA

² Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, ANKARA

Geliş Tarihi: 21.12.2012

Kabul Tarihi: 26.12.2012

Özet

Amaç: Bu çalışmada küçük hücreli akciğer kanserli hastalarımızda tanı anında anemi sıklığını irdelemek istedik.

Yöntem ve Gereçler: Tek merkezli, retrospektif bir çalışmadır. Ocak 2008 ile Mayıs 2011 arasında Tıbbi Onkoloji ünitesinde takip edilmiş olan küçük hücreli akciğer karsinomu vakaları incelendi. Çalışmada hastaların tanı anında olan parametreleri değerlendirmeye alındı. Verilerin analizinde SPSS version. 14 programı kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya 30 hasta dahil edildi. Hastaların hepsi erkek idi ve yaş ortalaması $57,9 \pm 13,3$ idi.

Evre dağılımına bakıldığında, 12 hasta sınırlı hastalık evresinde iken 18 hasta yaygın hastalık evresinde idi. Hastaların performans durumu genel olarak iyi olup, %43'ü ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) :1, %30'u ECOG:0 idi ve evreye göre performans durumu analiz edildiğinde sınırlı hastalık evresi ile yaygın hastalık evresi arasında anlamlı fark saptandı (sırasıyla ortalama ECOG :0.5-ECOG:1.3, $p:0.027$).

Yaş ortalamasına bakıldığında sınırlı hastalık evresi ile yaygın hastalık evresi arasında anlamlı fark vardı (sırasıyla $65.3-53.0$, $p:0.01$). En sık metastaz yeri %39 ile karaciğer (KC) iken, diğer yerler kemik %25 ve beyin %14 şeklinde idi. Sınırlı hastalık evresinde iki hastada, yaygın hastalık evresinde ise dört hastada paraneoplastik sendrom gözlenirken, en sık uygunsuz ADH sendromu vardı. Sınırlı hastalık evresinde ortalama hemoglobin değeri $13,7 \pm 1,4$ g/dl ve yaygın hastalık evresinde ortalama hemoglobin değeri $13,5 \pm 1,8$ g/dl'dir ve aradaki fark anlamlı değildir ($p=0.8$).

Sonuç: Hastalarımızda belirgin anemi saptanmadı. Sınırlı hastalık (SH) evresi ile yaygın hastalık (YH) evresi arasında hemoglobin değerleri açısından fark yoktu. Evreye göre diğer hematolojik parametreler arasında da anlamlı fark saptanmadı. Daha fazla hasta sayısı içeren bir grupta bu çalışmayı yapmakta yarar vardır.

Anahtar Kelimeler: Anemi, Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), Semptomlar.

Abstract

Aim: The purpose of this study is to explore the incidence of anemia in patients with small-cell lung cancer.

Material and Methods: Single-center, retrospective study. Cases of small-cell lung carcinoma which were followed up at Medical Oncology Unit between January 2008 and May 2011 were examined. The patients' parameters at the time of diagnosis were assessed. SPSS Version.14 software was used to analyze the data.

Results: The study included 30 patients. All of the patients were male and average age was 57.9 ± 13.3 .

12 of the patients were at the limited stage while 18 of them were at the extensive stage. The performances of the patients were good in general. 43% of the patients had ECOG: 1 while %30 of them had ECOG: 0.

When performance according to stage was analyzed, a significant difference between the limited stage and extensive stage was observed. (Average ECOG: 0.5-1.3 respectively, $p: 0.027$) There was a significant difference between the limited stage and extensive stage according to average age. (65.3-53.0 respectively, $p: 0.01$)

The most common location of the metastasis was the liver (39%), while the other locations were the bones (25%) and the brain (14%). While paraneoplastic syndrome was observed in two patients at limited stage and in four patients at extensive stage, inappropriate ADH syndrome was the most frequent finding.

The median hemoglobin count was $13. \pm 1.4$ g/dl at the limited stage and 13.5 ± 1.8 g/dl at the extensive stage where the difference is not significant ($p = 0.8$).

Conclusion: No significant cases of anemia were observed in patients with SCLC. There was no difference between hemoglobin values at Limited and Extensive stages. No significant difference between hematologic parameters according to stage was observed. It would be better to do this study with a group that has more number of patients.

Keywords: Anemia, Small Cell Lung Cancer (SCLC), Symptoms.

Giriş

Akciğer kanseri dünya çapında kadınlarda ve erkeklerde kanser ilişkili ölüm sebeplerinin başında yer alır (1).

Küçük hücreli akciğer kanserinde prognostik öneme sahip birçok faktör olmakla beraber hastalığın başlangıç evresi ve hastanın performans durumu başlıca prognoz belirleyici faktördür. Tanı konulduğu andan itibaren sınırlı ve yaygın hastalık evresi için ortanca sağ kalım aralığı sırasıyla 15-20 ay ve 8-13 aydır (2).

Ayrıca YH evresinde metastatik bölge sayısı önem taşımaktadır. Tek bir metastatik bölgesi olan YH evresindeki hastalar, multipl metastatik bölgesi olanlara göre daha iyi prognoza sahiptir ve daha uzun yaşar (3,4).

Akciğer kanserinde çoklu semptomlar dikkat çeker. Semptomlar tanıda gecikmeye yol açabilir ve küratif tedavileri engelleyebilir. Şüpheli öykü ile hekime başvuran hastaların semptomları ve paraneoplastik sendromları iyi değerlendirilmeli ve gecikmeden akciğer kanseri tanısı konmalıdır (5).

Hastaların genel özellikleri Tablo I'de özetlenmiştir.

Tablo II'de Hb dağılımı, Tablo III'te demir dağılımı, Tablo IV'te demir bağlama kapasitesi ve Tablo V'te ferritin dağılımı yer almaktadır.

Değerlendirdiğimiz KHAK'li hastalarımızda belirgin bir demir eksikliği ve depo demiri azlığı saptanmadı. SH evresi ile YH evresi arasında demir değerleri açısından fark bulunmadı. Yine evreye göre Hb değerleri arasında fark yoktu ($p=0.80$).

Yöntem ve Gereçler

Ocak 2008 ile Mayıs 2011 arasında Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Ünitesinde takip edilmiş olan küçük hücreli akciğer karsinomu vakala-

rını retrospektif olarak inceledik. Çalışmada hastaların tanı anındaki hematolojik parametreleri değerlendirmeye alındı. Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version. 14 programı kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya 30 hasta dahil edildi. Hastaların hepsi erkek idi ve yaş ortalaması $57,9 \pm 13,3$ idi.

Evre dağılımına bakıldığında, 12 hasta SH evresinde iken 18 hasta YH evresinde idi. Hastaların performans durumu genel olarak iyi olup, %43'ü ECOG:1, %30'u ECOG:0 idi ve evreye göre performans durumu analiz edildiğinde SH ve YH evleri arasında anlamlı fark saptandı (sırasıyla ortalama ECOG :0.5-ECOG:1.3, $p:0.027$).

Yaş ortalamasına bakıldığında SH ve YH evreleri arasında anlamlı fark vardı (sırasıyla $65.3-53.0$, $p:0.01$).

En sık metastaz yeri %39 ile karaciğer iken, diğer yerler kemik %25 ve beyin %14 oranında saptandı. .

SH evresinde iki hastada, YH evresinde ise dört hastada paraneoplastik sendrom gözlenirken, en sık uygunsuz ADH sendromu vardı.

SH evresinde ortanca hemoglobin değeri $13,7 \pm 1,4$ g/dl ve YH evresinde ortanca hemoglobin değeri $13,5 \pm 1,8$ g/dl olarak bulundu. Aradaki fark istatistiki olarak anlamlı değildi ($p=0.8$).

Tartışma

KHAK'de metastaz yeri sıklıkla karaciğer, kemik, beyin, sürrenal ve diğer bölgelerdir (6). Merkezimizin hasta grubuna baktığımızda da en sık karaciğer ve kemik metastazı saptanırken, metastazların büyük kısmı çoklu metastaz şeklinde idi.

Tablo I: Hasta özellikleri

Karakteristik	Sınırlı evre			Yaygın evre			P
	No.	Ort	%	No.	Ort	%	
Cinsiyet							
E:30 hasta	12		% 40	18		%60	
K:0 hasta	0			0			
Yaş							
57,9±13,3		65.3(Ort)			53.0(Ort)		0.01*
ECOG							
0:9 hasta		0.5(Ort)			1.3(Ort)		0.027*
1:13 hasta							
2:7 hasta							
3:0 hasta							
4:1 hasta							
Metastaz Alanı							
Kc:				11		%39	
Kemik:				7		%25	
Beyin:				4		%14	
Diğer:				6		%22	
Paraneoplastik Sendromlar							
Var							
Yok	1			5			0.425
Bilinmiyor	4			5			
Kilo Kaybı							
Var	7	7±1,4kg		8	8,5±3,1kg		
Yok	2			4			0.56
Bilinmiyor	1			1			
	9			13			
Hemoglobin							
13,6±1,6 g/dl		13,7±1,4g/dl			13,5±1,8g/dl		0.80
Lokosit							
9,0±2,9 (bin)		8,4±2,7/mm ³			9,3±3,1/mm ³		0.42
Trombosit							
288±116 / mm ³ (bin)		319±70/mm ³			268±136/mm ³		0.24

*: istatistiki olarak anlamlı

Tablo II: Grubun hemoglobin dağılımı

	N	Minimum	Maksimum	Mean	Std. Deviation
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Hemoglobin	30	10,20	16,80	13,6200	1,68919
Valid N (listwise)	30				

N:hasta sayısı

Tablo III: Hastaların demir değerleri

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Demir	10	9,00	125,00	54,7000	40,05011
	Valid N (listwise)	10			

N:hasta sayısı

Tablo IV: Hastaların demir bağlama kapasitesi

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Dbk	10	258,00	532,00	325,6000	78,67260
Valid N (listwise)	10				
TOPLAM	30	100,0	100,0		

Dbk:demir bağlama kapasitesi, N:hasta sayısı

Küçük Hücreli Akciğer Kanserli Hastalarda Kesitsel Çalışma: Anemi Sıklığı

Tablo V- Hastaların ferritin değerleri

	N	Min.	Max.	Mean	Std. Deviation
Ferritin	13	10,00	1540,00	362,2846	405,39843
Valid N (listwise)	13				
Total	30	100,0	100,0		

N:hasta sayısı

İyi performans statüsü (PS) ile SH evresi arasında anlamlı derecede ilişki gösterilmiştir (7). Çalışmamızda SH evresinde yer alan hastaların PS, YH evresinde bulunan hastaların PS'ne göre anlamlı olarak daha iyi bulundu.

Vücut ağırlığının % 10'undan fazla kilo kaybı bağımsız kötü prognostik faktördür (8). Sebebi bilinmese de kadın cinsiyet erkek cinsiyete göre daha iyi seyirlidir. Kadın hastaların hem genel cevap oranları daha yüksek hem de genel sağ kalımları daha uzundur. Ancak tedavi ile ilişkili toksisite kadınlarda daha fazla görülmektedir. Kendi hastalarımızda kilo kaybı saptananların sayısı az olduğundan evrelere göre kilo kaybı bakımından hasta grupları arasında anlamlı fark gözlenmedi.

Yaşın prognostik önemi bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Yine önceki çalışmalarda YH evresi ile düşük yaş ortalaması arasında doğru bir ilişki gösterilmiştir (9,10). Bizim çalışmamızda da YH evresi olanların yaş ortalaması anlamlı olarak düşük saptandı (SH evresinde median yaş 65.3 ve YH evresinde median yaş 53.0; $p<0.01$).

YH evresinde yer alan hastalarda ortaya çıkan yüksek serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri KHAK'inde bağımsız kötü prognostik öneme sahiptir (11). Bizim çalışmamızda , hasta dosyalarında LDH sonuçları yetersiz olduğu için istatistiki olarak değerlendirilemedi.

Paraneoplastik sendrom varlığı, hipoalbuminemi, hiponatremi, artmış sedimantasyon hızı, yüksek alkalen fosfataz (ALP) düzeyi, hemoglobin düşüklüğü, trombositoz , lökositoz gibi durumlar çalışmadan çalışmaya geçişse de genellikle olumsuz prognostik faktörler olarak bilinirler. Bu çalışmalarda yalnızca lökosit sayısının bağımsız bir prognostik faktör olduğu belirlenmiştir. Ayrıca artan trombositozla, tromboemboli insidansının artmadığı bildirilmiştir (12-17). Kendi hasta grubumuzda evreye göre hematolojik parametreler arasında anlamlı fark saptanmadı.

Yapılan bir çalışmada, sigara içmeyen küçük hücreli akciğer kanserli olguların daha iyi kemoterapi cevabı verdikleri ve daha uzun yaşadıkları bulunmuş ve bu durum sigara içmeyenlerin tümör klonlarında daha az hasar ve mutasyon oluşuna bağlanmıştır. Sigara içmeyenlerdeki uzun yaşam süresinin bir nedeni de komorbid hastalığın daha az olması ve akciğer fonksiyonlarının korunmasıdır. Diğer bir çalışmada ise farklı olarak sigara içen ve içmeyen

grup arasında sağ-kalım yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (18,19)

Sonuç olarak dosyadan değerlendirdiğimiz KHAK'li hastalarımızda belirgin bir anemi saptanmadı. Hastaların minimum hemoglobin (Hb) değeri 10.20 mg/dl idi. Hepsisi erkek olan hastalarda 12 mg/dl' nin altında değerler anemi olarak kabul edilebilir. Hb 12 mg/dl'nin altında olan üç hastamız vardı. Anemisi olan hastaların tüm kanserli hastalara olan oranı %10'dur. 10 mg/dl'nin altın inen bir Hb değeri olmadığı için transfüzyon ihtiyacı tanı anında yoktu. SH evresi ile YH evresi arasında anemi açısından grubumuzda fark çıkmadı ($p=0.80$). Mean cell volume(MCV) değeri minimum 74.60 (80'nin altı) olarak belirlendiğinden normalden düşük değerlerdi. Fakat evreler arasında fark yoktu. Hastaların bir kısmında demir eksikliği saptandı ve bu grubun oranı %6.6 idi.

Diğer hematolojik değerler bakımından anlamlı sonuçlara ulaşmak için daha fazla hasta sayısı ile araştırma yapmak gerekir.

Kaynaklar

1. Cancer Facts and Figures 2009. American Cancer Society. 2010.
2. Ettinger DS, Aisner J. Changing face of small-cell lung cancer: real and artifact. J Clin Oncol 2006; 24:4526-4527.
3. Albain KS, Crowley JJ, Livingston RB. Long-term survival and toxicity in small cell lung cancer.Expanded Southwest Oncology Group experience. Chest 99:1425-1432, 1991
4. Stephens RJ, Girling DJ, Machin D. Treatment-related deaths in small cell lung cancer trials: can patients at risk be identified? Medical Research Council Lung Cancer Working Party. Lung Cancer 11:259-274, 1994
5. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2 nd edition). Chest. 2007 Sep;132(3 Suppl):149S-160S.
6. MohanA, Goyal A, Singh P, Singh S, Pathak AK*, Bhutani M*, Pandey RM**, Guleria R .Survival in small cell lung cancer in India:Prognostic utility of clinical features,laboratory parameters and response totreatment. Indian Journal of Cancer | April-June 2006 | Volume 43 | Issue 2
7. Chee-Keong Toh, Siew-Wan Hee at all.Survival of Small-cell Lung Cancer and its Determinants of Outcome in Singapore. Ann Acad Med Singapore 2007;36:181-8
8. Ross PJ, Ashley S, Norton A et al. (2004) Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? Br J Cancer2004; 90 (10): 1905-1911.
9. Osterlind K, Ihde DC, Ettinger DS, Gralla RJ, Karrer K, Krauss S, et al. Staging and prognostic factors in small cell carcinoma of the lung. Cancer Treat Rep 1983;67:3-9.

10. Maestu I, Pastor M, Gomez-Codina J, Aparicio J, Oltra A, Herranz C, et al. Pretreatment prognostic factors for survival in small cell lung cancer: A new prognostic index and validation of three new prognostic indices on 341 patients. *Ann Oncol* 1997;8:547-53.
11. Wolf M, Holle R, Hans K, Drings P, Havemann K. Analysis of prognostic factors in 766 patients with small cell lung cancer: The role of sex as a predictor of survival. *Br J Cancer* 1991;63:986-92.
12. Paesmans M, Sculier JP, Lecomte J, et al. Prognostic factors for patients with small cell lung carcinoma: analysis of a series of 763 patients included in 4 consecutive prospective trials with a minimum follow-up of 5 years. *Cancer* 89:523-533, 2000
13. Wigren T, Oksanen H, Kellokumpu-Lehtinen P. A practical prognostic index for inoperable non-small-cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1997;123(5):259-66.
14. Buccheri G, Ferrigno D. Prognostic factors. *HematolOncol Clin North Am* 2004;18(1):187-201.
15. Paesmans M, Sculier JP, Libert P, Bureau G, DabouisG, Thiriaux J, et al. Prognostic factors for survival in advanced non-small-cell lung cancer: univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1,052 patients. The European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 1995;13(5):1221-30.
16. Pedersen LM, Milman N. Prognostic significance of thrombocytosis in patients with primary lung cancer. *Eur Respir J* 1996;9(9):1826-30.
17. Ferrigno D, Buccheri G. Hematologic counts and clinical correlates in 1201 newly diagnosed lung cancer patients. *Monaldi Arch Chest Dis* 2003; 59(3): 193-198.
18. Tsao AS, Liu D, Lee JJ et al. Smoking Affects Treatment Outcome in Patients with Advanced Nonsmall Cell Lung Cancer. *Cancer*. 2006;106(11):2428-2436.
19. Wistuba II, Lam S, Behrens C, et al. Molecular damage in the bronchial epithelium of current and former smokers. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89:1366-1373.

Sorumlu Yazar: *Yasemin ÖZDEN ELDEMİR*

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Dahiliye Kliniği, ANKARA

Tel: 0 (312) 596 20 00

Van Bölge Eğitim Ve Araştırma Hastanesine Çeşitli Nedenlerle Başvuran Hastalarda HBsAg Sıklığı*

Seroprevalence Of HBsAg In Patients Admitted To Van Region Training And Research Hospital For Various Reasons

Yasemin BAYRAM¹, Hayriye EREN², Bilge GÜLTEPE¹, Mehmet PARLAK², Mustafa BERKTAŞ¹

¹ Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, VAN

² Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, VAN

Geliş Tarihi: 24.06.2012

Kabul Tarihi: 19 .12.2012

*1. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi'nde sunulmuştur. Poster No.211 (12-16Kasım 2011, Lara, Antalya)

Özet

Amaç: Hepatit B virüsü enfeksiyonları, yüksek morbitide ve mortalite oranları ile insanlarda önemli sağlık sorunlarına ve ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Enfeksiyonunun yayılmasında ve bulaşmasında en büyük etken HBV taşıyıcılarıdır. Retrospektif çalışmada, çeşitli nedenlerle hastanemize başvuran yöremiz hastalarında HBsAg seroprevalansının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem ve Gereçler: Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne Ocak 2009 – Aralık 2010 tarihleri arasında başvuran hastaların serum örneklerinde Cobas® 4000 e411 (Roche, Almanya) cihazında çalışılan HBsAg II test sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Cinsiyetlere göre HBsAg pozitifliği Z Testi ile oran karşılaştırması yapılarak istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmada toplam 38,136 hastanın HBsAg sonuçları değerlendirilmiştir. Olguların %52'si erkek, %48'i kadın hastalardan oluşmaktadır. HBsAg pozitifliğine toplam %9.1 oranında rastlanmıştır. Cinsiyetlere göre HBsAg pozitifliği erkeklerde %11.2 kadınlarda ise %6.8 olarak saptanmıştır. Erkeklerde saptanan bu yüksek oran istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$).

Sonuç: Bölgemizdeki HBsAg seropozitifliği ülkemizden bildirilen oranların çoğundan yüksek bulunmuştur. Bu nedenle hastalıktan korunma yollarının yöre halkına daha iyi anlatılması, aşılama çalışmalarının eksiksiz yapılması ve risk gruplarında korunmaya yönelik önlemlere titizlikle uyulması gerekliliği ortaya konmuştur.

Anahtar Kelimeler: HBsAg, Hepatit B virüsü, seroprevalans

Abstract

Aim: Hepatitis B virus infections constitute a major public health problem and cause economic losses due to its high morbidity and mortality rates. The biggest factor in the transmission and spread of the infection are HBV carriers. The aim of this retrospective study was to evaluate the seroprevalence of HBsAg for patients admitted to our hospital for various reasons.

Material And Methods: HBsAg II test results of the serum samples of the patients admitted to Van Region Training and Research Hospital between January 2009 and December 2010 analyzed with Cobas 4000 E411 (Roche, Germany) device, were evaluated retrospectively. Statistical analysis was performed comparing HBsAg positivity rates according to gender with Z test.

Result: A total of 38,136 patients' HBsAg results were evaluated. The study group comprised of 52% male and 48% female patients. The total HBsAg positivity was found as 9.1%. HBsAg positivity was found to be 11.2% for males and 6.8% for females. High rate observed in male patients was found statistically significant as well ($p<0.01$).

Conclusion: The HBsAg seropositivity rate in our region is higher than most of the declared rates from other parts of our country. For this reason, the present study suggests need for the better communication with the locals about disease prevention methods, meticulously carried out vaccination programs and completely and strictly compliance with the protection measures for the risk groups.

Keywords: HBsAg, Hepatitis B virus, seroprevalence.

Giriş

Hepatit B virüsü (HBV), Hepadnaviridae ailesine ait bir DNA virüsü olup başlıca parenteral yoldan bulaşmaktadır. HBV'nin neden olduğu enfeksiyon, ülkemizin de içinde bulunduğu gelişmekte olan ülkelerde yaygındır ve kronikleşen viral enfeksiyonların başında gelmektedir. Yüksek morbitide ve mortalite oranları ile önemli bir sağlık sorunu olduğu gibi ekonomik sorunlara da neden olmaktadır (1,2).

Hepatit B virüsünün, enfekte kan veya vücut salguları ile parenteral temas (perkütan), cinsel temas, enfekte anneden yeni doğana bulaşma (perinatal-vertikal), enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal) olmak üzere dört ana bulaşma yolu vardır (3). En önemli bulaşma kaynağı asemptomatik olarak Hepatit B geçiren ve HBV taşıyıcısı olan hastalardır. Dünyada yaklaşık 350 milyon kişinin kronik hepatit B taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir. Bunların hasta oldukları bilinmediği için toplumda sürekli enfeksiyon kaynağı olarak bulunurlar. Bu nedenle başta riskli gruplar olmak üzere toplumun her kesiminin HBV seroepidemiolojisinin araştırılması gerekmektedir (4,5).

Hepatit B enfeksiyonunun tanısında en sık başvurulan yöntem ELISA ile serolojik göstergelerin izlenmesidir. Bu testlerin başında ise HBV yüzey antijeni olan HBsAg'nin tespiti gelmektedir (6). Tüm dünyada geniş kitleleri etkileyen HBV enfeksiyonları günümüzde epidemiyolojik araştırmaların en sık konularından biri olmaya devam etmektedir. HBV prevalansının belirlenmesi; bu hastalığın toplumda yayılmasını engelleyecek tedbirlerin alınmasına hız kazandıracaktır. Bu nedenle hastanemize başvuran yöremiz hastalarında HBsAg seropravalansının belirlenerek yöremizden alınacak güncel epidemiyolojik verilerin bilimsel literatüre kazandırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne Ocak 2009 - Aralık 2010 tarihleri arasında çeşitli nedenlerle başvuran hastaların serum örnekleri değerlendirilmiştir. Hastanemiz Van ilinde yaşayan yaklaşık bir milyon nüfus dı-

şında Hakkari, Bitlis, Muş, Bingöl gibi çevre illerden gelen hastalara da hizmet vermektedir. Bu kapsamda toplam 38,136 hastanın HBsAg sonuçları incelenmiştir. İki ya da daha fazla HBsAg araştırılan hastaların sonuçlarından sadece bir tanesi dikkate alınmıştır. Hasta serum örneklerinin incelenmesi için; ön tanımlı sandviç, kompetitif, titrasyon yöntemleri ile elektrokemiluminesans teknolojisi kullanılan Cobas® 4000 e411(Roche, Almanya) cihazı ve bu cihazda çalışılan HBsAg II kitleri kullanılmıştır. Sonuçlar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Cinsiyetlere göre HBsAg pozitiflik oranlarının istatistiksel karşılaştırılması Z Testi ile yapılmıştır.

Bulgular

Toplam 38,136 hastanın HBsAg sonuçları incelenmiştir. Olguların 19,669 (%52)'si erkek, 18,467 (%48)'i kadın hastalardı. Tüm olgularda HBsAg pozitifliği %9.1; erkeklerde %11.2, kadınlarda ise %6.8 oranında bulunmuştur. Cinsiyetler arasındaki oranların farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$). Bu sonuçlar aşağıdaki Tablo'da görülmektedir.

Tablo. HBsAg pozitifliğinin cinsiyetlere göre dağılımı

Cinsiyet	Pozitif	Negatif	Toplam	%	p
Erkek	2,206	17,463	19,669	11.2	p<0.01
Kadın	1,255	17,212	18,467	6.8	
Toplam	3,461	34,675	38,136	9.1	

Tartışma

Hepatit B virüsünün keşfinden sonra yapılan çalışmalar sonucunda geliştirilen serolojik yöntemler etkenin yaygın olduğunu ortaya çıkarmıştır. Hepatit B virüsü prevalansı, HBsAg pozitifliği dikkate alınarak %2'den az olan yerler düşük, %2-8 arasında ise orta ve %8'in üzerinde ise yüksek endemik olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalar, ülkemizin Hepatit B açısından orta derecede endemik bir bölgede yer aldığını göstermektedir. Yöresel farklılık-

lar saptanmakla birlikte genel olarak batıdan doğuya doğru gidildikçe hepatit B seroprevalansı artış göstermektedir (7,8,9).

Hepatit B infeksiyonunun bulaş yolları düşük ve yüksek endemisite bölgelerine göre farklılık göstermektedir. Yüksek endemisite içerisinde bulunan yerlerde kan, tükürük ve seröz sıvı gibi salgılarla horizontal bulaş, çocuklar ve genç yetişkinler arasında önemli bir bulaş yolu iken düşük endemisite içerisinde bulunan yerlerde parenteral bulaş daha ön plana çıkmaktadır. Ülkemizin de yer aldığı orta endemisite bölgeleri ise her iki endemisite bölgesinin bulaşma özelliklerini göstermekle birlikte kırsal bölgelere gidildikçe horizontal ve vertikal bulaş önem kazanmaktadır (9,10).

HBsAg seroprevalansının değerlendirildiği yurt dışı kaynaklı çalışmalar incelendiğinde ülkelerin gelişmişlik düzeylerine göre farklı sonuçlar bildirilmiştir. Ansari-Moghaddam ve ark. (11) HBsAg seroprevalansını İran'da %2.5, Tsai ve ark. (12) Hawaii'de %3.6, Li ve ark. (13) Çin'de %7.8, Sheikh ve ark. (14) ise 15.260 örnek üzerinde yürüttükleri çalışmalarında %9.8 olarak bildirmişlerdir. Ülkemizde HBsAg seropozitifliği %3.9-12.5 arasında değişmekle birlikte %10'un üzerindeki değerler Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgesinden bildirilmektedir (7,15). Şahin ve Aydın (5) 6 yaş ve altı çocuklarda HBsAg pozitifliğini %1.25; Demir ve ark. (4) Isparta ilinde %3.0; Çelik ve ark. (16) yaptığı çalışmada %4.2, Erden ve ark. (17) iç hastalıkları polikliniğine başvuran hastalar arasında %9.6, Özbilge ve ark. (18) Şanlıurfa ilinde %11.27 olarak belirlemişlerdir. Kaçar ve ark. (10) Erzurum ve çevresinde değişik sosyoekonomik düzeyden ve yaş gruplarında yaptıkları çalışmalarında HBV seroprevalansını %36.7 olarak saptarken aynı evde HBV taşıyıcısının varlığının seroprevalansı artıran en önemli faktör olduğunu belirtmişlerdir. İlimizde Arabacı ve Demirli (3) tarafından 2005 yılında 6-10 yaşlarındaki çocuk hastalarda yapılan çalışmada HBsAg pozitifliği %9.5 olarak belirlenmiştir. Hastanemize çeşitli nedenlerle başvuran hastalar üzerinde yürüttüğümüz çalışmamızda HBsAg seroprevalansı %9.1 olarak bulunmuştur. HbsAg pozitifliği ilimizi için halen önemli bir problem olarak bulunmakta olup hastaneye başvuran hastaların her on kişiden birisinin HBsAg pozitif olabileceği düşünülerek gerekli önlemlerin alınmasını ortaya koymaktadır.

Hepatit B virus infeksiyonunun cinsiyetle ilişkisi incelendiğinde, seropozitiflik açısından istatistik olarak farklı sonuçlar elde edilse de erkeklerde daha yüksek olduğunu bildiren çok sayıda çalışma vardır (3,10,19). Çalışmamızda HBsAg pozitifliği erkeklerde %11.2, kadınlarda ise %6.8 oranında olup erkeklerde daha fazla saptanan bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bulduğumuz sonu-

cun yapılan diğer çalışmalarla uyumlu olduğu gözlenmiştir. HBV infeksiyonu ilimizin de içinde bulunduğu; kalabalık yaşam koşulları, kötü hijyen ve düşük sosyoekonomik düzeyli toplumlarda daha sık görülmektedir. Her ne kadar elde edilen yüksek oran genel popülasyonu yansıtmassa da bölgemizin HBsAg seropozitifliği açısından halen üst sınırlarda olduğunu göstermektedir. Bu nedenle hastalıktan korunma amacı ile halkın bilinçlendirilmesi, aşı çalışmalarının titizlikle yürütülmesi yanında, hastane ortamında da gerek hasta bazında gerek çalışan açısından gerekli koruyucu önlemlerin alınması gerekliliği ortaya konmuştur.

Kaynaklar

1. Arslan U, Tuncer İ, Fındık D, Ural O. HBeAg negatif, Anti-HBe pozitif kronik hepatit B olgularında prekor/kor bölge mutasyonlarının ve genotip dağılımlarının değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Derg* 2008; 22(3): 123-9.
2. Duman Y, Kaysadu H, Tekerekoğlu M. Hepatit B virüsü infeksiyonunun seroprevalansı. *İnönü Üniv Tıp Fak Derg* 2009; 16(4): 243-5.
3. Arabacı F, Demirli H. Van'da 6-10 Yaş grubu çocuklarda Hepatit A ve B seroprevalansı. *İnfeksiyon Derg* 2005; 19(4): 457-60.
4. Demir İ, Kaya S, Demirci M, Cicioğlu Arıdoğan B. Isparta ili sağlık personeline Hepatit B virus seropozitifliğinin araştırılması. *İnfeksiyon Derg* 2006; 20(3): 183-7.
5. Şahin Y, Aydın D. Altı yaş ve altı çocuklarda Hepatit B seroprevalansı. *Fırat Tıp Derg* 2005; 10(4): 169-72.
6. Uyanık MH, Malçok HK, Aktaş O. Kan donörlerinde Hepatit B, Hepatit C ve HIV-1/2 seroprevalansı. *MJAU* 2004; 36(2): 35-8.
7. Badur S. Viral hepatitler (HAV, HBV, HDV), Ustaçelebi Ş, Abacıoğlu H, Badur S (eds). *Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji*, Ankara: Güneş kitabevi, 2004: 175-202.
8. Mıstık R. Ülkemizde Kronik Viral Hepatitlerin Epidemiyolojisi. *KLİMİK derg* 2007; 20 (Özel sayı 1): 2007.
9. Güçlü E, Geyik MF. Hepatit B Enfeksiyonu ve Korunma. *Konuralp Tıp Derg* 2012; 4(2): 54-58.
10. Kaçar F, Erol S, Parlak M, Kadanalı A. Erzurum ve çevresinde Hepatit B Virus infeksiyonu seroprevalansı. *İnfeksiyon Derg* 2003; 17(4): 389-93.
11. Ansari-Moghaddam A, Ostovaneh MR, Sharifi Mood B, Sanei-Moghaddam E, Modabbernia A, Poustchi H. Seroprevalence of hepatitis B surface antigen and anti hepatitis C antibody in zahe-dan city, iran: a population-based study. *Hepat Mon.* 2012; 12(9): e6618.
12. Tsai NC, Holck PS, Wong LL, Ricalde AA. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection: analysis of mass screening in Hawaii. *Hepato Int.* 2008; 2(4): 478-85.
13. Li X, Zheng Y, Liau A, et al. Hepatitis B virus infections and risk factors among the general population in Anhui Province, China: an epidemiological study. *BMC Public Health.* 2012; 12: 272.
14. Sheikh NS, Sheikh AS, Sheikh AA, Yahya S; Rafi-U-Shan, Late-

- ef M. Sero-prevalence of hepatitis B virus infection in Balochistan Province of Pakistan. Saudi J Gastroenterol. 2011; 17(3): 180-4.
15. Kara İH. Akut viral hepatit B. Türk Aile Hek Derg 2008; 12(1): 39-43.
16. Çelik M, Ekerbiçer H, Çetinkaya A, Büyükbeşe M, Aral M. Kahraman Maraş Sütçü İmam Üniversitesi Hastanesi check-up polikliniğine başvuran kişilerde Hepatit B seroprevalansı. Gaziantep Tıp Derg 2007; 1(1): 26-7.
17. Erden S, Büyüköztürk S, Çalangu S ve ark. Poliklinik hastalarında HBsAg, anti-HBs ve anti-HCV seroprevalansı. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2000; 30(3-4): 131-4.
18. Özbilge H, Ulukanlıgil M, Taşçı S, Aslan G. Değişik gruplarda Hepatit B seroprevalansı. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2000; 30(1-2): 46-8.
19. Pahsa A, Özsoy FM, Altunay H, Koçak N, Erken Y, Çavuşlu Ş. İstanbul'da Hepatit B ve Hepatit C seroprevalansı. Gülhane Tıp Derg 1999; 41(3): 325-30.

Sorumlu Yazar: Dr. Mehmet PARLAK.

Van Bölge Eğitim Araştırma Hast.,

Mikrobiyoloji Lab, VAN

Gsm: 0535 544 94 97

E-posta: mehmetparlak65@hotmail.com

Hipertiroidi Ve Hipotiroidide İdrar Katalitik Demir Düzeyleri

Urinary Catalytic Iron Levels In Hyper - And Hypo - Thyroidism

Talip TOKSÖZ¹, Mehmet ŞENEŞ¹, Cavit ÇULHA², Yalçın ARAL², Doğan YÜCEL¹

¹ YS.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Bölümü, ANKARA

² YS.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, ANKARA

Geliş Tarihi: 13.06.2012

Kabul Tarihi: 26.12.2012

*1. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi'nde sunulmuştur. Poster No.211 (12-16Kasım 2011, Lara, Antalya)

Özet

Amaç: Reaktif oksijen radikalleri üretiminde artışın, özellikle bazı hastalıklarda oksidatif strese neden olduğu ve doku hasarına yol açtığı bilinmektedir. Oksidatif stres göstergelerinden biri de idrarda katalitik demir düzeyidir. Bu çalışmada, yeni tanı almış hipertiroidi ve hipotiroidi hastalarının idrarlarında oksidatif stres göstergesi olarak katalitik demir düzeylerini ölçmeyi ve bu hastalıklarla bağlantısını araştırmayı amaçladık.

Yöntem ve Gereçler: Hipertiroidili 20, hipotiroidili 40 hastada (20 subklinik hipotiroidi ve 20 klinik hipotiroidi) ve 20 sağlıklı birey çalışma kapsamına alındı. Hastaların sabah ikinci idrar ve en az 8 saat açlık kanı örnekleri toplandı. Rutin biyokimyasal parametreler ve tiroit fonksiyon testleri otomatik analizörlerle ölçüldü. İdrarda katalitik demir düzeyi bleomisin kullanılan manuel yöntemle ölçüldü.

Bulgular: Hastalar TSH düzeylerine göre gruplandırıldı (Grup I: TSH < 0.35 µU/mL, Grup II: TSH: 5.5 - 10 µU/mL; Grup III: TSH > 10 µU/mL ve kontrol grubu). Grup I'de katalitik demir düzeyleri diğer üç gruba göre daha yüksekti (P < 0.05). Grup II'de katalitik demir düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düşüklük gösterdi (P < 0.05). İdrar katalitik demir/kreatinin oranı ise Grup I'de kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik gösterdi; Grup II'de ise Grup III'e göre düşüktü (P < 0.05).

Sonuçlar: Sonuç olarak, hipertiroidide idrar katalitik demir düzeyi artmakta, subklinik hipotiroidide ise düşmektedir. Hastalarda oksidatif stres durumunu göstermek açısından idrar katalitik demir düzeyi ölçülebilir.

Anahtar Kelimeler: Hipotiroidi, Hipertiroidi, İdrar, Katalitik demir.

Abstract

Aim: Increased generation of reactive oxygen radicals, especially in certain diseases, results in oxidative stress and tissue injury. One of the indicators of oxidative stress is catalytic iron level in urine. In this study, we aimed to measure urinary catalytic iron levels as an indicator of oxidative stress status in patients with newly diagnosed hyper- and hypo-thyroidism.

Material And Method: Twenty patients with hyperthyroidism, 40 patients with hypothyroidism (20 subclinic and 20 overt hypothyroidism) and 20 healthy subjects were enrolled. Second morning urine samples and at least 8 hours fasting blood samples were collected from the subjects. Routine biochemical parameters and thyroid function tests by automated analyzers. Bleomycin-detectable urinary catalytic iron concentration was determined by a manual method.

Results: The patients were classified according to the TSH levels of the patients (Group I: TSH <0.35 µU /mL; Group II: TSH 5.5 – 10.0 µU /mL; Group III: TSH >10 µU /mL). Urinary catalytic iron levels were significantly increased in patients with hyperthyroidism than the all other groups (P <0.05). Catalytic iron levels were significantly decreased in Group II than control group (P <0.05). However, urinary catalytic iron / creatinine ratio of Group I was statistically higher only from control group; this ratio was lower in Group II than Group III.

Conclusions: In conclusion, urinary catalytic iron concentrations are increased in newly diagnosed hyperthyroidism and decreased in subclinic hypothyroidism. Urinary catalytic iron measurements may be useful for monitoring oxidative stress status of the patients.

Keywords: Catalytic iron, Hyperthyroidism, Hypothyroidism, Urine

Giriş

Aerobik organizmalarda serbest radikallerinin kaynağı moleküler oksijendir. Normal metabolizmada moleküler oksijen dışarıdan bir elektron alarak süperoksit (O₂•-) radikalini oluşturur. Süperoksit radikali, süperoksit dismutaz tarafından hidrojen peroksit'e dönüştürülür. Hidrojen peroksit bir radikal olmamakla birlikte, en güçlü oksijen radikallerinden biri olan hidroksil radikaline (OH•) dönüşebilir. Hidroksil radikallerinin oluşumunda demir iyonları (Fe⁺⁺) katalizör rolü görür. Kararsız (labil) demir olarak da bilinen katalitik demir, redoks reaksiyonlara giren kimyasal demir formlarından oluşur (1). Katalitik demir, ferril ve perferil iyonları gibi reaktif demir – oksijen komplekslerinin oluşumuna yol açar. Aynı zamanda, Haber-Weiss reaksiyonu ile hidroksil radikali oluşturur (2). Katalitik demirin akut ve kronik böbrek yetmezliği (3,4), kalp damar hastalığı (5,6,7) ve nörodejeneratif bozukluklarda (8,9) arttığı gösterilmiştir.

Reaktif oksijen radikallerinin (Reactive Oxygen Species: ROS) pek çok hastalıkla ilgili olduğu bilinmektedir. Organizmada oluşan serbest oksijen radikalleri antioksidanlarca dengelenmektedir. Oksijen radikallerinin oluşumu ve oksidan ve antioksidan mekanizmalar arasındaki dengenin oksidanlar yönünde bozulması sonucunda oksidatif stres durumu ortaya çıkar (10). Oksidatif streste lipit, protein, karbonhidrat ve DNA gibi biyolojik moleküllerin yapılarında değişiklikler meydana gelmektedir (10). Böylece, oksidatif stres doku hasarına da yol açmaktadır. Ayrıca, oksidatif stresin pek çok hastalıkta bir sonuç olarak ortaya çıktığı da bilinmektedir. Tiroit bezinin hastalıkları da oksidatif stresle bağlantılı bulunan hastalıklar arasındadır. Hipertiroidide, tiroit hormonları metabolizmayı hızlandırır. Normalde oksijen serbest radikallerinin başlıca üretim merkezi mitokondrieldir. Tiroit hormonlarının mitokondrial solunumu hızlandırması ROS üretimini artıracaktır. Bu yüzden hipertiroidide oksidatif stres artışı beklenebilir (11). Hipotiroidide ise güncel literatür bilgisi çeliş-

kilidir, oksidatif stresin arttığı veya değişmediği yönünde bilgiler verilmektedir (12).

Bu çalışmanın amacı, yeni tanı almış hiper ve hipotiroidi hastalarında oksidatif stres göstergesi olarak idrar katalitik demir düzeylerini ölçerek hastaların rutin biyokimyasal test sonuçları, tiroit fonksiyon testleri ve klinik durumları ile bağıntısını araştırmaktır.

Yöntem ve Gereçler

Hasta ve Kontrol Grupları. Çalışmaya, S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran, yeni tanı almış ancak henüz ilaç tedavisi başlanmamış 20 hipertiroidili, 20 subklinik hipotiroidili ve 20 hipotiroidili hasta dahil edildi. Hastalar TSH düzeylerine göre şöyle gruplandırıldı: Grup I (Hipertiroidi): <0.35 µU /mL, Grup II (Subklinik Hipotiroidi): 5.5 - 10 µU /mL, Grup III (Klinik Hipotiroidi): >10 µU /mL. Kontrol grubu olarak TSH'sı 0.35 - 5.5 µU /mL arasında, diğer tiroit fonksiyon testleri de normal olan, bilinen başka bir hastalığı olmayan sağlıklı bireyler alındı (Tablo 1). Diyabet, hipertansiyon, kalp damar hastalığı, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu, kanser veya başka bir hastalığı olanlar çalışma kapsamına alınmadı. Çalışma için hastane etik kurulundan onay alındı. Tüm denekler çalışma hakkında bilgilendirildi ve onayları alındı.

Örnek Alınışı. Kan örnekleri sabah aç karna, en az 8 saatlik açlık sonrasında alındı. Örnekler pıhtılaşma sonrasında 1300 g'de 10 dakika santrifüj edildi, serumları ayrıldı. Bu serumlarda aynı gün tiroit fonksiyon testleri (TSH, serbest T₃ ve serbest T₄, Anti-TPO, Anti-Tg), ferritin, demir ve demir bağlama kapasitesi (TDBK), lipit profili (total kolesterol, trigliserit, HDL – kolesterol) çalışıldı, LDL-kolesterol Friedewald formülü ile hesaplandı. Katalitik demir ve kreatinin ölçümleri için sabah ikinci idrar örnekleri alındı. İdrar örnekleri hemen 1000 g'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra süpernatant çalışma gününe kadar -20 oC'de saklandı.

Tablo 1. Hasta ve Kontrol Gruplarına Ait Demografik Bilgiler

	Kontrol Grubu	Grup I (TSH <0.35 µU/mL)	Grup II (TSH=5.5-10 µU /mL)	Grup III (TSH >10 µU /mL)
Hasta sayısı (n)	20	20	20	20
Cinsiyet (E/K)	6/14	6/14	3/17	3/17
Yaş Ortalaması (± ss)	59.3 ± 12,3	50.4 ±13,6	53.0 ± 11,8	52.2 ± 12,3

ss: Standart sapma

Kullanılan Cihazlar ve Malzeme. Biyokimyasal analizler (Glikoz, Üre, Kreatinin, Total Kolesterol, Trigliserit, HDL-Kolesterol, Demir, TDBK) Olympus AU2700 cihazında (Beckman-Coulter Inc., Hamburg, Germany) orijinal kitlerle çalışıldı. Tiroit fonksiyon testleri (Ferritin, Anti-TPO, Anti-Tg, TSH, serbest T3, serbest T4) Siemens Advia Centaur XP cihazı ile (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Tarrytown NY, USA) immunokimyasal olarak çalışıldı. İdrar kreatinini Olympus AU400 cihazında Jaffe yöntemiyle çalışıldı (Beckman-Coulter Inc. Hamburg Germany). Katalitik demir ölçümleri UV-1700 PharmaSpec SHIMADZU spektrofotometrede (Shimadzu Corporation, Tokyo, Japan) yapıldı. EDTA ve deoksiribonükleik asit sodyum tuzu Sigma – Aldrich Co.’den (D150150G); Bleomycine HCl (Bleocin-S) Nippon Kayaku Co.’dan; diğer kimyasallar (FeCl₃.6H₂O, ascorbic acid ve thiobarbituric acid, TBA) Merck firmasından (Merck KGaA, Darmstadt, Germany); n-butanol Fluka’dan (Riedel-de Haen, Germany) temin edildi.

Katalitik Demir Ölçümü. İdrar katalitik demir ölçümü, Evans ve Halliwell’in (13) geliştirdikleri anti-tümör antibiyotik bleomisin demir tuzlarının ve uygun indirgeyici ajanların varlığında DNA’ya bağlanarak hasar vermesine dayanır. Bu hasar sonucunda deoksiriboz kalıntıları yıkılır ve ortaya propenal çıkar. Propenal ise malondialdehid (MDA) yıkılır. Yöntemde, açığa çıkan MDA, TBA ile reaksiyona sokulur ve böylece ortaya çıkan kromojen ürünün absorbansı ölçülür (13).

Ayırıcılar

DNA Çözeltisi (1 mg/mL). Buzağı timusundan hazırlanmış liyofilize ve lif halindeki DNA sodyum tuzu (Sigma, D150150G) ince doğrandı ve ezildi, konsantrasyonu 1 mg/mL olacak şekilde Tip I deiyonize su ile seyreltildi. Çözelti bir gece +4°C de bekletildi, böylece yoğun bir çözelti elde edildi. Ayıraç +4°C’de saklandı.

Bleomycine çözeltisi (1.5 U/mL). Bleocin (15 mg, 15 U) 10 mL deiyonize suda çözüldü, +4°C’de saklandı.

MgCl₂ (50 mmol/L).

NaOH (50 mmol/L).

HCl (50 mmol/L). Bundan %25’lik HCl çözeltisi hazırlandı.

Askorbik asit (0.75 mmol/L).

EDTA (0.1 mmol/L).

TBA (1 g/dL). Gerekli miktar TBA 50 mmol/L NaOH çözeltisinde hazırlandı.

Çalışma Prosedürü

Tüplere; 0.25 mL (1mg/mL) DNA çözeltisi, 0.025 mL (1.5 U/mL) Bleomycin çözeltisi, 0.05 mL 50 mmol/L MgCl₂, 0.5 mL 50 mmol/L NaOH, 0.025 mL numune, 0.05 mL 0.75 mmol/L askorbik asit konuldu. Askorbik asit eklenmeden önce ve eklendikten sonra tüpler iyice karıştırıldı, karışımın pH’sı NaOH veya HCl çözeltisi kullanılarak pHmetre ile pH 7.3 - 7.6 arasına getirildi. Tüpler su banyosunda, 37°C de bir saat bekletildi. İnkübasyon sonunda tüplere reaksiyonu durdurmak için 0.05 mL EDTA eklendi; kromojen olarak 0.25 mL TBA çözeltisi ve 0.25 mL HCl (%25) konuldu, vorteks karıştırıcı ile karıştırıldı. Tüpler 80 °C’de 20 dakika bekletildi. Bu süre sonunda oda sıcaklığına geldikten sonra her tüpe 1.5 mL n - butanol eklendi, vorteks karıştırıcı ile 20 saniye karıştırıldı. Daha sonra 2500 g’de 20 dakika santrifüj edilerek supernatan ayrıldı. Supernatanın absorbansı spektrofotometrede 532 nm dalgaboyunda ölçüldü.

Kalibrasyon

Kalibrasyon işlemleri için 135.15 mg FeCl₃.6H₂O tartıldı, 1 L deiyonize suda çözümlenerek stok standart hazırlandı. Stok standart 1/10 oranında seyreltilerek 50 µmol/L konsantrasyonda ikincil stok standart hazırlandı. Bu stok standart her çalışmada 1/50, 1/25, 1/12.5 ve 1/6.25 oranında seyreltilerek sırasıyla 1.0, 2.0, 4.0 ve 8.0 µmol/L konsantrasyonda demir içeren standartlar hazırlandı. Bu standartlar her çalışmada örnek gibi çalışılarak standart eğri elde edildi. Standart eğri, 8.0 µmol/L demir konsantrasyonuna kadar doğrusaldı (Şekil 1).

Kesinlik Çalışması

Yüksek düzeyde katalitik demir içeren serum havuzu hazırlandı. Çalışma içi kesinlik için bu havuzdan 20 örnek çift çalışılarak çalışma içi kesinlik hesaplandı. Bu havuz porsiyone edilerek -20 oC’de donduruldu ve her çalışmada çift çalışılarak çalışmalar arası kesinlik hesaplandı (n = 20, Tablo 2).

Tablo 2. Katalitik Demir İçin Kesinlik Çalışması Sonuçları

Kesinlik	Ortalama	Standart sapma	Varyasyon Katsayısı	Laboratuvar İçi Varyasyon Katsayısı
Gün İçi, $\mu\text{mol/L}$ (n=20)	3.37	0.27	%8.01	%17.4
Günler Arası, $\mu\text{mol/L}$ (n=20)	3.49	0.54	%15.5	

İstatistiksel analiz

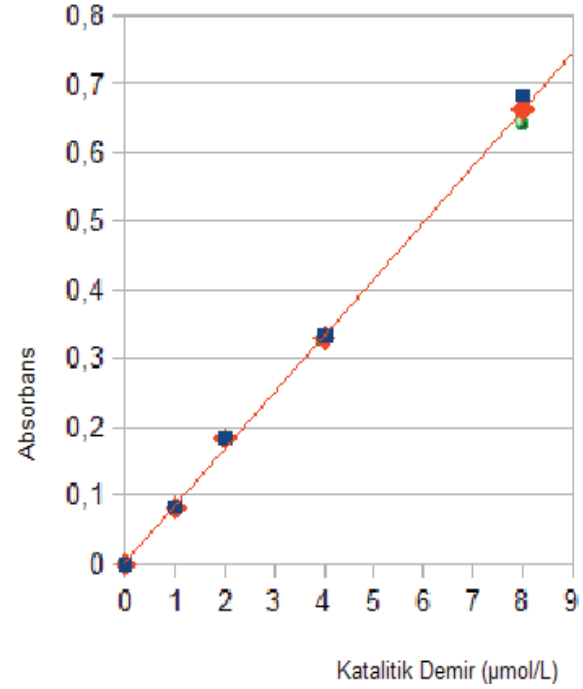
Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov - Smirnov testi ile test edildi. Normal dağılım gösteren parametreler ANOVA, normal dağılım göstermeyen parametreler Kruskal-Wallis testi ile analiz edildi. Anlamlı fark görülenlerde grup karşılaştırmaları post - hoc Student t-testi veya Mann-Whitney testi ile karşılaştırıldı.

Bulgular

Rutin Biyokimyasal Ölçümler. Biyokimyasal parametrelerden glikoz, üre, kreatinin, trigliserid, total kolesterol, LDL-kolesterol değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark görülmedi. Grup I ve Grup II HDL-kolesterol düzeyleri kontrol grubuna göre düşüktü ($P < 0.05$). Grup I, Grup II ve Grup III'te serum demiri kontrol grubuna göre düşüktü ($P < 0.05$). Serum TDBK Grup I ve Grup II'de kontrol grubuna göre düşüklük gösterdi ($P < 0.05$); TDBK Grup I'de Grup III'e oranla düşüktü ($P < 0.05$) (Tablo 2).

Tiroit Fonksiyon Testleri. Tiroit fonksiyon testleri Tablo 3'te sunulmaktadır. Anti-Tg açısından hasta grupları arasında ve hasta grupları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark görülmedi. Grup I, Grup II ve Grup III Anti-TPO düzeyleri kontrol grubuna göre yüksekti ($P < 0.05$). Grup

II'deki ferritin düzeyleri Grup III'e göre yüksekti; Grup III ferritin değerleri kontrol grubuna göre düşüktü ($P < 0.05$).

**Şekil 1.** Katalitik demir için kalibrasyon eğrisi. Standartlar örnek gibi çalışıldı. Eğri, 8,0 $\mu\text{mol/L}$ konsantrasyona kadar doğrusaldı.**Tablo 3.** Hasta ve Kontrol Gruplarının Rutin Biyokimyasal Test Sonuçları (Ortalama \pm ss)

Analit	Kontrol Grubu	Grup I	Grup II	Grup III
Glikoz (mg/dL)	99.2 \pm 11.7	101 \pm 9.13	101 \pm 15.8	95.1 \pm 13.6
Trigliserid (mg/dL)	125 \pm 52.4	117 \pm 38.2	134 \pm 53.1	123 \pm 49.5
T.Kolesterol (mg/dL)	177 \pm 20.0	163 \pm 29.8	170 \pm 27.4	170 \pm 26.4
HDL-Kolesterol (mg/dL)	63.9 \pm 12.0	53.6 \pm 12.1 ^a	55.1 \pm 11.9 ^a	56.3 \pm 10.2
LDL-Kolesterol (mg/dL)	105 \pm 19.5	98.2 \pm 22.8	101 \pm 22.1	105 \pm 18.9
Üre mg/dL)	29.2 \pm 11.8	30.8 \pm 9.39	29.2 \pm 12.2	29.8 \pm 6.54
Kreatinin (mg/dL)	0.90 \pm 0.19	0.94 \pm 0.26	0.95 \pm 0.30	0.85 \pm 0.18
Fe ($\mu\text{g/dL}$)	101 \pm 28.4	60.1 \pm 28.8 ^a	56.9 \pm 26.5 ^a	63.3 \pm 41.0 ^a
TDBK ($\mu\text{g/dL}$)	370 \pm 87.3	270 \pm 98.6 ^a	305 \pm 87.2 ^a	350 \pm 92.9
İd. Kreatinini (mg/dL)	128 \pm 6.02	108 \pm 2.74	92.1 \pm 2.44	88.7 \pm 3.83

Tablo 4. Hasta ve Kontrol Gruplarında Ölçülen İmmünokimyasal Parametreler (Ortalama \pm ss)

Analit	Kontrol Grubu	Grup I	Grup II	Grup III
Ferritin (ng/mL)	60.1 \pm 58.0	50.8 \pm 49.7	63.0 \pm 61.6 ^d	29.9 \pm 36.1 ^a
Anti-TPO (U/mL)	41.3 \pm 10.2	274 \pm 460 ^a	579 \pm 600 ^b	423 \pm 540 ^a
Anti-TG (U/mL)	41.1 \pm 18.0	99.4 \pm 153	106 \pm 108	97.3 \pm 96.3
TSH ($\mu\text{IU/mL}$)	3.23 \pm 1.07	0.09 \pm 0.09 ^{abc}	6.83 \pm 0.97 ^{ad}	26.1 \pm 27.5 ^a
FT3 (pg/mL)	3.00 \pm 0.34	3.06 \pm 0.76 ^c	2.90 \pm 0.46 ^d	2.48 \pm 0.62 ^a
FT4 (ng/dL)	1.02 \pm 0.12	1.43 \pm 0.36 ^{abc}	1.08 \pm 0.20	0.97 \pm 0.27

a Kontrol grubuna göre anlamlı; b , Grup I ve Grup II arasında anlamlı fark; c Grup I ve Grup III arasında anlamlı fark; d Grup II ve Grup III arasında anlamlı fark ($P < 0.05$).

Katalitik Demir. Katalitik demir düzeyleri Tablo 5’de verilmektedir. Grup I katalitik demir düzeyi, diğer üç gruba (Grup II, Grup III ve Kontrol grubu) göre yüksekti ($P < 0.05$). Grup II katalitik demir düzeyi ise, kontrol grubu-

na göre düşük idi ($P < 0.05$). Katalitik demir/Kreatinin oranı Grup I’de, diğer üç gruba (Grup II, Grup III ve Kontrol grubu) göre yüksekti ($P < 0.05$).

Tablo 5. Hasta ve Kontrol Gruplarına Ait Katalitik Demir Sonuçları (Ortalama \pm ss)

Analit	Kontrol Grubu	Grup I	Grup II	Grup III
Katalitik Fe ($\mu\text{mol/L}$)	3.20 \pm 0.40	4.65 \pm 1.78 ^{abc}	3.03 \pm 0.88 ^a	3.12 \pm 0.63
Fe/Kreatinin (nmol/L)	3.93 \pm 0.90	4.03 \pm 1.97 ^{abc}	2.78 \pm 0.92	3.16 \pm 1.00

a Kontrol grubuna göre anlamlı; **b** Grup I ve Grup II arasında anlamlı fark; **c** Grup I ve Grup III arasında anlamlı fark ($P < 0.05$).

Tartışma

Çalışmada hipertiroidi, subklinik hipotiroidi ve aşikar hipotiroidili hastaların idrarında katalitik demir düzeyleri incelendi. Hipertiroidili hastalarda idrar katalitik demir düzeyi subklinik hipotiroidi, aşikar hipotiroidi ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulundu. Bu sonuç, hipertiroidide oksidatif stresin arttığını göstermektedir.

Demir insan vücudunda en yaygın bulunan metal element olup, oksijen taşınımı ve hücre solunum gibi kritik hücre sistemlerinde görev almaktadır. Bu sistemlerde zayıf bağ yapan demirin, reaktif oksijen türleri arasında en yıkıcı etkiye sahip hidroksil ($\text{OH}\cdot$) radikali üretiminde rol aldığı bilinmektedir. Lele ve arkadaşları (5), akut koroner sendromlu hastalarda kana katalitik demir salındığını bleomisin yöntemi ile saptamışlardır. Labil demirin akut böbrek yetmezliğine bağlı oksidatif organ hasarında da önemli rolünün olduğu belirtilmektedir (14). Hücre ve doku düzeyinde katalitik demir varlığının çoğu hipoksik ve toksik durumlarda organ hasarı düzeyi açısından belirleyici olduğuna inanılmaktadır. Bu bilgilere dayanarak katalitik demirin hem tanı, hem de demir kelatörleri ile tedavide yararlı olabileceği öne sürülmektedir (15). Nitekim, nefrotik sendromda tübül sıvısında yapılan katalitik demir ölçümlerinde deferoksamin tedavisinin tübülointerstisiel hasarı ve glomerüler skleroz gelişimini önlediği rapor edilmiştir (16).

İdrarda katalitik demir ölçümü oksidatif stresin değerlendirilmesi için sık kullanılan bir yöntem değildir. Literatürde az sayıda çalışma vardır. Örneğin, obez deneklerde yapılan idrar katalitik demir ölçümünün sonuçları, obezlerde katalitik demir düzeyinin kontrol grubuna göre arttığını ve idrar katalitik demir düzeylerinin obezitede oksidatif stres artışını göstermek için yararlı bir belirteç olabileceğini göstermektedir (1). Aynı yazarların Tip 2 diyabetli hastalarda yaptığı idrar katalitik demir ölçümü sonucunda bu hastalarda katalitik demir düzeylerinin kontrollere göre arttığı saptanmıştır (2).

Literatürde katalitik demir ölçümlerinin daha çok dokuda

yapıldığı görülmektedir. Nefrotik ratlarda yapılan bir çalışmada, glomerüllerde hem dışı demirde bir değişiklik olmamasına rağmen katalitik demirin önemli artış gösterdiği belirtilmektedir (17). Genel olarak iskemi reperfüzyon hasarında doku katalitik demir düzeylerinin arttığı belirtilmektedir (18). Buna karşılık, beyin dokusunda iskemi reperfüzyon hasarında katalitik demir düzeyinin değişmediği de belirtilmektedir (19). Vücut sıvılarında yapılan katalitik demir ölçümleri literatürde nispeten azdır. Yenidoğanların alveolar sekresyonlarında katalitik demir tespit edilmiş ve bu, pretermelerde kronik akciğer hastalığı ile ilişkili görülmüştür (20). Yukarıda belirtildiği gibi tübüler sıvıda da katalitik demir ölçümü yapılmıştır. Vücut sıvılarında daha çok idrarda katalitik demir ölçümü yapılmıştır (21).

Serum veya plazmada katalitik demir ölçümü ile ilgili toplam iki makale tespit edilmiştir. Lele ve arkadaşlarınınca (5) akut koroner sendrom hastalarında yapılan bir çalışmada akut miyokart infarktüsü tanısı konulan hastalarda başlangıçta ve daha sonra yapılan seri katalitik demir ölçümlerinin majör kardiyak advers olayları saptamada yararlı olduğu belirtilmektedir. Burkitt ve arkadaşları (22), hemokromatozisli hastaların plazmasında yaptıkları çalışmada “katalitik demir indeksi”nin bu hastalardaki demir statüsünü yansıtmakta yararlı olduğunu ileri sürmektedirler.

Çalışmamızda hipertiroidi hastalarında idrar katalitik demir düzeylerinin arttığı saptandı. Aşikar hipotiroidi ve subklinik hipotiroidi gruplarında ise idrar katalitik demir konsantrasyonu kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı olmasa da düşüktü. Bu sonuçlar, hipertiroidide oksidatif stresin arttığını göstermektedir. Literatürde tiroid hastalıklarında katalitik demir ölçümünün yapıldığı başka bir çalışma yoktur. Ancak, oksidatif stres artışını ortaya koyan çok sayıda çalışma mevcuttur. Venditti ve arkadaşları (23), yaptıkları deneysel bir çalışmada hipertiroidinin tüm dokularda, hipotiroidinin ise sadece kas ve kalpte oksidatif hasara karşı savunmayı zayıflattığını göstermişlerdir. Erdamar ve arkadaşları (24) yeni tanı alan aşikar hipotiroidisi, aşikar hipertiroidisi olan hastalar ile sağlıklı kontrollerde yaptıkları çalışmada, gerek hipertiroidi, gerekse hipotiroidi grubunda malondialdehit ve miyelo-

peroksidaz gibi oksidatif stres göstergelerinde artış olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada, hipertiroidi grubunda nitrit düzeylerinin arttığı ama hipotiroidi grubunda değişmediği belirtilmektedir. Gerçekte, genel olarak hipotiroidi durumu oksidatif stres artışına karşı koruyucu olarak görülmektedir (23). Çalışmamızın sonuçları bu genel bilgiyi doğrular niteliktedir. Hipotiroidi grubunda (subklinik veya aşikar) idrar katalitik demir konsantrasyonunun düşük bulunması bu genel bilgiyi doğrulamaktadır. Hipertiroidi grubunda idrar katalitik demir artışı ise bu hastalarda oksidatif stresin arttığını göstermektedir. Hipertiroidi durumu hipermetabolik bir durumdur. Hipermetabolik durumlarda oksidatif stres artışı ve buna bağlı doku hasarı beklenir (11). Bu sonuçlar, oksidatif stresin değerlendirilmesi bakımından idrar katalitik demir konsantrasyonlarının yararlı olacağını göstermektedir.

Analitik Açından Katalitik Demir Ölçümü. Katalitik demir ölçümü teknik olarak nispeten zor bir prosedüre dayanır. Bu yüzden oksidatif stres parametresi olarak çok yaygınlaşmamıştır. Yöntemin analitik kesinliği vasattır. Bizim bulgularımıza göre çalışma içi kesinlik %8, çalışmalar arası kesinlik %15 civarındadır. Laboratuvar içi kesinlik ise %17.4'dür. Thethi ve arkadaşlarının çalışmasında çalışma içi kesinlik %1.46, çalışmalar arası kesinlik ise %19.25 olarak rapor edilmektedir. Bu verilerden hareketle yöntemin laboratuvar içi kesinliğinin bizim bulduğumuzdan daha yüksek, >%19.3 olması beklenir. Dolayısıyla yöntemin laboratuvar içi kesinliği çok iyi değildir.

Yöntemin doğrusalılığı çok iyidir. Çalışmamızda 8.0 µmol/L'ye kadar doğrusal olduğu saptanmıştır. Kör absorbansları nispeten karardır (0.097 ± 0.07). Burkitt ve arkadaşları, plazma ölçümleri için yöntemi geliştirdiklerini öne sürmektedirler (22). TBA ile elde edilen indikatör raksiyonun interferans nedeniyle analitik açıdan çok özgül olmaması, yazarları yeni bir yöntem arayışına itmiştir. Yazarlar yöntemi etidyum bromür kullanarak ve florometrik ölçüm yaparak geliştirdiklerini öne sürmektedirler.

Biz yöntemin özgüllüğünü artırmak için renk reaksiyonu sonrasında katalitik demire özgü rengi n-bütanol ekstrasaksiyonu sonrasında spektrofotometrik olarak okuduk. Bu yüzden çalışmada elde edilen absorbanslar düşük bulundu. Orijinal yöntemi geliştiren Evans ve Halliwell tarafından (13) 0.5 – 5.0 µmol/L konsantrasyon aralığında verilen kalibrasyon eğrisi, çalışmamızda verilen kalibrasyon eğrisi ile uyumludur. Evans ve Halliwell de çalışmada n-bütanol ekstraksiyonu uygulamamışlardır. Bu nedenle elde ettikleri absorbans değerleri çalışmamızda elde edilen absorbans değerlerine göre yüksektir. Ancak, Thethi ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda (1,2) elde edilen idrar katalitik demir sonuçları bizce tartışmalıdır. Çünkü, yazarların sağlıklı kontrol grubunda katalitik demir/kreatinin olarak elde ettiği idrar katalitik demir düzeyleri (203 ± 231 nmol/mg) çalışmamızda tespit edilen değerlerden (kontrol

grubunda 3.93 ± 0.90 nmol/mg kreatinin) çok daha yüksektir. Bu büyük fark sadece n-bütanol ekstraksiyonunun uygulanıp uygulanmamasıyla açıklanamaz. Sağlıklı bireylerde kreatinin ıtrahının benzer olduğu düşünülürse, yazarların elde ettikleri 203 nmol/mg gibi bir değer çok yüksek olduğu görülür. Yazarların çalışmalarında n-bütanol ekstraksiyonu kullanmadıkları anlaşılmaktadır. Evans ve Halliwell'in n-bütanol ekstraksiyonu olmadan verdikleri kalibrasyon eğrisi esas alındığında, bu kadar yüksek sonuçları (yaklaşık 200 µmol/L) yakalamak mümkün değildir. Yazarlar herhangi bir seyreltmeden de söz etmemektedirler. Bu çelişki bize bir hesaplama hatası olabileceğini düşündürmektedir. Thethi'nin çalışmalarından başka literatürde idrarda yapılmış katalitik demir ölçümü yoktur. Evans ve Halliwell'in çalışmasında kullanılan yöntemde bleomisin dışındaki tüm ayıraçların hazırlanışında, demir kontaminasyonunu önlemek için Chelex 100 adlı reçine ile ön işlem tanımlanmaktadır. Çalışmamızda kullanılan su, Tip I deiyonize sudur ve dolayısıyla Chelex kullanımına gerek duyulmamıştır.

Sonuç olarak, hipertiroidide idrar katalitik demir konsantrasyonu artmakta, hipotiroidide ise azalmaktadır. İdrar katalitik demir ölçümü organizmadaki oksidatif stres statüsünü belirlemek ve izlemek için yararlıdır. Ancak yöntem kalitesi daha da geliştirilmelidir.

Kaynaklar

1. Thethi TK, Parsha K, Rajapurkar M, et al. Urinary catalytic iron in obesity. *Clin Chem* 2011;72:272 - 8.
2. Thethi T, Rajapurkar M, Walker P, et al. Urinary catalytic iron in patients with type 2 diabetes without microalbuminuria-a substudy of the ACCORD trial *Clin Chem* 2011;57:2.
3. Shah SV, Rajapurkar M, Houser M. The role of labile iron in acute kidney injury. *US Nephrol* 2008;xx:52-5.
4. Shah SV, Baliga R, Rajapurkar M, Fonseca VA. Oxidants in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:16 -28.
5. Lele S, Shah S, McCullough PA, Rajapurkar M. Serum catalytic iron as a novel biomarker of vascular injury in acute coronary syndromes. *Euro Intervention* 2009;5:336-42.
6. Sulieman M, Asleh R, Cabantchik ZI, et al. Serum chelatable redox-active iron is an independent predictor of mortality after myocardial infarction in individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2730-2.
7. Sullivan JL. Iron in arterial plaque: modifiable risk factor for atherosclerosis. *Biochim Biophys Acta* 2009;1790:718 -23.
8. Boddaert N, Le Quan Sang KH, Rötig A, et al. Selective iron chelation in Friedreich ataxia: biologic and clinical implications. *Blood* 2007;110:401- 8.
9. Mitchell KM, Dotson AL, Cool KM, Chakrabarty A, Benedict SH, LeVine SM. Deferiprone. an orally deliverable iron chelator, ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. *Mult Scler* 2007;13:1118 -2.

10. Budzyń M, Iskra M, Krasiński Z, Dzieciuchowicz Ł, Kasprzak M, Grysczyńska B. Serum iron concentration and plasma oxidant-antioxidant balance in patients with chronic venous insufficiency. *Med Sci Monit.* 2011;17:19-27.
11. Venditti P, Di Meo S. Thyroid hormone-induced oxidative stress. *Cell Mol Life Sci* 2006; 63:414-34.
12. Nanda N, Bobby Z, Hamide A, Koner BC, Sridhar MG. Association between oxidative stress and coronary lipid risk factors in hypothyroid women is independent of body mass index. *Metabolism* 2007;56: 1350-5.
13. Evans PJ, Halliwell B, Measurement of iron and copper in biological systems: Bleomycin and copper-phenantroline assays. *Methods Enzymol* 1994; 233: 82-92.
14. Baliga R, Ueda N, Walker PD, Shah SV. Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure *Drug Metab Rev.* 1999;31:971-97.
15. Moussavian MR, Slotta JE, Kollmar O, Menger MD, Gronow G, Schilling MK. Post-hypoxic cellular disintegration in glycine-preserved renal tubules is attenuated by hydroxyl radical scavengers and iron chelators *Langenbeck Arch Surg.* 2008;393:303-10.
16. Alfrey AC. Toxicity of tubule fluid iron in the nephrotic syndrome. *Am J Physiol* 1992;263: F637-F641.
17. Ueda N, Baliga R, Shah SV. Role of 'catalytic' iron in an animal model of minimal change nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1996;49:370 -3.
18. Baliga R, Ueda N, Shah SV. Increase in bleomycin-detectable iron in ischaemia/reperfusion injury to rat kidneys. *Biochem J* 1993;291:901-5.
19. Gutteridge JM, Cao W, Chevion M. Bleomycin-detectable iron in brain tissue *Free Radic Res Commun* 1991;11:317-20.
20. Gerber CE, Bruchelt G, Stegmann H, Schweinsberg F, Speer CP. Presence of bleomycin-detectable free iron in the alveolar system of preterm infants *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;257:218-22.
21. Lele S, Shah S, McCullough PA, Rajapurkar M. Serum catalytic iron as a novel biomarker of vascular injury in acute coronary syndromes. *EuroIntervention.* 2009;5:336-42.
22. Burkitt MJ, Milne L, Raafat A. A simple, highly sensitive and improved method for the measurement of bleomycin detectable iron: the 'catalytic iron index' and its value in the assessment of iron status in haemochromatosis. *Clin Sci* 2001; 100: 239-247.
23. Venditti P, Balestrieri M, Di Meo S, De Leo T. Effect of thyroid state on lipid peroxidation, antioxidant defences, and susceptibility to oxidative stress in rat tissues. *J Endocrinol.* 1997;155:151-7.
24. Erdamar H, Demirci H, Yaman H, The effect of hypothyroidism, and their treatment on parameters of oxidative stress and antioxidant status. *Clin Che*

Sorumlu Yazar: Dr. Doğan YÜCEL

S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Tıbbi Biyokimya Bölümü - ANKARA

Tel: 0 (312) 595 3212

E-posta: doyuysel@yahoo.com

Kan Kültürlerinden İzole Edilen Metisiline Dirençli Stafilkoklarda Vankomisin Duyarlılığının Araştırılması

Investigation of Vancomycin Susceptibility in Methicillin-Resistant Staphylococci Isolated from Blood Cultures

Hatice TÜRK DAĞI, Uğur ARSLAN, İnci TUNCER, Duygu FINDIK

¹ Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD, KONYA

Geliş Tarihi: :03.10.2012

Kabul Tarihi: 26.12.2012

Özet

Amaç: Hastane ve toplum kökenli metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) enfeksiyonları tüm dünyada yaygındır. MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde vankomisin ve teikoplanin olmak üzere glikopeptid grubu antibiyotikler kullanılmaktadır. Günümüzde vankomisine orta düzeyde dirençli *S.aureus* (VISA) ve heterojen dirençli *S.aureus* (hVISA) suşlarının ortaya çıkması tedavide büyük sorunlar yaratmaktadır. Bu çalışmanın amacı kan kültürlerinden izole edilen metisiline dirençli stafilkok suşlarında vankomisine azalmış duyarlılığın araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen 250 adet metisiline dirençli stafilkok suşu çalışmaya alındı. İzolatlar konvansiyonel yöntemlerle ve VITEK 2 (Biomérieux, France) otomatize sistemi kullanılarak tanımlandı. Metisilin direnci, oksasilin (1 µg) ve sefoksitin (30 µg) diskleri kullanılarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle araştırıldı. Sonuçlar Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda yorumlandı. Vankomisin direnci 6 µg/mL vankomisin içeren beyin kalp infüzyon agar (BHI-V6) besiyerinde agar tarama yöntemi ile araştırıldı. Tarama besiyerinde üreyen tüm suşlara vankomisin ve teikoplanin için standart E-test ve makro E-test yöntemi uygulandı.

Bulgular: Çalışmaya alınan suşların 142'si *S.aureus* 108'i koagülaz-negatif stafilkok (KNS) olarak tanımlandı. Agar tarama plağında 8 stafilkok suşu üredi. Bu suşların standart E test ile vankomisin ve teikoplanine duyarlı olduğu saptandı. Makro E-test ile sadece bir suş (2 nolu) vankomisine duyarlı bulunurken, diğer suşların vankomisin duyarlılığında azalma tespit edildi.

Sonuç: Sonuç olarak, laboratuvarımızda kan kültürlerinden izole edilen stafilkok suşlarında azalmış vankomisin duyarlılığı tespit edilmiştir. VISA/hVISA suşlarının görülme oranlarının artma riski nedeniyle, laboratuvarların belirli zaman aralıklarında metisiline dirençli stafilkoklarda glikopeptidlere direnç oranlarını araştırmasının gerekli olduğu düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Stafilkok, metisilin, vankomisin, direnç

Abstract

Aim: Hospital and community acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections are common throughout the world. Glycopeptide antibiotics including vancomycin and teicoplanin are used in the treatment of infections caused by MRSA. Today, the emergence of vancomycin intermediate-resistant *S. aureus* (VISA) and heterogeneous-resistant *S. aureus* (hVISA) strains creates major problems in treatment. The aim of this study was to investigate the reduced susceptibility to vancomycin in methicillin-resistant staphylococcal strains isolated from blood cultures.

Material and Method: A total of 250 methicillin-resistant staphylococcal strains isolated from blood cultures of the hospitalized patients were studied. The isolates were identified by conventional methods and VITEK 2 (Biomerieux, France) automated system. Methicillin resistance was investigated by oxacillin (1 mg) and ceftoxitin (30 mg) discs using the Kirby-Bauer disk diffusion method. Results were interpreted according to the standards of Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Vancomycin resistance were investigated by agar screening method using brain-heart infusion agar plates containing 6 µg/ml vancomycin (BHI-V6). For all isolates growing in screening medium, standard E-test and macro E-test method for vancomycin and teicoplanin were applied.

Results: Of the 250 strains isolated 142 were identified as *S. aureus* and 108 isolates as coagulase-negative staphylococci. Eight strains of staphylococci isolated from agar screening plate. These strains were determined sensitive to vancomycin and teicoplanin by the standard E-test, by Macro E-test one isolate was found (isolate 2) susceptible and the other isolates showed reduced sensitivity to vancomycin.

Conclusion: In conclusion, in our laboratory reduced susceptibility to vancomycin were determined in staphylococcal strains isolated from blood cultures. It is thought to be necessary laboratories survey the glycopeptides resistance rates of methicillin-resistant staphylococci in specific time intervals because VISA / hVISA strains have a risk of increase in the incidence.

Keywords: *Staphylococcus*, methicillin, vancomycin, resistance

Giriş

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) enfeksiyonları, 1960'lı yılların başından itibaren Avrupa'da tanımlanmaya başlanmıştır. Yakın geçmişe kadar özellikle hastane kaynaklı enfeksiyon etkenleri içinde yerini alan MRSA, günümüzde toplum kaynaklı enfeksiyon etkenleri arasında da giderek artan oranda görülmekte, ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmakta, yüksek bir ekonomik yük oluşturmaktadır (1).

Günümüzde MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde vankomisin ve teikoplanin olmak üzere glikopeptid grubu iki antibiyotik kullanılmaktadır. Sadece gram-pozitif bakterilere karşı etkinliği bulunan vankomisin, 1958 yılında klinik kullanıma girmiş ve yıllar boyunca bu ilaca karşı direnç saptanmamıştır. Ancak 1989 yılında vankomisine dirençli enterokoklar (VRE) görülmeye başlanmıştır; bunu 1996 yılında vankomisine orta düzeyde duyarlı *S.aureus* ve 2002 yılında da vankomisine dirençli *S.aureus* suşları izlemiştir (2).

Stafilokoklarda, vankomisine orta düzeyde direncin nedeni, peptidoglikan biyosentezindeki değişikliğe bağlı olarak hücre duvarının kalınlaşması ve düzensiz hale gelmesidir (3). Buna ek olarak, penisilin bağlayan protein (PBP) 2 aşırı üretimi ve PBP4 ekspresyonunun olmamasının da direnç mekanizmasında etkili olabileceği bildirilmiştir (2, 4, 5). Bugüne kadar saptanan ve farklı duyarlılık paternlerine sahip vankomisine orta duyarlı *S.aureus* (VISA) suşlarının, vankomisinin uzun süre kullanılması sonrası ortaya çıktığı ileri sürülmektedir (3,6). Bu suşların özellikle glikopeptid kullanımı yoğun olan merkezlerdeki prevalanslarının bilinmesi, tedavilerin düzenlenmesine yardımcı olacaktır.

Bu çalışmanın amacı kan kültürlerinden izole edilen metisiline dirençli stafilokok suşlarında vankomisine azalmış duyarlılığın araştırılmasıdır.

Yöntem ve Gereçler

Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında 2010-2011 yıllarında yatan hastaların kan kültürlerinden izole edilen -70oC'de saklanan 250 metisiline dirençli stafilokok suşu çalışmaya alındı. İzolatlar konvansiyonel yöntemler ve VITEK 2 (Biomerieux, France) otomatize sistemi kullanılarak tanımlandı. Aynı gün alınan kültürlerde aynı izolat üremişse bir suş çalışmaya alındı. Metisilin direnci, oksasilin (1 µg) ve sefoksitin (30 µg) diskleri kullanılarak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle araştırıldı. Sonuçlar Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda yorumlandı (7). Vankomisin direnci ise Centers for Disease Control and Prevention (CDC) önerileri doğrultusunda 6 µg/mL vankomisin içeren beyin kalp infüzyon agar (BHI-V6) besiyerinde agar tarama yöntemi ile araştırıldı. 0.5 McFarland bulanıklığına ayarlanan bakteri süspansiyonlarından 10µl alınarak BHI-V6 besiyerine ekim yapıldı ve plaklar 24 ve 48 saat sonra değerlendirildi. Tarama besiyerlerinde 24. saatte üreyen bakteriler, olası vankomisine duyarlılığı azalmış stafilokok suşu (VIS), 48. saatte üreyen bakteriler ise olası heterojen vankomisine duyarlılığı azalmış stafilokok suşu (hVIS) olarak kabul edildi. Üreme göstermeyen suşlar ise vankomisine duyarlı olarak değerlendirildi (8). Agar tarama besiyerinde üreyen tüm suşlara vankomisin ve teikoplanin için standart E-test ve makro E-test yöntemi uygulandı. Standart E-test yöntemi, üretici firma önerileri doğrultusunda çalışıldı ve sonuçlar CLSI önerilerine göre yorumlandı (7). Makro E-test yönteminde 2

McFarland bulanıklığına ayarlanan bakteri süspansiyonlarından 200 µl alınarak BHI agar besiyerine yayıldı. 10 dakika bekledikten sonra, vankomisin (0.016-256 µg/ml) ve teikoplanin (0.016-256 µg/ml) E-test şeritleri yerleştirildi ve 35°C’de 48 saat inkübe edildi. Vankomisin ve teikoplanin MİK değerleri $\geq 8\mu\text{g/ml}$ olan ya da sadece teikoplanin MİK değeri $\geq 12\mu\text{g/ml}$ olan suşlar VIS/hVIS olarak kabul edildi (9). Kontrol olarak *S.aureus* ATCC 29213, Mu50 (VISA) ve laboratuvarımızda daha önce izole edilmiş ve vanA geni gösterilmiş vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* suşu kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya alınan suşların 108’i KNS 142’si *S.aureus* olarak tanımlandı. Agar tarama yöntemi ile BHI-V6 besiyerlerine ekilen 250 stafilokok suşundan dördü ilk 24 saatte üredi. 48. saatte dört suşta daha üreme saptandı. Agar tarama yöntemi ile üreme tespit edilen 8 stafilokok suşuna standart E test ve makro E-test yöntemleri uygulandı. Standart E test ile tüm suşların vankomisin ve teikoplanine duyarlı olduğu saptandı. Makro E-test ile sadece 2 nolu suş vankomisine duyarlı bulunurken, diğer suşların vankomisin duyarlılığında azalma tespit edildi (Tablo 1). Makro E-test yöntemine göre VISA/hVISA oranı çalışmaya alınan tüm stafilokoklarda % 2.8, KNS suşlarında %5.5 ve *S.aureus* suşlarında %0.7 olarak belirlendi.

Tablo1. BHI-V6’da Üreyen Suşlarda Agar Tarama, Standart E-Test ve Makro E-Test ile Elde Edilen Sonuçlar

No	Tür	Tarama		Standart E-test		Makro E-test**	
		24 saat	48 saat	MİK* (µg/ml)		MİK (µg/ml)	
				Vankomisin	Teikoplanin	Vankomisin	Teikoplanin
1	<i>S.aureus</i>	+	+	1.5	6	4	16
2	<i>S.aureus</i>	-	+	1	4	6	8
3	<i>S.epidermidis</i>	+	+	1.5	6	8	16
4	<i>S.haemolyticus</i>	-	+	2	8	4	24
5	<i>S.haemolyticus</i>	-	+	2	6	4	64
6	<i>S.hominis</i>	-	+	2	8	6	12
7	<i>S.hominis</i>	+	+	2	8	10	48
8	<i>S.hominis</i>	+	+	1.5	4	6	32

* MİK: Minimum inhibitör konsantrasyon

** Makro E-test yönteminde vankomisin ve teikoplanin MİK değerleri $\geq 8\mu\text{g/ml}$ olan ya da sadece teikoplanin MİK değeri $\geq 12\mu\text{g/ml}$ olan suşlar VIS/hVIS olarak kabul edildi

Tartışma

Staphylococcus aureus, tüm dünyada toplum ve hastane kaynaklı enfeksiyonlara yol açan en önemli etkenlerden biridir. Son yirmi yılda nozokomiyal ve toplum kökenli enfeksiyonlarda MRSA sıklığı dünya çapında artmıştır. Glikopeptid grubu antibiyotikler MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde etkili ilaçlardır (10). Vankomisin, yıllar boyunca MRSA’nın neden olduğu enfeksiyonların tedavi-sinde etkin bir şekilde kullanılmıştır. Ancak, 1997 yılında Japonya’dan vankomisine orta düzey dirençli ilk *S.aureus* suşu bildirilmiştir. Bu ilk bildirimden sonra, farklı merkezlerden de VISA suşları rapor edilmiştir. 2002 yılında ilk vankomisine dirençli *S.aureus* (VRSA) suşu bildirilmiş ve sonrasında farklı merkezlerden VRSA suşları rapor edilmeye başlamıştır (11).

Glikopeptid grubu ilaçlar, hücre duvar sentezini inhibe ederek etki gösterir. Sentezlenmekte olan hücre duva-

rının bir bileşeni olan peptidoglikanın D-alanil-D-alanin ucuna bağlanarak transpeptidasyon basamağını inhibe eder. VRSA’larda görülen direnç, vanA geni varlığına bağlıdır. Bu gen varlığında D-alanin-D-alanin yerine Dalanin- D-laktat sentezlenir, böylece vankomisin hedefine bağlanamaz ve vankomisin direnci ortaya çıkar. Bu genin vankomisin dirençli enterokoklardan Tn1546 transpozonu ile *S. aureus*’lara aktarıldığı düşünülmektedir (12, 13). VRSA enfeksiyonu ilk kez 2002 yılında Michigan’da bir diyaliz hastasında tanımlanmıştır. Bugüne kadar, tüm dünyada VRSA enfeksiyonunun görüldüğü 11 olgu bulunmaktadır. Bunlardan dokuzu ABD’den ikisi ise İran ve Hindistan’dan bildirilmiştir. Bu olguların hepsinde PCR ile vanA geni gösterilmiştir (14).

VISA ve hVISA suşlarında vanA geni bulunmaz. Bu suşlarda vankomisin direncinden sorumlu olan mekanizma tam olarak açıklanamamıştır. VISA ve hVISA suşlarında

görülen olası direnç mekanizmalarından birincisi “vankomisin tüketiminde artma”dır. Yapılan çalışmalarda VISA ve hVISA suşlarında hücre duvarının, vankomisine duyarlı olan *S.aureus* suşlarına kıyasla daha kalın olduğu gösterilmiştir. Bu suşlarda hücre duvarında yer alan peptidoglikan zincirleri arasındaki çapraz bağların miktarında azalma ve dolayısıyla serbest halde bulunan D-alanin-D-alanin miktarında artış vardır. Vankomisin serbest bulunan ve “tuzak moleküller” olarak adlandırılan bu D-alanin-D-alanin kalıntılarına bağlandığı için asıl hedefine ulaşamaz, yani vankomisin kalınlaşmış duvarda hapsedilir. VISA ve hVISA suşlarında görülen ikinci direnç mekanizması ise peptidoglikan tabakalarındaki tuzak moleküller tarafından çok miktarda tutulan vankomisin moleküllerinin, diğer vankomisin moleküllerinin önünde fiziksel bir engel oluşturmaktır. Dolayısıyla vankomisin oluşan bu fiziksel bariyeri geçip asıl hedeflerine ulaşamaz (15-17).

VISA/hVISA suşlarının laboratuvarlarda uygulanan rutin duyarlılık testleriyle saptanması zordur. Bu suşların saptanması amacıyla, 4-6 mg/L vankomisin içeren beyin-kalp infüzyon agar ile tarama, E-test, makro E-test ve PAP-AUC (population analysis profile-area under the curve; popülasyon analiz profili-eğri altında kalan alan) gibi farklı yöntemler kullanılmıştır. Uygulama kolaylığı ve düşük maliyeti nedeniyle rutin laboratuvarlarda vankomisin direncinin araştırılmasında agar tarama yöntemi kullanılmaktadır. PAP-AUC, bu suşların tespitinde kullanılan altın standart yöntemdir. Ancak, bu yöntem pahalı ve rutin mikrobiyoloji laboratuvarlarında uygulanması oldukça zordur. (18-20). Walsh ve ark.(9) tarafından yapılan çalışmada 284 MRSA ve vankomisine duyarlılığı azalmış 45 stafilocok suşunda farklı yöntemlerin duyarlılık ve özgüllüğü karşılaştırılmıştır. Standart yöntem olarak kabul edilen PAP-AUC metoduna göre BHI-V6 ile agar tarama yönteminin duyarlılığını %22, özgüllüğünü %97; 5 µg/ml vankomisin içeren Mueller-Hinton agar tarama yönteminin duyarlılığını %20, özgüllüğünü %99, basitleştirilmiş popülasyon analizi yönteminin duyarlılığını %71, özgüllüğünü %88, standart E-test ve makro E-test'in duyarlılık ve özgüllüğünü sırasıyla %82 ve %93 ve %96 ve %97 olarak bildirmişlerdir. Aynı çalışmada, makro E-test yöntemi için en uygun besiyerinin beyin-kalp infüzyon agar olduğu belirtilmiştir. VISA ve hVISA suşlarının prevalansı ile ilgili birçok ülkede epidemiyolojik çalışmalar yapılmıştır. Fransa'da yapılan bir çalışmada, 1983-2002 yılları arasında toplanan 1445 MRSA suşundan sadece biri VISA olarak tespit edilmiştir (21). İtalya'da 179 MRSA suşundan 2'si; Tayland'da ise 155 MRSA suşundan 3'ü hVISA olarak belirlenmiştir (22-23). Ülkemizde Sancak ve ark.(24) tarafından 2005'de yapılan bir çalışmada, 256 MRSA suşunun 46 (%17.9)'ünün hVISA olduğu saptanmıştır. Ankara'da bir eğitim araştırma hastanesinde suşların sadece 1 (%1.5)'i E-test so-

nuçlarına göre vankomisine orta duyarlı bulunmuştur (25). Zonguldak'ta 390 MRSA suşu çalışmaya alınmış, suşların hiçbirisi 24 ve 48 saatlik inkübasyondan sonra 4 ve 6 µg/ml vankomisin içeren tarama besiyerlerinde ürememiştir. Bu çalışmada suşların MİK90 ve MİK50 değerleri 1 µg/ml olarak belirlenmiş ve suşlar arasında VRSA ve VISA suşuna rastlanmamıştır (26). Kuşçu ve ark.(27) tarafından yapılan bir çalışmada 148 metisiline dirençli stafilocok suşu BHI-V6 besiyerinde taranmış, bu yöntemle şüpheli VIS/hVIS olarak belirlenen suşlara, standart E-test, makro E-test ve PAP-AUC yöntemleri uygulanmıştır. Aynı çalışmada tüm stafilocok suşlarının %3.4'ü VIS, %1.4'ü hVIS olarak tanımlanmıştır. VIS ve hVIS oranları KNS suşlarında sırasıyla %9.8 ve %2.4 olarak bulunurken; *S.aureus* suşlarında sırasıyla %0.9 ve %0.9 olarak belirlenmiştir (27). Bizim çalışmamızda standart E-test ile tüm suşların vankomisin ve teikoplanine duyarlı olduğu saptanmıştır. Makro E-test yöntemine göre VIS/hVIS oranı çalışmaya alınan tüm stafilocoklarda %2.8, KNS suşlarında %5.5 ve *S.aureus* suşlarında %0.7 olarak belirlenmiştir.

Sonuç olarak, laboratuvarımızda kan kültürlerinden izole edilen stafilocok suşlarında azalmış vankomisin duyarlılığı tespit edilmiştir. Standart ve makro E-test yöntemleri tüm suşlara uygulanmadığından ve sonuçlar PAP-AUC yöntemi ile doğrulanmadığından elde edilen direnç oranları gerçeği yansıtmayabilir. Ancak zamanla VISA/hVISA suşlarının görülme oranlarının artma riski nedeniyle, laboratuvarların belirli zaman aralıklarında metisiline dirençli stafilocoklarda glikopeptidlere direnç oranlarını araştırmalarının gerekli olduğu düşünülmüştür.

Kaynaklar

1. Akoğlu H, Zarakolu P, Altun B, Ünal S. Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesinde 2004-2005 Yıllarında İzole Edilen Hastane Kaynaklı Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* Suşlarının Epidemiyolojik ve Moleküler Özellikleri. Mikrobiyol Bul 2010; 44: 343-55.
2. Shorr AF. Epidemiology of staphylococcal resistance. Clin Infect Dis 2007; 45(Suppl 3): S171-6.
3. Sancak B. *Staphylococcus aureus* 'ta Metisilin ve Vankomisin Direnci. Hacettepe Tıp Dergisi 2007; 38: 127-34.
4. Moreira B, Boyle-Vavra S, de Jonge BL, Daum RS. Increased production of penicillin-binding protein 2, increased detection of other penicillin-binding proteins, and decreased coagulase activity associated with glycopeptide resistance in *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41(8): 1788-93.
5. Finan JE, Archer GL, Pucci MJ, Climo MW. Role of penicillin-binding protein 4 in expression of vancomycin resistance among clinical isolates of oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45(11): 3070-5.
6. Rahman M. Alternatives to vancomycin in treating methicillin-

- resistant *Staphylococcus aureus* infections. J Antimicrob Chemother 1998; 41(3): 325-8.
7. Clinical Laboratory Standard Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First Informational Supplement, CLSI Document M100-S21, CLSI, Wayne (2011).
 8. Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. Lancet 1997; 350(9092): 1670-3.
 9. Walsh TR, Bolmstrom A, Qvarnstrom A, et al. Evaluation of current methods for detection of staphylococci with reduced susceptibility to glycopeptides. J Clin Microbiol 2001; 39(7): 2439-44.
 10. Denis O, Nonhoff C, Byl B, Knoop C, Bobin-Dubreux S, Struelens MJ. Emergence of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a Belgian hospital: microbiological and clinical features. J Antimicrob Chemother 2002;50(3):383-91.
 11. Ünal S. MRSA Problemi. ANKEM Derg 2009;23(Ek 2):1-12.
 12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* New York, 2004. MMWR 2004; 53: 322-4.
 13. Appelbaum PC. The emergence of vancomycin-intermediate and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Microbiol Infect 2006; 12 (1): 16–23.
 14. Gould IM. Clinical activity of anti-Gram-positive agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 2011; 66 (4): 17-21.
 15. McAleese F, Wu SW, Sieradzki K, et al. Overexpression of genes of the cell wall stimulon in clinical isolates of *Staphylococcus aureus* exhibiting vancomycin-intermediate- S. aureus-type resistance to vancomycin. J Bacteriol 2006; 188(3): 1120-33.
 16. Cui L, Iwamoto A, Lian JQ, et al. Novel mechanism of antibiotic resistance originating in vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50(2): 428-38.
 17. Sancak B. *Staphylococcus aureus* ve Antibiyotik Direnci. Mikrobiyol Bul 2011; 45(3): 565-76.
 18. Guerin F, Buu-Hoi A, Mainardi JL, et al. Outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to glycopeptides in a Parisian hospital. J Clin Microbiol 2000; 38(8): 2985-8.
 19. Fridkin SK. Vancomycin-intermediate and -resistant *Staphylococcus aureus*: what the infectious disease specialist needs to know. Clin Infect Dis 2001; 32(1): 108-15.
 20. Tenover FC, Biddle JW, Lancaster MV. Increasing resistance to vancomycin and other glycopeptides in *Staphylococcus aureus*. Emerg Infect Dis 2001; 7(2): 327-32.
 21. Robert J, Bismuth R, Jarlier V. Decreased susceptibility to glycopeptides in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a 20 year study in a large French teaching hospital, 1983-2002. J Antimicrob Chemother 2006; 57(3): 506-10
 22. Marchese A, Balistreri G, Tonoli E, Debbia EA, Schito GC. Heterogeneous vancomycin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated in a large Italian hospital. J Clin Microbiol 2000; 38(2):866-9.
 23. Trakulsomboon S, Danchaivijitr S, Rongrungruang Y, et al. First report of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin in Thailand. J Clin Microbiol 2001; 39(2): 591-5.
 24. Sancak B, Ercis S, Menemenlioğlu D, Çolakoğlu S, Haşçelik G. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* heterogeneous resistant to vancomycin in a Turkish university hospital. J Antimicrob Chemother 2005; 56(3):519-23.
 25. Çelikkbilek N, Özdem B, Gürelık FÇ, Güvenman S, Güner HR, Açıkgöz ZÇ. Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* İzolatlarının Vankomisin, Teikoplanin, Linezolid ve Daptomisine İn vitro Duyarlılıkları. Mikrobiyol Bul 2011; 45(3): 512-8
 26. Aktaş E, Mengeloğlu FZ, Kūlah C, Beğendik Cömert F. Klinik Örneklerden İzole Edilen MRSA Suşlarında Vankomisine Karşı Azalmış Duyarlılığın Araştırılması. Mikrobiyol Bul 2010; 44: 339-341.
 27. Kuşçu F, Öztürk DB, Gürbüz Y, Tütüncü EE, Şencan İ, Gül S. Metisiline Dirençli Stafılokoklarda Azalmış Vankomisin Duyarlılığının Araştırılması. Mikrobiyol Bul 2011; 45(2): 248-57.

Sorumlu Yazar: Uzm. Dr. Hatice TÜRK DAĞI

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD, KONYA

Cep: 0 505 253 36 38

E-mail: haticeturkdagi@yahoo.com

Kronik Böbrek Hastalığı Ve Beslenme

Chronic Renal Disease And Nutrition

Aydın ÇİFTÇİ¹, Özlem ÜRPEK ÇİFTÇİ², Coşkun KAYA³

¹ Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi İç Hastalıkları Bölümü, KIRIKKALE

² Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi Beslenme ve Diyet Bölümü, KIRIKKALE

³ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bölümü, SAMSUN

Geliş Tarihi: 18.12.2012

Kabul Tarihi: 29.12.2012

Özet

Kronik böbrek hastalığı sıklığı son yıllarda giderek artarak önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Yetersiz ya da fazla beslenmenin bazı hastalıklara zemin hazırladığı aşikardır. Yeterli ve dengeli beslenme, hem bazı hastalıklardan korunmak hem de sağlıklı durumu devam ettirebilmek açısından önemlidir. Kronik böbrek hastalarında tanı anından itibaren, hem hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak hem de hastaların yaşam kalitesini artırmak için uygulanması gereken diyetle ilgili önlemler olduğu düşünülmektedir. Bu derlemede, kronik böbrek hastalarında beslenme hakkındaki genel öneriler ve prensipleri incelemeye çalışacağız.

Anahtar Kelimeler: Kronik Böbrek Hastalığı, Beslenme

Abstract

Chronic renal disease has become an important public health problem with its frequency increasing gradually in recent years. It is well-known that inadequate or over nutrition causes some diseases. Adequate and balanced nutrition is important both for protecting from some diseases and sustaining the healthy condition. It is thought that there are dietary measures to be implemented both to reduce the progress of disease and increase the life-quality of the patient among the patients with chronic renal disease upon diagnosis. We will try to review the general suggestions and principles about the nutrition in the patients with chronic renal disease.

Keywords: Chronic Renal Disease, Nutrition

Giriş

Hayatın devamlılığı, çocuklukta büyümenin olabilmesi ve organlarımızın çalışabilmesi için değişik besin gruplarının günlük olarak yeterli ve dengeli alınmasına beslenme denir. Yetersiz ya da fazla beslenmenin bazı hastalıklara zemin hazırladığı açıktır. Henüz diyalize girmeyen hastalarda, yüksek proteinli gıdaların alınmasının böbreklerin daha fazla çalışmasına ve üzerindeki iş yükünün artmasına ne-

den olduğu gösterilmiştir. Protein kısıtlamasının hastalığı yavaşlattığı gösterilmiştir (1, 2).

Böbrek hastalarında beslenme, diyaliz tedavilerine başlamadan önceki dönemde ve başladıktan sonra tedavinin bir parçasıdır. Diyet tedavisi, sürekli hemodiyaliz tedavisi gören hastalar için tedavi rejiminin can alıcı bir kısmıdır. Hastaların çoğu için diyaliz tedavisinin bir parçası olan fiziksel ve ruhsal sorunlar yanısıra, yiyeceklerin miktar ve

içeriklerinin kısıtlanması, bir makineye bağlı olarak sürdürülen yaşamın en sevimsiz kısmını oluşturmaktadır (1-3).

Diyet içeriği, kalori miktarı her hastaya özgü belirlenmelidir. Kronik böbrek yetmezliğinde diyet, hastalığın evresine, eşlik eden hastalıklara, uygulanan tedavilerin özelliklerine göre uygulanır. Diyalize başlamadan önceki dönemde diyetle alınan protein kısıtlanarak böbrek fonksiyonlarındaki bozulma hızı yavaşlatılmaya çalışılır. Hipertansiyonu olan hastalarda tuz kısıtlaması tedavinin önemli bir parçasıdır (1, 2, 4).

Böbrek işlevlerinde meydana gelen azalma ile fosfor birikimi ve bunun zararlı etkileri görülür. Bazı özel böbrek hastalıklarında (diyabetik nefropati, tübülleri etkileyen patolojiler) daha erken olmak üzere vücutta potasyum birikimi olur. Bu atılması gereken maddelerin birikimini azaltmak için alınan besinlerin miktarlarında kısıtlamaya gitmek gerekir (1, 3).

Diyaliz tedavisi sırasında vücudun protein ihtiyacı artar, bu nedenle diyaliz tedavisi uygulanan malnutrisyonun önlenmesi için hastalarda yüksek protein alımı önerilir (1-4).

Kronik böbrek hastalığının erken evrelerinden itibaren kalp-damar hastalığı görülebilir. Bu nedenle kolesterol ve trigliserit gibi kan yağlarının yükselmesine neden olmayacak şekilde beslenme önerilir (1, 2).

Kronik Böbrek Hastalığı'nda Beslenmenin Önemi

Henüz diyalize girmeyen hastalarda, yüksek proteinli gıdaların alımının böbreklerin daha fazla çalışmasına ve üzerindeki iş yükünün artmasına neden olduğu gösterilmiştir. Protein kısıtlamasının da hastalığın progresyonunu azaltmada etkili olduğu bilinmektedir. Diyetel kısıtlamalar, hastalara hastalıklarının ciddiyetini sürekli hatırlatır. Diyete iyi uyum göstermeyen hastaların serum elektrolit konsantrasyonlarında (hipo-hiperpotasemi, hiperfosfatemi vs...) ve ekstrasellüler sıvı volümlerinde (periferik ve pulmoner ödem) sıklıkla kolayca saptanabilen değişiklikler oluşur. Potasyum miktarının azalması kalpte ritim bozukluğu, kaslarda güçsüzlük, kabızlık gibi şikayetlere yol açar. Potasyum miktarının artması, özellikle böbrek yetmezliğinde, böbreklerden atılımının azalması nedeniyle sık rastlanan bir durumdur. Bu da kalp durmasına neden olan ritim bozuklukları, tansiyon düşüklüğü, kas kasılmasında bozukluk gibi durumlara yol açar. Aynı zamanda diyete uyum göstermemenin uzun süreli olumsuz etkileri de saptanabilir. Hiperfosfatemi kemik hastalığına ve iskelet dışı metastatik kalsifikasyonlara katkıda bulunur. Kronik volüm yüklenmesi durumu ise hipertansiyonun ortaya çıkmasına ve sonunda konjestif kalp yetmezliğine gidişe neden olabilir. Yetersiz beslenme kas erimesine ve örneğin albumin ve transferrin gibi visseral proteinlerin konsantrasyonlarında azalma ile kendini gösteren protein ve kalori malnutrisyonuna yol açabilir (1-4).

Son zamanlarda, kötü beslenme durumu ile hasta mortalitesi arasındaki ilişkiye daha çok dikkat çekildiği gözlenmektedir. Hemodiyaliz tedavisi gören büyük hasta gruplarında yapılan çalışmalardan elde edilen kanıtlar; serum albumin, fosfat, kreatinin, kolesterol ve BUN değerleri düşük olan hastalarda mortalite oranının yüksek olduğunu göstermektedir. Yetersiz protein alımına bağlı malnutrisyon gelişmiş hastalarda, yüksek morbidite ve mortalite oranları vardır. Bu yüzden malnutrisyonlu diyaliz hastalarının hekim, hemşire ve diyetisyene daha çok danışma ve yardım alma gereksinimleri vardır (2, 3, 5).

Kronik Böbrek Yetmezliği ve Beslenme Prensipleri

Diyetin su ,enerji, proteinlerin yapıtaşları, vücut için hayati öneme sahip çeşitli yağlar, vitamin ve mineraller içermesi yaşamın devamı için gereklidir (1, 2).

Karbonhidratlar ve yağlar: Vücudun enerji kaynağıdır, gereğinden fazla alındığında obeziteye neden olur. Azot dengesi yeterli protein ve kalori alımını gerektirir. Yeterli kalori alımının temin edilmesi, zaman zaman potasyum ve fosfor alımını kısıtlama gibi durumların gerekliliğinde ihmal edilebilir. Yağlar çocuklukta beyin gelişimi için önemlidir ve ayrıca A, D, E, K vitaminlerinin bağırsaklardan emiliminde görev yapar (1, 2, 6, 7).

Protein: Sağlıklı kişilerde kilogram başına 0.8 gram protein alımı önerilmektedir. Böbrek hastalarında ise hastalığın derecesine ve uygulanan tedaviye göre değişen protein alımı önerileri olacaktır. Diyalize başlamamış hastalarda protein kısıtlamasının hedeflerinden biri de üremiye neden olan atık maddelerin birikimini azaltmak olduğundan, bu hastalar için önerilen protein miktarı günlük kilogram başına 0.6-0.7 gramdır. Diyaliz tedavilerine başladıktan sonra ise ihtiyaç artar. Hemodiyaliz hastaları için günlük kilogram başına 1.2, periton diyalizi hastaları için ise 1.3 gram protein alımı (bu reçetelemede hastanın ideal vücut ağırlığından çok aktüel vücut ağırlığı kullanılmalıdır) önerilmektedir. Aktüel vücut ağırlığını değerlendirirken uzun dönem ve son zamanlardaki kilo değişimleri, ödem ve ascit dikkate alınmalıdır. Hastalara, protein gereksinimlerinin en az yarısını yüksek biyolojik değerlikli protein (yağsız et, balık ve yumurta gibi) kaynaklarından temin etmesinin gerektiği ve nasıl temin edeceği öğretilmelidir (1-4, 7).

Proteinin önerilen miktardan daha az tüketimi büyümenin engellenmesi, kas erimesi, bağışıklık sistemi, solunum sistemi ve kalbin yavaşlamasına neden olur. Hiperfosfatemi kontrolü içi proteini kısarken diğer yandan malnutrisyona neden olabileceğimizi dikkate almak gerekir. Hayvansal kaynaklı gıdalarla alınan proteinler vücut için gerekli tüm yapıtaşlarını taşır. Vejetaryanlarda bu nedenle dışardan destek gerekebilir (1-2).

Hemodiyaliz Hastalarında Diyet

Böbrek hastalarında hastanın yaşam kalitesi ve hastalıkla ilgili gelecekteki durumu doğru ve dengeli beslenme ile yakından ilişkilidir.

Subjektif global değerlendirme ile hastanın genel beslenme durumu değerlendirilir. Hasta hem klinik olarak hem de laboratuvar parametreleri ile birlikte değerlendirilmelidir (5).

Hastanın kalori ihtiyacı yaş ve vücut ağırlığına göre belirlenir. Diyaliz hastalarında önerilen günlük kalori alımları hasta yaşına göre değişir. Hasta 60 yaşın üzerinde ise 30 kkal/kg/gün, 60 yaşın altında ise 35 kkal/kg/gün önerilmektedir. Eğer eklenen başka bir hastalık varsa vücudun kalori ihtiyacı artabilir. Hasta şişmansa düşük kalorili diyet katabolizmanın artmasına bağlı olarak kan üre düzeyini yükseltebileceğinden önerilmektedir. Hasta zayıf ise kalori miktarı artırılmış diyetler uygulanır (1, 2, 5).

Dokularımızın yapısındaki proteinlerin kullanılmasını engellemek ve enerji açığını kapatmak için diyetle eklenen karbonhidrat miktarı yüksek olmalıdır. Günlük alınması gereken enerjinin %55-60'ı karbonhidratlardan sağlanmalıdır (1-4).

Diyalize giren ve girmeyen hastaların protein ihtiyacı farklıdır. Diyalize girmeyen hastalarda miktar hastanın kan bulgularına göre belirlenir. Üre kreatinin değerleri yüksek ise protein kısıtlanır. Diyalize giren hastalarda kayıp arttığı için protein ihtiyacı daha fazladır. 1.2-1.3 gr/kg/gün olarak hesaplanmaktadır (1, 4, 5).

Hastaların çoğunda kan kolesterol ve yağ seviyeleri yükseldiğinden miktar artırılmamalıdır. Yağlar günlük enerjinin %25-30'u kadar verilmelidir. Hayvansal kaynaklı yağlardan ziyade bitkisel kaynaklı yağlar tercih edilmelidir (1, 2).

Sıvı miktarı hastada idrar çıkarma, ödem, kısa sürede hızlı kilo artışı gibi durumlara bakılarak belirlenmelidir. İdrar miktarı çok azalmış ya da tamamen kesilmiş ise vücutta su birikimi artacağından, sıvı gıdalar ve su tüketimi kısıtlanmalıdır (2).

Hastanın hiç idrar çıktısı yok (anüri) ise; $24 \times 0.5 \times \text{vücut ağırlığı (kg)}$

Hastanın az miktar idrar çıktısı var ise; $24 \times 0.5 \times \text{vücut ağırlığı (kg)} + \text{bir gün önce çıkan idrar miktarı}$ olarak hesaplanmalıdır.

Genel olarak su, sıvı gıdalar ve içecekler dahil 1000-1500 ml kadar sıvı alınmalıdır. Bunun yanısıra diyaliz hastası yeterli sıklıkta diyalize giremiyorsa sıvı alımı daha da azaltılmalıdır. Hızlı kilo artışı ve vücutta özellikle bacaklarda şişlikler mevcut ise günlük alınan sıvı miktarı azaltılmalıdır. Sıvı alma isteği tüketilen tuz miktarı ile ilişkilidir. Tuz alımı yeterince kontrol edilmezse susuzluk hissi kaçınılmaz olacaktır. Sebze ve meyvelerin %90'dan fazlasının

sudan oluştuğu unutulmamalıdır (2, 3).

Tuz bu hastalarda böbreklerden yeterli atılmadığı için tansiyon ve kalp yetersizliği ortaya çıkabilmektedir. Völüm yüküne neden olan asıl durum fazla tuz alımıdır. Günlük çıkarılan idrar miktarı 2-2.5 litre olduğunda (hipertansiyon, kalp yetmezliği ve ödem yok ise) normal miktarda tuz tüketilebilir. Ancak yine de susamayı ve tansiyonu kontrol altına alabilmek için tuzu sınırlı kullanmakta fayda vardır. İdrar çok az ya da hiç yoksa tuz miktarı 0.45-0.9 gr olmalıdır. Tuzsuz diyetle günlük yemeklerin tuzsuz hazırlanması, ekmeğin tuzsuz tüketilmesi ile tuz alımı sınırlandırılabilir. Yemeklerde karabiber, kimyon, tarçın, limon, soğan, sarımsak gibi çeşni vericiler tuz tadı yerine kullanılabilir (1, 6, 7).

Sebze ve meyvelerin bir çeşit tuzu olan potasyum da sodyum gibi idrarla atılmadığı için kanda seviyesi yükselir. Hasta idrara hiç çıkmıyor ya da çok az çıkıyorsa diyetle potasyumu kısıtlamak gerekir. Bu durumda potasyum kaynaklı gıdaları (patates, muz, kivi, üzüm, sebze yemekleri, kuruyemişler, kurubaklagiller gibi) diyetten çıkarmak gerekir. Ayrıca sebzeler küçük parçalara ayrılarak haşlanmalı ve haşlama suyu dökülerek pişirilirse yemekte potasyum miktarı azaltılmış olacaktır. Bunun yanısıra yüksek potasyumlu yiyecekler bir arada ve bir öğünde alınmamalıdır. Eczanede satılan diyet tuzlar, piyasadaki hazır meyve suları önerilmemektedir. Hastanın potasyum değeri düşmezse, potasyum emilimini engelleyen ilaçlar kullanılması gerekebilir. Bazı hastalarda da kan potasyum değeri gereğinden fazla düşebilir. Kan sonuçlarına göre diyetle potasyum eklemesi yapılabilir. Diyaliz hastaları için günlük 2 gramın altında potasyum önerilir (1-3).

Böbrek yetmezliğinde fosfor emilimi %80 oranına ulaşır. Bu durumda kan fosfor düzeyi yükseleceğinden kısıtlama gerekir. Fosforu sadece diyetle kontrol altına almak mümkün değildir. Fosfor bağlayan ilaçlar kullanmak daha etkilidir. Proteinlerden zengin besinler aynı zamanda fosfordan da zengin besinlerdir. Dolayısıyla proteini kısıtlanmış besinlerde fosfor da sınırlanmaktadır. Özellikle süt ve süt ürünleri, et, yumurta ve kurubaklagiller fosfordan zengin gıdalardır. Bu nedenle fosforu azaltmak için yapılan diyet kanda albumin, total protein seviyesinin de düşmesine yol açabileceğinden, özellikle malnutrisyon yönünden dikkatli olunmalıdır. Fosfor, hasta diyalize başlamadan da birikir ve bu durum böbrek hastalarında gelişen kemik hastalığının da başlangıcını oluşturur. Bu nedenle fosfor kısıtlaması henüz diyalize başlanmadığı dönemde de gerekir. Diyetle uyulmaması fosfor kontrolünü çok zorlaştırır ve bu amaçla çeşitli ilaçların kullanılmasını gerektirir (1-3, 5).

Düşük proteinli diyetlerde kalsiyum miktarı da düşük olmaktadır. Özellikle kalsiyumdan zengin gıdalar fosfordan da zengin olduğu için çok fazla tüketilmemelidir. Böyle

durumlarda, diyet dışı (ilaç) kalsiyum takviyesi gerekmektedir. Günlük kalsiyum tüketiminin fosfor bağlamak amacıyla kullanılan ve kalsiyum içeren ilaçlar da dahil olmak üzere 2 gramı geçmemesi önerilmektedir. Genellikle düşük proteinli diyet kullanan hastalarda demir, kalsiyum, çinko, tiamin, riboflavin ve folik asit düzeylerinin düşük olduğu görülmektedir. Diyete dışarıdan takviye yapmak gereklidir. Aynı şekilde vitamin C ve D desteği de böbrek hastaları için önemlidir. Aşağıda diyaliz hastalarında beslenmede önerilen miktarlar toplu halde sunulmuştur (1-4).

Hemodiyaliz hastalarında günlük diyet önerileri

Besin grubu	Hemodiyaliz Hastalarının Günlük İhtiyacı
Protein (g/kg)	1.2
Kalori (kcal/kg)	30-35
Protein (%)	15-25
Karbonhidrat (%)	50-60
Yağ (%)	25-35
Kolesterol	200 mg'dan az
Doymuş yağ	% 7'den az
Lif	20-30
Sodyum	2 gr'dan az
Potasyum	2 gr
Kalsiyum	2 gr
Fosfor	0.8-1 gr
A vitamini	Hayır
Tiamin (mg)	1.5
Ribofavin (mg)	1.7
B6 vitamini (mg)	10
B12 vitamini (mg)	0.006
Niasin (mg)	20
Folik Asit (mg)	>1
Pantotenik Asit (mg)	10
Biotin (mg)	0.3

Tüm bu diyet önerilerine dikkat edilmesi hastanın mortalite ve morbiditesini azaltır ve yaşam kalitesini artırır. Burada en önemli faktörlerden biri de diyalizin yeterli (KtV>1.2) yapıyor olmasıdır. (4, 5).

Sonuç olarak; hastaya beslenme önerilerinde bulunurken; protein-enerji malnutriyonundan korumak başlıca hedef olmak üzere, böbrek fonksiyonları, glisemi, inflamasyon, kemik ve mineral bozuklukları, anemi, dislipidemi, elektrolit bozukluklarının düzeltilmesi de hedef olmalı ve diyet buna göre planlanmalıdır (5, 7).

Kaynaklar

1. Baysal A, Bozkurt N, Pekcan G ve ark. Diyet el kitabı. Mercanlül S, Böbrek hastalıklarında beslenme. Hatipoğlu yayınları 4. baskı, sf:187-223, 2002, Ankara.
2. Diyaliz tedavisi. Allen R. Nissenon, Richard N. Fine. Çeviri editörleri Gültekin Süleymanlar, Ekrem Erek. Güneş Kitabevi 2004.
3. Handbook of Dialysis. Fourth Edition. JT Daugirdas, PG Blake, TS Ing. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
4. Sever Ş M, Koç Z, Böbrek hastalıkları için diyet el kitabı, 5. baskı, 2006, İstanbul.
5. Francesco Locatelli, Denis Fouque, Olof Heimbürger et al. Nutritional status in dialysis patients: a European consensus. Nephrol Dial Transplant (2002) 17:563-572.
6. Laura Maursetter, Cassandra E. Kight, Judy Mennig, R. Michael Hofmann. Review of the Mechanism and nutrition Recommendations for Patients Undergoing Continuous Renal Replacements Therapy. Nutrition in Clinical Practise, Vol 26, Numb 4, August 2011, 382-390.
7. Guideline Summary NGC-8003. American Dietetic Association. Chronic kidney disease evidence-based nutrition practice guideline. Chicago (IL): American Dietetic Association; 2010 Jun. Various p. (205 references).

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

Halsizlikle Gelen Bir Kronik Böbrek Yetmezliği Hastasında Şiddetli Hiperpotasemi: Olgu Sunumu

Severe Hyperpotassemia in a Chronic Renal Failure Patient's with Caused by Weakness : A Case Report

Aydın ÇİFTÇİ, Serap BİBEROĞLU

¹ Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, KIRIKKALE

² Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi Acil Servis, KIRIKKALE

Geliş Tarihi: 19.12.2012

Kabul Tarihi: 26.12.2012

Özet

Hiperpotasemi diyaliz hastalarında çok sık rastlanan ve morbidite ve mortaliteye neden olabilen bir durumdur. Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi Acil Servis'e halsizlik, dermansızlık, yürüyememe şikayetleri nedeniyle yakınları tarafından gece sedye ile getirilen 56 yaşındaki bayan hastanın diyabetik nefropatiye bağlı kronik böbrek yetmezliği nedeniyle 1 yıldır hemodiyaliz programında olduğu ve ara ara diyaliz seanslarını aksattığı öğrenildi. Hastanın 1 hafta önce de halsizlik, baş dönmesi nedeniyle Acil Servis'e müracaat ettiği ve vertigoya yönelik ilaç tedavisi verildiği öğrenildi. Hasta diabet için insülin, hipertansiyon nedeniyle de beta bloker ve anjiyotensin-konverting enzim (AKE) inhibitörü kullanıyordu. Hastanın o gün sabah diyaliz seansı olduğu ama halsizlik nedeniyle diyalize gitmediği ve gün boyu kavun, üzüm gibi potasyumca zengin gıdalar tükettiği öğrenildi. Hasta acilde görüldüğünde bitkin bir haldeydi ve konuşmakta zorlanıyordu, monitöre bağlıydı, fizik muayenede kalp atımları kalp hızı yaklaşık 20/dk idi. Hastada klinik ve EKG ile hiperpotasemi düşünüldü, acil diyalize alındı. Hasta tedaviyle düzeldi. Hastanın hiperpotasemiden ve bunun getireceği olumsuz durumlardan korunması ancak; diyaliz hekimi, hemşiresi, diyetisyen ve hastanın kendisini de ilgilendiren bir ekip çalışması sonucunda mümkün olabilecektir. Bu hasta potasyumu 10.25 mmol/L gibi çok aşırı yüksek olması ve şiddetli bradikardi nedeni ile tedavide gecikme ile kardiyak arrest gelişme ihtimali çok yüksek olmasına rağmen hızlı bir müdahale ile genel durumu düzeldiği için olgu sunumu yapılmaya değer görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Kronik böbrek yetmezliği, hiperpotasemi, aritmi

Abstract

Hyperpotassemia is a common disease in dialysis patients; and causes morbidity and mortality. It was stated that the female patient (56) who was brought to the emergency service of Kırıkkale Yüksek İhtisas Hospital on a stretcher by her relatives due to complaints of weakness, fatigue and vertigo had been on hemodialysis program for 1 year because of chronic renal failure associated with diabetic neuropathy; and she sometimes neglected her dialysis clinics. It was stated that the patient had also visited the Emergency Service one week before, and she was given medical treatment for vertigo. The patient was using insulin for diabetes; and beta blocker and angiotensin converting

enzyme inhibitor for hypertension. It was stated that the patient had dialysis clinic in the morning of that day and she didn't go to the dialysis due to weakness; and she ate foods that are rich in potassium such as melon and grape all day. When the patient was examined within the Emergency Service, she was in an exhausted mood, and connected to monitor, and having difficulty in speaking; and her heart beat rate was approximately 20/min. Clinically and by means of EKG, the patient was thought to have hyperpotassemia, and put into dialysis. The patient got better with the treatment. The patient could be protected from the hyperpotassemia and its associated negative effects only by the teamwork of dialysis doctor, nurse, dietician and the patient himself. Although the patient's potassium level was as high as 10.25 mmol/L, and there was a possibility of cardiac arrest as a result of being late for the treatment, and severe bradycardia, she got better with an immediate response of the team. Thus, a case report on this patient is well worth performing.

Keywords: Chronic renal failure, hyperpotassemia, arrhythmia

Giriş

Hiperpotasemi serum potasyum değerinin 5.5 mEq/L'den daha yüksek olmasıdır. Diyaliz hastalarında çok sık rastlanan, morbidite ve mortaliteye neden olabilen bir durumdur. Potasyum hücre içindeki en önemli tuz yapısındaki maddedir ve sağlıklı bir insan gıdalarla günde yaklaşık 50-70 mEq potasyum alır. Vücudun normal çalışmasını sağlayan çeşitli kimyasal işlemleri yapan enzimlerin çalışması, hücrenin büyümesi ve bölünmesi, kasların kasılması gibi çok önemli görevlerde yer alır. Günlük idrar miktarı bir litre ve üzerinde ise genellikle potasyum birikimi olmaz (1, 2).

Serum potasyum seviyelerinde yükselme hücrelerin kolayca depolarize olmalarına neden olur. Serum potasyum seviyesi 6 mEq/L'den düşük olduğunda semptomlar silik iken, 8 mEq/L'yi aştığında belirginleşir. Hiperpotaseminin en önemli klinik belirtileri kalbin ileti sistemi ile ilgilidir, bunlar elektrokardiyografi (EKG)'de T sivrileşmesi (ilk bulgu), PR uzaması, bradikardi, P dalgalarının kaybolması, QRS genişlemesi, ventriküler fibrilasyon, asistolidir ve yaşamı tehdit eder (1, 3-5).

Hiperpotasemi durumunda hücre depolarizasyonu daha kolay meydana gelir. Buna bağlı olarak nöromusküler bileşkede parestezi, güçsüzlük ve nihayet felç olmaya kadar gidebilir. Solunum kaslarını tuttuğunda şiddetli nefes darlığı ve solunum arresti gibi ciddi durumlara neden olabilir (3).

Olgu

Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi Acil Servis'e halsizlik, dermansızlık, yürüyememe şikayetleri nedeniyle yakınları tarafından gece sedye ile getirilen 56 yaşındaki bayan hasta, istenen konsültasyon sonucu Acil Servis'te görüldü. Hasta diyabetik nefropatiye bağlı kronik böbrek yetmezliği (KBY) ve 1 yıldır hemodiyaliz programında olduğu

öğrenildi. Haftada 3 kez hemodiyaliz programına alınmış olmakla birlikte ara ara diyaliz seanslarını aksattığı öğrenildi. Hastanın 1 hafta önce de halsizlik, baş dönmesi nedeniyle Acil servise müracaat ettiği ve vertigoya yönelik ilaç tedavisi verildiği öğrenildi. Hasta diabet için insülin, hipertansiyon nedeniyle de beta bloker ve anjiyotensin-konverting enzim (AKE) inhibitörü kullanıyordu. Hastanın o gün sabah diyaliz seansı olduğu ama halsizlik nedeniyle diyalize gitmediği ve gün boyu kavun, üzüm gibi potasyumca zengin gıdalar tükettiği öğrenildi. Hasta acilde görüldüğünde bitkin bir haldeydi ve konuşmakta zorlanıyordu. Monitöre bağlıydı, fizik muayenede kalp atımları yüzeysel, düzensiz ve kalp hızı yaklaşık 20/dk idi. Hastanın kan tetkikleri henüz çıkmamış olmasına rağmen, hastada anamnez, klinik bulgular ve EKG eşliğinde hiperpotasemi düşünüldü. Hastaya vakit kaybetmemek için kalsiyum glukonat yavaş puşe yapıldı, glukoz-insülin tedavisi başlanarak hasta hemen yoğun bakıma yatırıldı ve aynı anda acil hemodiyaliz için diyaliz hemşiresine haber verildi. Yoğun bakımda bakılan arter kan gazında pH 7.14, potasyum 9.75 mEq/L olarak gelmesi üzerine hastaya sodyum bikarbonat infüzyonu başlandı. Acil servise gelişinin 30. dakikasında hasta A-V fistülden hemodiyalize alındı. Diyalizin 20. dakikasında hastanın Acil servise hemen gelişinde alınan kandaki potasyum sonucu 10.25 mEq/L olarak geldi. Hemodiyaliz süresince hastanın genel durumu, EKG bulguları giderek düzeldi, 1. ve 2. saatte bakılan potasyum değeri sırasıyla 8.75 ve 7.3 mEq/L olarak geldi. Hastanın 3 saatlik hemodiyaliz sonrası potasyum değeri 5.9 mEq/L olarak ölçüldü. Hastaya insülin-glukoz infüzyonuna devam edildi, sabah saat 8'de bakılan potasyum değerinin 6.9 mEq/L olarak ölçülmesi üzerine sabah seansında tekrar hemodiyalize alındı ve ertesi gün de tekrar hemodiyalize alındı. Hastanın 3 seans üst üste hemodiyaliz sonrası ölçülen en son diyaliz çıkış potasyum değeri 3.5 mEq/L geldi. Has-

ta haftada 3 kez düzenli hemodiyalize girmesinin önemi anlatıldı, diyeti ile ilgili bilgilendirildi. İlaç tedavisi yeniden düzenlenerek beta-bloker ve AKE inhibitörü kesilerek yerine kalsiyum kanal blokeri başlandı. Potasyum düşürücü tedavi olarak oral sodyum bikarbonat 3x3 tb/gün, sodyum polistren sülfonat (iyon değiştirici reçine) her öğünde 1 poşet olmak üzere günde 3 tane alması önerildi. Hasta düşük potasyumlu diyalizatla hemodiyalize alındı. Kardiyoloji konsültasyonu sonucu primer bir kardiyak patoloji saptanamadı. Takiplerinde hemodiyaliz giriş potasyumu en fazla 5.4 mEq/L gelen hasta önerilerle ve yürüyerek taburcu edildi.

Tartışma

Hiperpotasemiye yol açan en sık altta yatan neden KBY'dir. Hastaların yaklaşık %36.7'sinde tipik EKG bulguları vardır. Hastaların yaklaşık %20'sinde şiddetli hiperpotasemi olur ve bu da kardiyak arreste yol açabilir ve bunların da mortalitesi yaklaşık %30 civarındadır. Mortalite potasyumun ulaştığı en yüksek düzey ile direkt ilişkilidir (5).

Günümüzde Kronik böbrek hastalığı (KBH) temel bir halk sağlığı sorunudur ve bu hastalarda anemi, sıvı yüklenmesi, anormal kemik metabolizması, metabolik asidoz ve hiperpotasemiye yönelik teşhis ve tedavi erkenden başlatılmalıdır (6). Ayrıca KBH dışında diyabet, koroner arter hastalığı ve periferik arter hastalığı da hiperpotasemi riskini arttıran bağımsız faktörlerdir (7, 8). Dikkat edilmesi gereken en önemli noktalardan biri KBY olanlarda AKE inhibitörü kullanımının hiperpotasemiye tetikleyebileceğidir (9).

Altta yatan hiperpotasemi riskini artırıcı hastalık zemininde (diyabet, AKE inhibitörü, beta-bloker kullanan hipertansiyon hastası vs..) potasyumca zengin gıdalar (patates, muz, kivi, kayısı, üzüm, sebze yemekleri, kuruyemişler, baklagiller vs...) fazla miktarda tüketildiğinde serum potasyumu ciddi şekilde yükselebilir. Eczanede satılan diyet tuzlar potasyum içerir ve böbrek hastaları için uygun değildir. Hazır meyve suları da kullanılmamalıdır. Potasyumu yüksek olan hastalar sebzelerin haşlama suyunu dökmelidir. Diyaliz hastaları için günlük 2 gramın altında potasyum alımı önerilir (10).

Hemodiyaliz hastalarında serum potasyum seviyesi 5.6 mEq/L'ye ulaştığında EKG değişiklikler başlayabilir. Eğer potasyum seviyesi artmaya devam ederse EKG değişiklikleri daha belirginleşir ve klinik bulgular (halsizlik, hipotansiyon, aritmi, arrest) ortaya çıkabilir (10-12). Hiperpotasemi semptomları non-spesifiktir, müsküler ve kardiyak disfonksiyon ön plandadır. Hem potasyum alımını azaltmak hem de serumdaki potasyum düzeyini azaltıcı tedaviler yapmak gerekir (13-15).

Hiperpotaseminin akut tedavisinde başarılı olduktan sonra özellikle KBY olan hastalarda uzun dönemde asıl amaç hiperpotaseminin tekrarlarının önlenmesi olmalıdır (16, 17). Sonuç olarak, şiddetli hiperpotasemi diyaliz hastasında hayatı ciddi olarak tehdit eden bir durumdur ve zaman kaybetmeden yapılan müdahale hayatı kurtarır. Bu vakada eğer serum potasyum sonucunun çıkmasını bekleyseydik bu zaman kaybı ve tedavide gecikme muhtemelen hastanın hayatını kaybetmesine yol açacaktı. Bir hemodiyaliz hastasının hiperpotasemiden ve bunun getireceği ölüm dahil olumsuz durumlardan korunması ancak; diyaliz hekimi, hemşiresi, diyetisyen ve hastanın kendisini de ilgilendiren bir ekip çalışması sonucunda mümkün olabilecektir.

Kaynaklar

1. Diyaliz tedavisi. Allen R. Nissenson, Richard N. Fine. Çeviri editörleri Gültekin Süleymanlar, Ekrem Ereğ. Güneş Kitabevi 2004.
2. Handbook of Dialysis. Fourth Edition. JT Daugirdas, PG Blake, TS Ing. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
3. Guideline Summary NGC-8003. American Dietetic Association. Chronic kidney disease evidence-based nutrition practice guideline. Chicago (IL): American Dietetic Association; 2010 Jun. Various p. (205 references).
4. An JN, Lee JP, Jeon HJ et al. Severe hyperkalemia requiring hospitalization: predictors of mortality. Crit Care. 2012 Nov 21, 16(6):R 225.
5. Laura Maursetter, Cassandra E. Kight, Judy Mennig, R. Michael Hofmann. Review of the Mechanism and nutrition Recommendations for Patients Undergoing Continuous Renal Replacements Therapy. Nutrition in Clinical Practice, Vol 26, Number 4, August 2011, 382-390.
6. Noel N, Gaha K, Rieu P. Chronic kidney disease: therapy and care. Rev. Prat. 2012 Jan;62(1):243-51.
7. Jain N, Kotla S, Little BB et al. Predictors of hyperkalemia and death in patients with cardiac and renal disease. Cardiol. 2012 May 15;109(10):1510-3. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.02.1367. Epub 2012 Feb 18.
8. Zeman K, Pohludkova L, Spinar J et al. Short-term prognosis and treatment of patients hospitalized for acute heart failure in a regional hospital without a cardiocentre. Vnitr Lek. 2012 Apr;58(4):273-9.
9. Ben Mahmoud L, Ghazzi H, Kammoun K et al. Prospective observational study of angiotensin converting enzyme inhibitors-induced hyperkalemia in hospitalized patients with chronic renal failure. Nephrol Ther. 2012 Sep 27. doi:pii: S1769-7255(129005213-5. 10.1016/j.nephro.2012.09.001.

10. Baysal A, Bozkurt N, Pekcan G ve ark. Diyet el kitabı. Mercanlil S, Böbrek hastalıklarında beslenme. Hatipoğlu yayınları 4. baskı, sf:187-223, 2002, Ankara.
11. Checherita IA, David C, Diaconu V et al. Potassium level changes-arrhythmia contributing factor in chronic kidney disease patients. Rom J Morphol Embryol. 2011
12. Hsie MF, Wu IW, Lee CC et al. Higher serum potassium level associated with late stage chronic kidney disease. Chang Gung Med J. 2011 Jul-Aug;34(4):418-25.
13. Lehnhardt A, Kemper MJ. Pathogenesis, diagnosis and management of hyperkalemia. Pediatr Nephrol. 2011 Mar;262(23):377-84. doi: 10.1007/s00467-010-1699-3. Epub 2010 Dec 22.
14. Sever Ş M, Koç Z, Böbrek hastalıkları için diyet el kitabı, 5. baskı, 2006, İstanbul.
15. Francesco Locatelli, Denis Fouque, Olof Heimbürger et al. Nutritional status in dialysis patients: a European consensus. Nephrol Dial Transplant (2002) 17:563-572.
16. Muck PM, Letterer S, Lindner U et al. Beating the odds-surviving extreme hyperkalemia. Am J Emerg Med. 2012 Jan;30(1):250.e1-4. doi: 10.1016/j.ajem.2010.09.027. Epub 2010 Oct 27.
17. Nemati E, Taheri S. Electrocardiographic manifestation of hyperkalemia in hemodialysis patients. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2010 May;21(3):471-7.

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



ÖZEL ORTADOĞU 19 MAYIS HASTANESİ

Mutluluk Sağlıkla Başlar...

Tüm Branşlarda
Uzman Hekim Muayenesi
Ameliyathane
Tüm Radyoloji ve
Laboratuvar Tetkikleri

İletişim
478 28 28

TÜRK KLİNİK LABORATUVAR DERGİSİ

YAZIM KURALLARI / YAZARLARIN DİKKATİNE



1. Türk Klinik Laboratuvar Dergisi DNT Ortadoğu Yayınevi'nin süreli yayını olarak üç ayda (Şubat, Mayıs, Ağustos ve Kasım) bir yayımlanır.
2. Derginin amacı Klinik Laboratuvar konularında yapılan deneysel, klinik ve epidemiyolojik çalışmalar, derlemeler, olgu sunumları, kısa raporlar ve editöre mektup türünden yazılar ile okuyucular arası bilgi alış verişini sağlamak ve böylece ülkemizin bilimsel gelişimine katkıda bulunmaktır. Bu kapsamda Mikrobiyoloji, Biyokimya, Toksikoloji, Patoloji, Radyoloji ve Nükleer Tıp olmak üzere 6 klinik laboratuvar dalı yer almaktadır.
3. Derginin dili Türkçe ve İngilizcedir. Olgu sunumları, deneysel, klinik ve epidemiyolojik çalışmalar için İngilizce başlık, İngilizce özet, İngilizce anahtar kelimelerin bulunması zorunludur. Kısa raporlar, editöre mektup ve derleme türü makaleler ile tamamı İngilizce hazırlanan yazılarda Türkçe özet olma zorunluluğu yoktur. Kısaltmalar uluslararası kabul edilen şekilde olmalı ve ilk kullanıldıkları yerde açık olarak yazılmalı ve parantez içinde kısaltılmış şekli gösterilmelidir.
4. Türkçe ve İngilizce özet en az 100 en çok 200 kelimedenden oluşmalıdır. Araştırma türü yazılarda özet, yapılandırılmış olmalı, Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Sonuç bölümlerini içermelidir. Olgu sunumu ve derlemelerin özetlerinin yapılandırılması gerekli değildir. Özet bölümünde kısaltmalar kullanılmamalı, kaynak gösterilmemeli ve tablo olmamalıdır. Özet bölümünden sonra en fazla 5 olmak üzere anahtar kelime verilmelidir. Anahtar kelimeler, Medical Subject Headings (MeSH) of Index Medicus' e göre hazırlanmalıdır.
5. Metinde mikroorganizmaların isimleri ilk geçtikleri yerde cins ismi büyük harf ile başlayarak tür ismi ise tamamı küçük harflerden olmak üzere tam olarak ve orjinal latince yazılmalı, daha sonraki kullanımlarda cins isminin ilk harfi büyük yazılarak nokta konulmalı ve tür ismi küçük harflerle tam bir şekilde yazılıp kısaltılmış olarak kullanılmalıdır (örneğin: Tuberküloz etkeni yazıda ilk geçtiği yerde Mycobacterium tuberculosis ikinci ve daha sonraki yerlerde ise M. tuberculosis olarak kısaltılmış halde yazılmalıdır). Mikroorganizmaların latince isimleri ya italik olarak yazılmalı veya italik olmalarını sağlamaya yönelik altları çizilerek yazılmalıdır. Yazıda mikroorganizmaların sadece cins adı belirtiliyorsa ya Türkçe'ye kazandırılmış şekli (örneğin mikobakteri, brusella gibi) ya da orijinal latincesi (Mycobacterium, Brucella gibi) yazılmalıdır. Türkçe yazıldığı durumda isimlerin italik olarak yazılması zorunlu değildir.
6. Antibiyotik ve ilaç isimleri dil bütünlüğünü sağlamak açısından aynı metin içerisinde ya okunduğu gibi veya orijinal İngilizce olarak italik ve cümle başında değilse ilk harfi küçük olarak yazılmalıdır. Örneğin: penisilin veya peniciline gibi.
7. Dergiye gelen yazılar, isimleri gizli tutularak konuyla ilgili üç danışma kurulu üyesine gönderilir. En az iki danışma kurulu üyesinin olumlu görüşünü alan yazılar yayımlanmaya hak kazanır.
8. Belirtilen yazım esaslarına uygun olmayan yazılar işleme konulmaz.
9. Türkçe olarak yazılan araştırma makaleleri aşağıda düzene uygun olarak yazılmalıdır;
 - a. Sayfa: Başlık (Türkçe), Yazarlar, Kurumu, Yazışma adresi.
 - b. Sayfa: Özet (Türkçe), Anahtar kelimeler, İngilizce başlık, İngilizce özet, İngilizce anahtar kelimeler.
 - c. Sayfa ve sonraki sayfalar sırasıyla Giriş, Materyal ve Metod, Sonuçlar, Tartışma ve Kaynaklar.
10. Olgu sunumu olarak yazılan makalelerde de yukarıdaki ilk 2 sayfa için geçerli düzene uyulmalı, üçüncü sayfadan itibaren yazının türüne uygun şekilde kaleme alınmalıdır.
11. Dergide yayınlanacak derleme türündeki yazılar gönderilmeden önce editörler kuruluna bilgi verilmeli ve onay alınmalıdır.
12. Tablo, şekil ve resimler (numaraları ve/veya alt yazıları ile birlikte) gönderilecek olan üç örnekten yalnızca birinde yazı içinde yer alması istenilen şekilde hazırlanmalı (eklenmeli, yapılandırılmalı vs.), diğer iki örnekte numara, başlık veya alt yazıları ile birlikte her biri Jpg formatında gönderilmedir. Yine bu son iki örnekte yazı danışma kurulu üyelerine isim saklı olarak gönderileceği için, yazar isimleri ve çalışmanın yapıldığı yer ile ilgili bilgiler bulunmamalıdır (boş bırakılmalı veya okunamayacak şekilde silinmelidir).
13. Kaynak numaraları metinde parantez içinde ve cümle sonunda belirtilmeli, metin sonunda eser içindeki geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Kaynakların yazılımı aşağıdaki örneklere uygun olmalıdır.

a)Kaynak bir dergi ise; Yazar(lar)ın Soyadı Adının başharf(ler)i, (6 ve daha az sayıda yazar için yazarların tümü, 6'nın üzerinde yazarı bulunan makaleler için ilk 3 yazar belirtilmeli Türkçe kaynaklar için "ve ark.", yabancı kaynaklar için "et al." ibaresi kullanılmalıdır). Makalenin başlığı. Derginin Index Medicus'a uygun kısaltılmış ismi Yıl; Cilt: ilk ve son sayfa numarası. Örnek: Saubolla MA, Keihn, TE, White MH, Rudinsky MF and Armstrong D. Mycobacterium haemophilum: Microbiology and expanding clinical and geographic spectra of disease in humans. Clin. Microbiol.Rev. 1996;9:435-447.

b)Kaynak bir kitap ise; Yazar(lar)ın Soyadı, adının başharf(ler)i. Kitabın adı, Kaçınıcı baskı olduğu, basım yeri, basımevi, basım yılı. Örnek: Murray PR, Rosenthal KS and Pfaller MA. Medical Microbiology. 5th Edition. London. The Mosby Company, Wolfe Publications Ltd. 2005.

c)Kaynak kitaptan bir bölüm ise; Bölüm yazar(lar)ının Soyadı Adının başharf(ler)i, Bölüm başlığı, In: Editör(ler)in soyadı adının başharf(ler)i (ed) veya (eds). Kitabın adı, Kaçınıcı baskı olduğu, Basım yeri. Yayınevi. Baskı yılı. Bölümün ilk ve son sayfa numarası. Örnek: Nolte FS and Metchock B. Mycobacterium. In: Murray PR, Baron EC, Pfaller MA, Tenover FC and Tenover RH (eds). Manual of Clinical Microbiology. Sixth edition, American Society for Microbiology Pres. 1995:400-437.

d)Bir derginin ilave eki ise : Yazar(lar)ın Soyadı, adının başharf(ler)i. (6 ve daha az sayıda yazar için yazarların tümü, 6'nın üzerinde yazarı bulunan makaleler için ilk 3 yazar belirtilmeli Türkçe kaynaklar için "ve ark.", Makalenin başlığı. Derginin Index Medicus'a uygun kısaltılmış ismi Yıl; Cilt: Parantez içinde ilave sayı numarası-kodu, ilk ve son sayfa numarası. Örnek: Weiss K. Vancomycin resistant enterococci: The value of infection control antibiotic control policy. Can J Infect Dis Med Microbiol 2006;17 (Suppl. B):9-12

e)Elektronik olarak yayımlanan dergi ise: Yazar(lar)ın Soyadı, adının başharf(ler)i. (6 ve daha az sayıda yazar için yazarların tümü, 6'nın üzerinde yazarı bulunan makaleler için ilk 3 yazar belirtilmeli. Türkçe kaynaklar için "ve ark.", Makalenin başlığı. Derginin Index Medicus'a uygun kısaltılmış ismi. Yıl; Cilt: Sayfa(ları) Elektronik baskı tarihi. Örnek: Zhou L and Pollard AJ. A fast and highly sensitive blood culture PCR method for clinical detection of Salmonella enterica serovar Typhi. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2010;9:14 Epub 2010 Apr 19

f)Web sitesi ise: Sitenin adı, Erişim tarihi: Erişim adresi . World Health Organization (WHO). Erişim tarihi: 11 Mayıs 2010: <http://www.who.int>

g)Yayımlanmamış veriler içerik ile kuvvetli bir bağlantısı varsa ve gerekli ise, ismi ve tarihi yazılabilir.

14.Olgu sunumlarının giriş ve tartışma kısımları kısa-öz olmalı, kaynak sayısı 15 den az olmalıdır.

15.Kısa raporlara özet yazılmamalı, en fazla 5 adet anahtar kelime, 10 kaynak, 1500 kelime, 2 tablo ve/veya şekil olmalı ve yazının hemen sonunda sırasıyla yazar isimleri, ünvanları ve yazışma adresleri bulunmalıdır.

16.Editöre mektup, dergide daha önce yayımlanmış yazılara bilimsel eleştiri yapmak, katkı sağlamak ya da orjinal bir çalışma olarak sunulmamış veya sunulamayacak bilgilerin paylaşılması amacıyla hazırlanmış en fazla 1000 kelimedenden oluşan, kısa-öz ve 6 dan az sayıda kaynağı olmalı özet içermemelidir.

17.Yazılar, yazının yayımlanmamış yada yayımlanmak üzere başka bir dergide üzere gönderilmemiş olduğunu bildiren, makaledeki isim sırasına uygun biçimde yazarlarca imzalanmış bir üst yazı ile gönderilmelidir.

18.Daha önce sunumu yapılmış bildiriler tarih ve yer belirtilmesi durumunda yayımlanabilir.

19.Yayımlanan yazıların bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazarlarına aittir. Yazarlara telif ücreti ödenmemektedir.

20.Dergimizde yayımlanan yazıların yayın hakkı DNT Ortadoğu Yayıncılık A.Ş.'ne aittir.

21.Metinler yazıcı ile A4 kağıda, kağıdın sadece bir yüzüne ve çift aralıklı olarak yazılmalıdır. Üç nüsha olarak Flash disk veya CD ye kaydedilmeli aşağıdaki adrese veya e-mail: bilgi@ortadoguyayincilik.com gönderilmelidir. Başka bir elektronik aygıt örneğin 3.5" disket kullanılmamalıdır.

Adres: DNT Ortadoğu Yayıncılık A.Ş.

Bayındır 2 Sok. 63/12 Kocatepe/ANKARA

Tel: 0 (312) 418 40 77 & Fax: 0 (312) 418 40 67

www.dntortadoguyayincilik.com

e-posta: bilgi@dntortadoguyayincilik.com

İletişim: Aslı ÇALIŞKAN

Tel: (0312) 418 40 77

e-posta: asliscaliskan06@gmail.com

TURKISH JOURNAL of CLINICAL LABORATORY INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS



1. Turkish Journal of Clinical Laboratory is a periodical journal of the DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.S. and is published quarterly (February, May, August and November).
2. The goal of the Journal is to present and improve collective scientific knowledge dealing with Clinical laboratory via experimental, clinical and epidemiological studies, reviews, short communications, letters to the editor and case reports to the readers to improve our the scientific background. Turkish Journal of Clinical Laboratory contains 6 clinical laboratory fields including microbiology, biochemistry, toxicology, pathology and radiology and nuclear medicine.
3. The publishing languages is Turkish and English. Case reports, reviews, experimental, clinical and epidemiological studies shall have a title, an abstract and key words. Short communications and letters to the editor may not have abstract and key words. Anatomic terminology shall be based on Latin nomenclature. Abbreviations shall be internationally accepted and shall be defined accordingly in the text in parenthesis when first mentioned and used in the text.
4. Microorganism names shall be written with the full Latin names of the genus and the species when first mentioned in the text. The genus and species names shall be italicized. Later, the first letter of the genus should be capitalized while the species name is in lower case letters if the context makes the meaning clear (e.g. *Mycobacterium tuberculosis* M. tuberculosis).
5. All drugs and antibiotics should be written with their generic names.
6. All manuscripts should comply with "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" produced and updated by the International Committee of Medical Journals Editors (www.icmje.org).
7. Turkish Journal of Clinical Laboratory executes compliance with the Declaration of Helsinki Principles (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>). All manuscripts concerning human topics have to contain a statement in the "Materials and Methods" section, indicating that the study was approved by the a authorized body (e.g. Institutional Review Board). There shall also be a formal declaration about informed consent obtained from research subjects, and it shall be placed in the "Materials and Methods" section. All manuscripts dealing with experimental animal subjects must contain a statement indicating the study was designed and performed according to "The Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" (http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=5140) with the approval of the authorized board (e.g. National or Institutional Ethical Board), in the "Materials and Methods" section. If the editor ask for a copy of the approval document, it should be sent to him.
8. To be published the submitted manuscript(s) shall conform to the instructions promptly. The Editor, the Section's Editor or the Editorial Executive Board have the right to reject it(them), They may ask additional revisions or to revise the format of manuscripts according to the rules.
9. Initial evaluation of the submitted papers is performed by either the Editor or the Section's Editor and the Editorial Executive Board. The papers are sent to three selected reviewers as blinded-manuscripts. For the acceptance of the manuscripts should be get at least two reviewers' affirmative opinions. The Editor has the authority regarding reviewer selection. The reviewers are mainly selected from Advisory Board. The Editor may decide to send the manuscript to independent reviewers if he needs.
10. The dates of submission and acceptance of the manuscript are stated in the end of the manuscript when published in the journal.
11. The manuscripts shall be sent via e-mail bilgi@ortadoguyayincilik.com.tr or via regular post to the address of "Turkish Journal of Clinical Laboratory **Bayındır 2 Sok. 63/12 Kocatepe/ANKARA, TURKEY**" enclosed with three printed copies and a copy on a CD or flash disk. Other electronic materials such as 3,5" floppy disks are not acceptable.
12. The manuscript text shall be written in Arial font, 10 point-type, double-spaced with 2,5 cm margins on the left and right, with 3 cm bottom and upper sides. The article shall be prepared in IBM compatible programs (Microsoft Windows, at least, Microsoft Word 98). The pages shall be arranged in numerical order beginning from the first page, and the numbers shall be at the bottom right corner of each page. The main text body shall not contain any information regarding author(s)'s name or affiliation.
13. The author and all the co-authors shall sign a cover a letter declaring acceptance of full responsibility for the accuracy of the full contents of the paper. They shall also declare that the manuscript has not been previously published and/or not currently submitted to any other scientific journal or publication. The letter shall include contributions and responsibilities of each author, and whether there is a conflict of interest regarding manuscript. It shall also be declared, if there is no conflict of interest. In case of any financial contributions or the donations from any sponsors shall also be declared in this letter. The letter may be scanned and sent by mail (bilgi@dentortadoguyayincilik.com) or sent by fax to (+903124184067).
14. Provided contribution that is not enough to be an author such as the data collection, statistical analysis, technical assistance, reviewers and writing should to be in the acknowledgement part.
15. The manuscript which has been presented previously as an abstract in any scientific activities such as congress or symposium, may be published if it has the date and the place of the meeting.
16. The title page shall contain the following: 1) the title of the article, which shall be concise but informative, 2) a short running title of no more than 50 characters (including spaces), 3) full names (first, middle and last names) of each author with academic degrees (highest degrees), 4) name of place(s), department(s) and institution(s) where the work was carried out, 5) disclaimer(s), if any, 6) the full postal and email address of the author responsible for correspondence regarding the manuscript, 7) the source(s) of support in the form of grants, equipment, drugs Authors should indicate on this page whether the study has been presented previously as an abstract in any scientific events such as congress or symposiums.
17. There should be at least two (but, not more than six) key words complying with the Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH) (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html).
18. Research Articles shall include; Title, structured abstract (Introduction, Materials and Methods, Results and Conclusion, limited to 350 words), and key words in English, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Acknowledgement and References. Research articles shall be not more than 5000 words and 50 references.

- 19.** The Editor's approval is required before submitting a review article since reviews to be published are planned by the Editor.
- 20.** The reviews shall include; Title, unstructured abstract and key words and the main text section. Abstract must have maximum 250 words. The number of references shall not exceed 60.
- 21.** Case reports shall include; Title, abstract and key words. Introduction, Case, Discussion and References. Case reports should have a short introduction and discussion sections, and an unstructured abstract should be prepared as one paragraph. The number of references must to be maximum 15.
- 22.** Independent reports representing a remarkable contribution in the related field may be submitted as a short communication. The maximum length of a short communication is 1500 words. They shall include a title, an unstructured paragraph of abstract and 2-6 key words. The main text shall include a maximum of two figures and/or two tables. The number of references must to be maximum 15.
- 23.** The letters to the Editor may be submitted for addressing issues or exchanging views on topics arising from published articles or uncommitted subjects without original research interest. It shall be maximum 1000 words and including an abstract. The number of references must to be maximum 10.
- 24.** Figures and tables shall be numbered according to the sequence of referral within the text. Each item shall be cited in the text.
- 25.** Each table shall be prepared with double spacing on an one side of separate page. Tables shall have a brief title. Authors shall place explanatory matter in footnotes not in the heading. Explanations shall be made for all nonstandard abbreviations in footnotes. The following symbols may use for abbreviations, *, **, †, ‡, §, ††, ‡‡. Each table shall be cited in text.
- 26.** Figures shall be either photographed or professionally drawn, and these items shall be submitted via e-mail as high-quality digital images. If the manuscript has been sent via email as electronic file, figures shall be sent in a format that will produce high-quality image (for example, JPEG, iff, epd, pdf or GIF, not bitmap). Before submitting figures, authors shall control the images on a computer screen in order to ensure image-quality.
- 27.** X-ray films, pictures, photographs and other diagnostic images should be high-quality. Letters, numbers, and symbols on figures must be clear and consistent throughout, and large enough to remain legible when the figure is reduced for publication.
- 28. References ;**References shall be numbered consecutively in the order in where they are mentioned in the text. Identify references in the text, tables and legends at the end of the sentences in brackets. List all authors up to six authors. For more than six authors, list the first six authors followed by "et al". Journal names should be abbreviated as listed in "Index Medicus" or in "ULAKBIM/Turkish Medical Index".
- Journal articles;**The names of the first six authors, title of the article, abbreviated title of the journal, the year of publication, numbers of the volume and relevant page numbers of the article. Saubolla MA, Keihn, TE, White MH, Rudinsky MF and Arms-trong D. Mycobacterium haemophilum: Microbiology and expanding clinical and geographic spectra of disease in humans. Clin. Microbiol.Rev. 1996;9:435-447.
- Supplement;** The names of the authors, title of the article, abbreviated title of the journal, the year of publication, numbers of the volume, numbers of supplement in bracket and relevant page numbers of the article. Weiss K. Vancomycin resistant enterococci:The value of infection control antibiotic control policy Can J infect Dis Med Microbiol 2006;17 (Suppl. B):9-12
- Book;** The names of the authors, title of the book, numbers of the edition, the city, the publisher, the year of publication. Murray PR, Rosenthal KS and Pfaller MA. Medical Microbiology. London. 5th Edition. The Mosby Company, Wolfe Publications Ltd. 2005.
- Book chapter;** The names of the authors, title of the article, the editors, title of the book, numbers of the edition and the issue if existing, the city, the publisher, the year of publication and the relevant page numbers of the article. Nolte FS and Metchock B. Mycobacterium. In: Murray PR, Baron EC, Pfaller MA, Tenover FC and Tenover RH (eds). Manual of Clinical Microbiology. Sixth edition, American Society for Microbiology Pres. 1995:400-437.
- Congress presentation;** The names of the six authors, title of the presentation, the editors, title of the congress book, title of the congress, date of the congress, the city, the country, the publisher, the year, the relevant page numbers. Riley LW. A Novel Diagnostic test to differentiate latent TB infection and active disease European Society of Mycobacteriology 30th Annual Congress 2009 July 5-8; Porto, Portugal; Skyros-Porto; 2009. p. 32
- Journal published electronically;** The names of the first six authors, title of the article, abbreviated title of the journal, year of the publication, numbers of the volume, the relevant page numbers, electronically publication date. Zhou L and Pollard AJ. A fast and highly sensitive blood culture PCR method for clinical detection of Salmonella enterica serovar Typhi. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2010;9:14 Epub 2010 Apr 19
- Web site;** The name of the web site. Accessed date. Available from: Address of the web site. World Health Organization (WHO). Accessed date: 2010 May11. Available from: <http://www.who.int> Unpublished data: Unpublished data may be cited if they strongly needs as reference as "author(s), unpublished data and year"
- 29.** Scientific and all legal responsibilities pertaining to the paper belong to the authors. The ideas and recommendations mentioned in the articles and accuracy of the references are the responsibility of the authors. The owner of copyright of the accepted manuscript is the **DNT ORTADOGU YAYINCILIK A.S.** After acceptance of the manuscript, a copyright transfer form is sent to the author of correspondence by e-mail and required to be signed and returned by e-mail: (**bilgi@dentortadoguyayincilik.com**) or by fax (+903124184067).
- 30.** Authors will not have any payment for their the accepted manuscript(s) such as royalty payment.
- 31.** Accepted or not accepted manuscripts, pictures or CDs will not be sent back to the author.
- 32.** The issue including their article(s) will not be sent to the authors, if they are not subscribers of the journal,
- 33.** Not: In this instruction, the verbal form -"shall" implies that compliance with a requirement is mandatory for compliance with the instructions; -"should" implies that compliance with a requirement is strongly recommended but not mandatory for compliance with the instructions; -"may" implies that compliance with a requirement is permitted to be accomplished in a particular manner for compliance with the instructions.

Sağlıklı nesil, sağlıklı toplum...



İvedik Cad. No: 338/A-B Yenimahalle - ANKARA
Tel: 0 (312) 315 55 45 (pbx) Fax: 0 (312) 315 33 35
www.buyukortadogutip.com.tr - yonetim@buyukortadogutip.com.tr