

ORTADOĞU

TIP

DERGİSİ

ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL

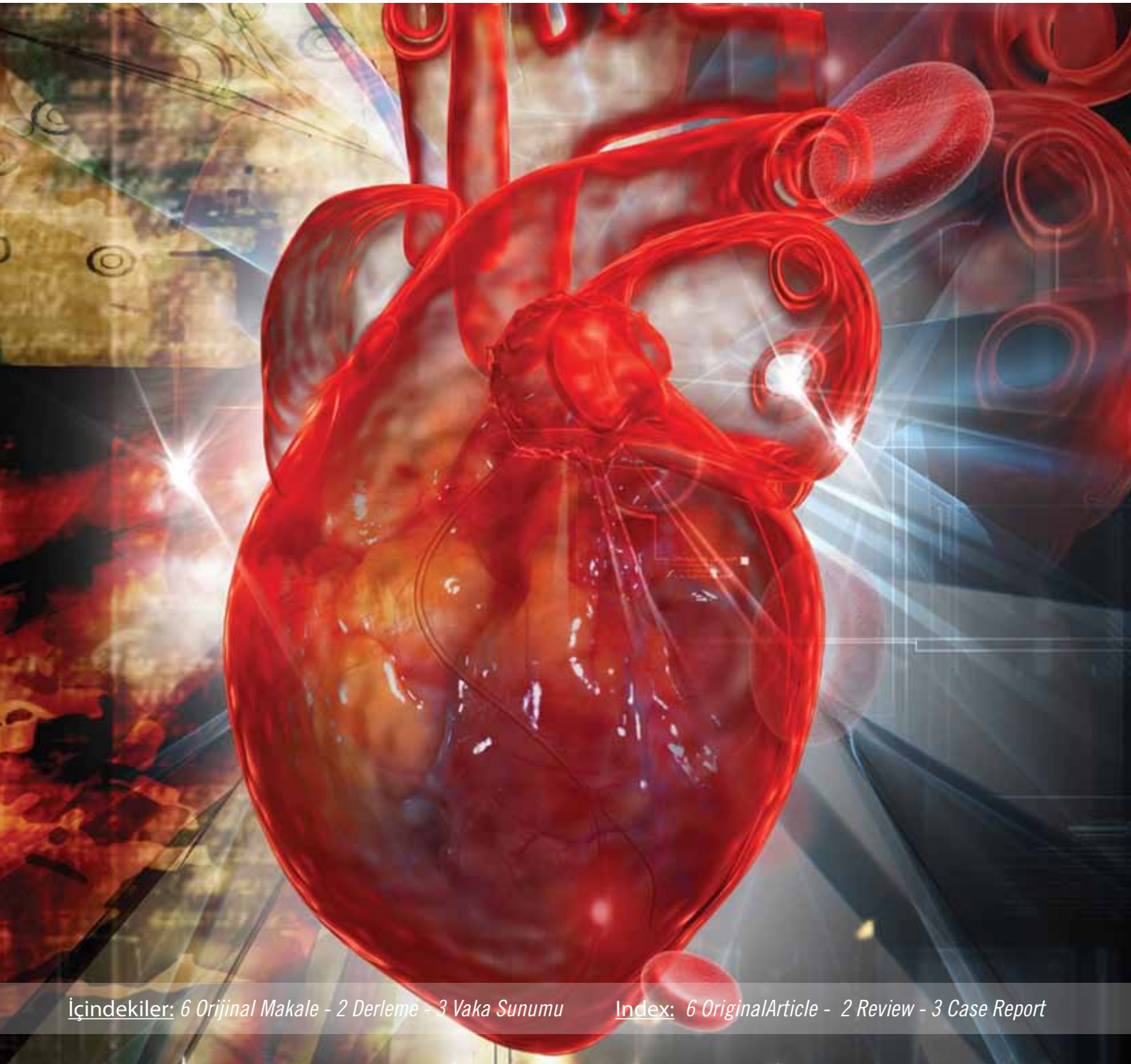


3 Ayda Bir Yayınlanır

Bilimsel Tıp Dergisi

Mart 2011, Cilt:3 Sayı:1

ISSN NO : 1309-3630



İçindekiler: 6 Orijinal Makale - 2 Derleme - 3 Vaka Sunumu

Index: 6 OriginalArticle - 2 Review - 3 Case Report

Arimidex
anastrozol

Farklı
olmasının
bir nedeni
var!



Merck Serono Onkoloji



Arimidex 1 mg Film Tablet Formülü: Her bir tablet 1 mg anastrozol ve yardımcı maddeler içerir. **Endikasyonları:** Arimidex; hormon-reseptör pozitif postmenopozal kadınlarda erken evre ve ileri evre meme kanserinin tedavisinde kullanılır. **Kontrendikasyonları:** Arimidex, premenopozal kadınlarda, gebelikte veya laktasyonda, ciddi böbrek bozukluğu olan hastalarda, orta şiddetli veya ciddi karaciğer bozukluğu olan hastalarda, anastrozole veya Arimidex'in formülünde bulunan maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir. **Uyarılar/Önlemler:** Arimidex'in çocuklarda kullanımı önerilmez. Kuşku varsa tedaviden önce hastanın menopozda olduğu laboratuvar testleri ile kesinleştirilmelidir. Osteoporozu olan veya osteoporoz gelişmesi açısından yüksek risk altında olan hastalarda tedavi, uygulamalara göre yeniden değerlendirilmelidir. **İstenmeyen Etkiler:** Arimidex tedavisi sırasında çok sık ve sık görülen yan etkiler sıcak basması, asteni, sırt ağrısı, eklem ağrısı/sertliği, vajinal kuruluk, vajinal kanama ve lökore, saç incilmesi, döküntü, bulantı, ishal ve baş ağrısıdır; bu yan etkiler genel olarak hafif veya orta şiddettedir. İlaç Etkileşimleri: Estrojen içeren tedavi Arimidex'in farmakolojik etkisini ortadan kaldıracığından Arimidex'le beraber uygulanmamalıdır. Tamoksifen, Arimidex ile birlikte uygulanmamalıdır, bu Arimidex'in farmakolojik etkisini azaltabilir. **Kullanım Şekli ve Dozu:** Oral olarak günde 1 defa 1 mg kullanılır. Hafif veya orta şiddetli böbrek yetmezliğinde ve hafif karaciğer yetmezliğinde doz değişikliği önerilmez. Erken evre meme kanserinde şu anda tedavinin 5 yıl devam etmesi önerilmektedir. **Ticari Takdim Şekli:** Arimidex 1 mg Tablet: 28 tabletlik blister ambalajlarda. **Parakende satış fiyatı:** 156,21 TL (Haziran 2010) **Ruhsat Sahibi/Tarihi/No:** AstraZeneca İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti. İstanbul; 10.03.2000;107/59. **Reçete ile satılır.** (Ayrıntılı bilgi için firmamıza başvurunuz.) AstraZeneca İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti. İstanbul Tel: 0212 317 23 00 • Faks: 0212 317 24 06 www.astrazeneca.com.tr Prospektüs güncellenme tarihi: 13.03.2003

ONKO-10-30-Nisan 2010

Merck Serono

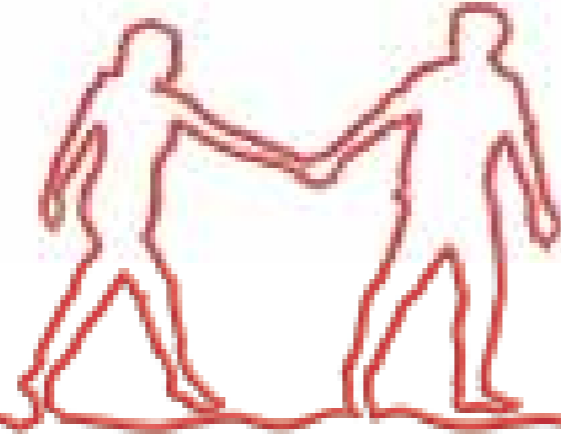
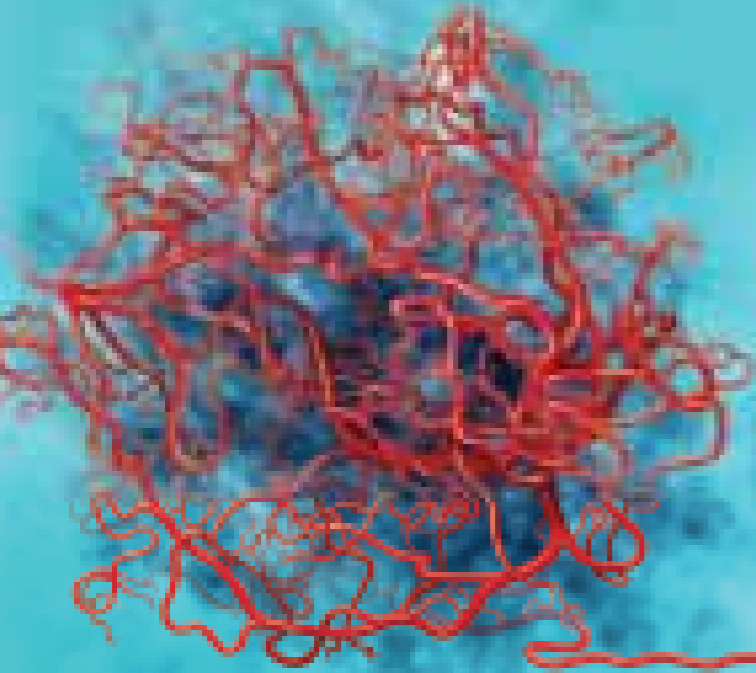
MERCK



AstraZeneca
ONKOLOJİ
www.astrazeneca.com.tr



Anjiyogenezini durdurun



Sağlığını artırın

Her türlü kronik hastalığınızda
sağlığınıza katkıda bulunan
her türlü ilaç ve tedaviyi kullanın

ALTUZAN
DENTAL LABORATUVAR
A.Ş.
Kızılay / Ankara
Tel: (0312) 418 40 77 • Faks: (0312) 418 40 67
www.dntortadoguyayincilik.com.tr

ORTADOĞU TIP DERGİSİ

ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL

ONURSAL EDİTÖR/HONORARY EDITOR

Dr. Sadı KAYA

EDİTÖR/EDITOR IN-CHIEF

Dr. Mustafa ALTINBAŞ

EDİTÖR YARDIMCILARI/ CO-EDITORS

Dr. Mehmet KAYA

Dr. Mehmet İLERİ

Dr. Süleyman GÖKDUMAN

Dr. Eyüp ÖZEREN

Dr. Metin ÖZSOY

Dr. Mustafa ÖZTÜRK

Dr. İsmail CEYHAN

YAYIN YÜRÜTME KURULU

Dr. Levent ARAL

Dr. Akın KAYA

Dr. Metin ORHAN

Dr. Mustafa PAÇ

Dr. Remzi SAĞLAM

Dr. Derviş YILMAZ

Dr. Hatice BODUR

Dr. Mitat KOZ

Dr. Metin GÖRGÜ

İmtiyaz Sahibi

DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.

adına Dr. Eyüp ÖZEREN

Genel Koordinatör

Uğur C. SEVİM

Genel Müdür

Aslı ÇALIŞKAN

Reklam Koordinatörü

Meltem GÜREL (0312) 418 40 77

Yayına Hazırlayan

DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.

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

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

www.dntortadoguyayincilik.com.tr

e-posta: bilgi@dntortadoguyayincilik.com.tr

Baskı: Ateş Basım Hizmetleri Tel: 341 42 88

ORTADOĞU TIP DERGİSİ - ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL

MART 2011 Cilt:3 SAYI:1 ÜÇ AYDA BİR YAYINLANIR

DERGİ ABONELİK ÜCRETİ: 50 TL (4 SAYI)

EDİTÖRDEN

14 Mart Tıp Bayramını kutlayarak yazıma başlamak istiyorum. Umarım mesleğimiz üzerindeki belirsizlikler kaybolur, geleceğimiz berraklaşır. En kısa sürede hak ettiğimiz çalışma ortamına kavuşuruz ve huzur içinde kutsal görevimizi yapmaya devam ederiz.

Bu yıl Dergimizde 3. yılımıza girmiş bulunuyoruz. Sizlerin desteği ile Türk Tıbbına hizmete artan kalite ve şevkle devam ediyoruz. Verdiğiniz destek bizi onurlandırıyor, teşvik ediyor. Buradan katkısı olan herkese teşekkür ediyorum.

Dergi kuralları gereği araştırma makalelerine ağırlık veriyoruz. Bunun yanında ilginç vakalara ve güncel derlemelere de yer veriyoruz. Büyük emek vererek hazırladığınız çalışmalarınızı bize gönderdiğiniz için müteşekkirimiz. Elbirliği ile Dergimizi daha yukarılara taşıyacağız. Bundan biz Yayın Kurulu ve Teknik Heyet olarak eminiz.

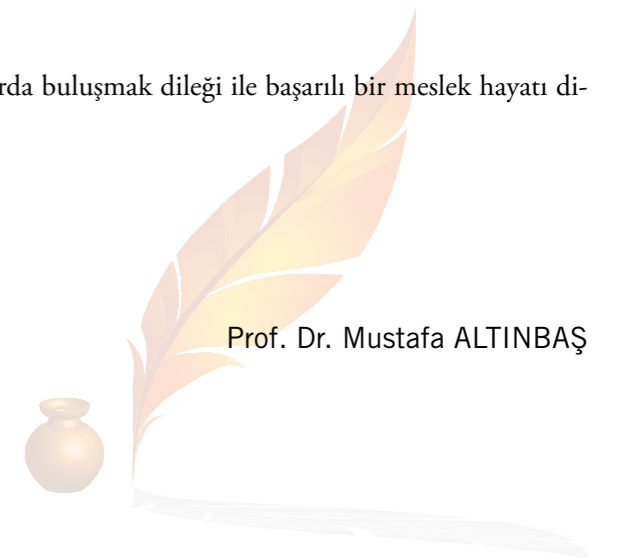
Türkiye'nin her yanına, okuyucunun bulunduğu her ücra köşeye ulaşmaya devam edeceğiz. Derginin okur sayesinde var olduğunun bilinci ile bütün üniversitelere, hastanelere, kliniklere ve kütüphanelere kadar ulaşmanın gayreti içindeyiz. Bize iletteceğiniz adreslere de gitmek için çabamızı artırma sözü veriyoruz.

Bizden istediğiniz güncel derleme olursa lütfen bildiriniz ! Okuduğunuz yazılarla ilgili merak ettiğiniz noktalar varsa veya eleştiri-katki düşünüyorsanız yine lütfen Editörlüğümüze yazınız ! Dergimizle ilgili bilimsel ve teknik görüşlerinizi de bize iletiniz ki karşılık vermeye çalışabilelim.

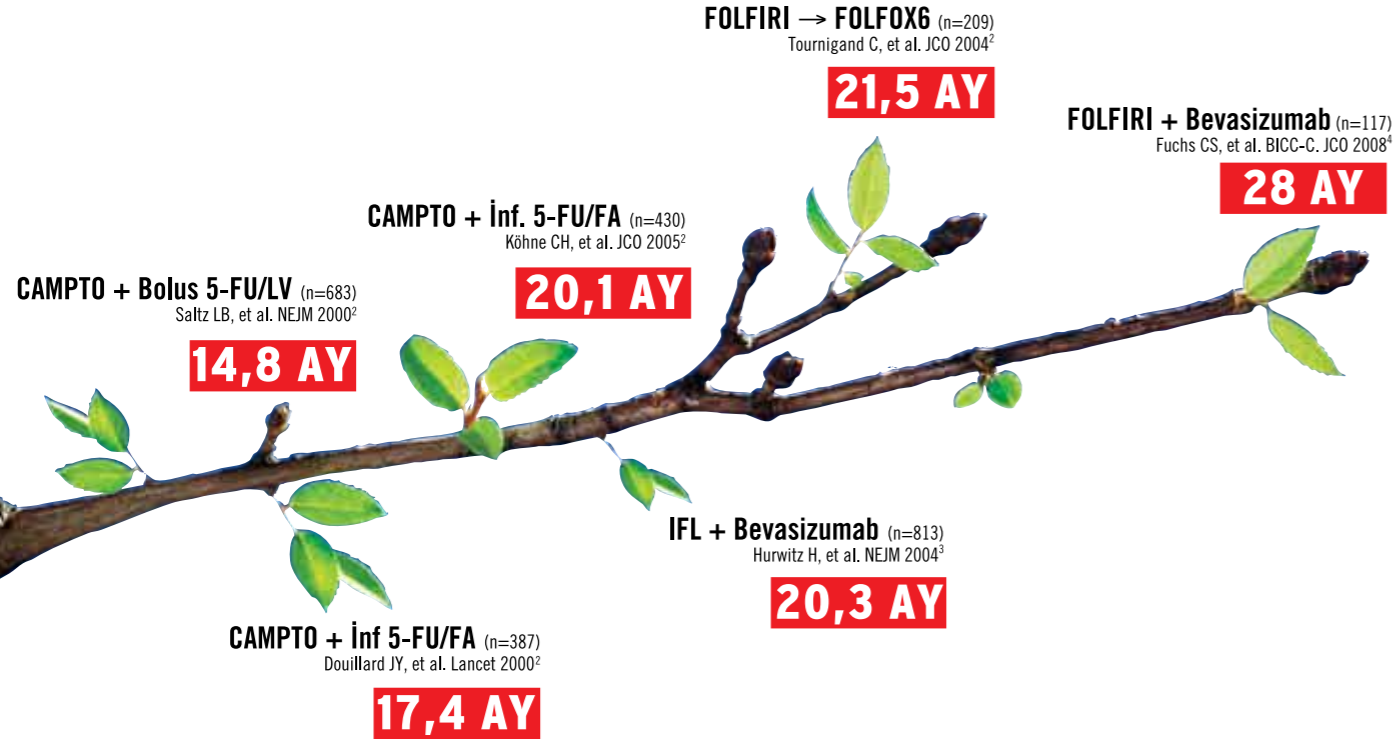
Müteakip sayılarda buluşmak dileği ile başarılı bir meslek hayatı diliyorum.

Hoşça kalın

Prof. Dr. Mustafa ALTINBAŞ



İleri evre KRK tedavisinde en yüksek olasılıkla, sağkalımı en çok uzatan rejim 5FU/FA + CAMPTO® + bevasizumabdır.¹



■ Genel sağkalım

Referanslar: 1. Gollinopoulos V, Salanti G, Pavlidis N, Ioannidis JP. Survival and disease-progression benefits with treatment regimens for advanced colorectal cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2007 Oct;8(10):898-911. 2. Terstiep S, Grothey A. First- and second-line therapy of metastatic colorectal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2006 Jun;6(6):921-30. 3. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004 Jun 3;350(23):2335-42. 4. Fuchs CS, Marshall J, Barrueco J. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: updated results from the BICC-C study. *J Clin Oncol.* 2008 Feb 1;26(4):689-90.

CAMPTO® Kısa Prospektüs Bilgisi

Campto® 40mg/2ml ve 100mg/5ml intravenöz perfüzyon için enjektabl steril solüsyon **FORMÜLÜ:** Her şişe 40 mg veya 100 mg irinotecan hidroklorür trihidrat içerir. **ENDİKASYONLARI:** İlerlemiş kolorektal kanser tedavisinde: İlerlemiş hastalık için daha önceden kemoterapi almamış hastalarda 5-FU ve folinik asit ile beraber, 5-FU içeren tedavi rejimleri ile cevap alınmayan hastalarda tek ajan olarak kullanılır. Küçük hücreli akciğer kanserinde birinci basamak kemoterapi sonrası yineleme gösteren veya tedaviye dirençli hastalarda 2. basamak tedavide tek ilaç olarak veya kombinasyon rejimlerinde kullanılır. **KONTRENDİKASYONLARI:** İltihaplı kronik barsak hastalığı olanlarda, ilacın ilk kullanımında alerji görülenlerde, irinotecana veya ürünün bileşiminde bulunan maddelerden birine olan hassasiyet, gebelik ve laktasyon durumunda, bilirubin seviyesi normal üst sınırdan 1.5 katından yüksek olan hastalarda, ciddi kemik iliği yetmezliği olan hastalarda, WHO performans statüsü 2'den büyük olan hastalarda kullanımı kontrendikedir. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** Gecikmeli ishal görülebilir. Campto® tedavisi sırasında haftalık tam kan sayımı yapılması önerilir. Hastalar nötropeni riski ve ateşin önemi konusunda uyarılmalıdır. Ciddi hematolojik etkiler görülen hastalarda bir sonraki kürde doz azaltılması önerilir. Her Campto® tedavi küründen önce antiemetiklerle profilaktik tedavi önerilir. Yaşlı hastalarda Campto® dikkatle uygulanmalıdır. Barsak obstrüksiyonu çözülene kadar hastalara Campto® uygulanmamalıdır. **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:** Diyare (uygulamadan >24 saat sonra başlayan), bulantı, kusma, diyare ve/veya kusmaya bağlı dehidratasyon, konstipasyon, nötropeni, akut kolinerjik sendrom, geri dönüşümlü alopesi ve deri döküntüleri görülebilir. **ILAÇ ETKİLEŞMELERİ VE DİĞER ETKİLEŞMELER:** Nöromusküler bloke edici ajanlar, antikoagülanlar, antikoagülan aktivitesi olan ilaçlar ile etkileşim görülebilir. Miyelosupresyon ve diyare gibi yan etkileri, benzer etkilere sahip diğer antineoplastik ajanlarla şiddetlenebilir. Deksametazonun antiemetik profilaksisinde kullanımı, lenfositopeni ihtimalini artırır. Bununla birlikte ciddi fırsatçı enfeksiyonlar görülmemiştir. Aynı gün uygulanan proklorperazin kullanımında görülen akatizi orantı, ilaçların farklı günlerdeki kullanımlarına göre daha yüksektir. Campto® tedavisi süresince laksatif kullanımının diyare şiddetini artırmaması beklenir. Aynı gün uygulanan proklorperazin kullanımında görülen akatizi orantı, ilaçların farklı günlerdeki kullanımlarına göre daha yüksektir. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Sadece yetişkinlerde kullanılır. **Kolorektal kanserde:** Monoterapide: üç haftada bir 30-90 dakikalık intravenöz infüzyon halinde 350 mg/m². Kombinasyon tedavisinde: Campto® ile birlikte 5FU/FA haftalık uygulama: haftada bir 30-90 dakikalık intravenöz infüzyon halinde 80 mg/m², ardından FA ve sonra 5-FU infüzyonu yapılır. Tedavi 6 hafta sürdürülüp bir hafta ara verilir. Campto® ile birlikte 5FU/FA, 2 haftada bir: Önerilen Campto® dozu iki haftada bir 30-90 dakikalık intravenöz infüzyon halinde 180 mg/m², ardından FA ve sonra 5-FU infüzyonu yapılır. Değişimli uygulama: 1. gün: Önerilen Campto® dozu, altı haftada bir 30-90 dakikalık intravenöz infüzyon halinde 350 mg/m²'dir. 22 - 26. günler: FA ardından 5-FU infüzyonu 6 haftada bir yapılır. Küçük hücreli akciğer kanserinde: **Küçük hücreli akciğer kanserinin yineleme gösteren veya tedaviye dirençli hastalarda 2. basamak tedavisinde: Monoterapide:** Önerilen Campto® dozu üç haftada bir 30-90 dakikalık intravenöz infüzyon halinde 300 mg/m²'dir. **Kombinasyon tedavisinde: Campto® ile birlikte sisplatin uygulaması:** Campto® kemoterapinin 1., 8. ve 15. günlerinde 60 mg/m² dozunda 30-90 dakikalık i.v. infüzyon şeklinde uygulanır. Campto® uygulamasının tamamlanmasından hemen sonra, kemoterapinin 1. gününü sisplatin 60 mg/m² dozunda 60 dakikalık i.v. infüzyon şeklinde uygulanır. Kemoterapi her 4 haftada bir tekrarlanır. Campto®, tüm advers etkilerin NCI-CTC kriterlerine göre derece 0 ve 1'e kadar gerilemesinden ve ishali tamamen ortadan kalkmasından sonra verilmelidir. Hematolojik ve nonhematolojik toksisite görüldüğünde Campto® dozu üç haftada bir 30-90 dakikalık intravenöz infüzyon halinde 300 mg/m²'dir. **ve/veya varsa 5FU dozu %15 - 20 azaltılmalıdır. RUHSAT TARİHİ VE NUMARASI:** Campto® 40mg/2ml intravenöz perfüzyon için enjektabl solüsyon için 27.04.2001 - 109/86. Campto® 100mg/5ml intravenöz perfüzyon için enjektabl solüsyon için 27.04.2001 - 109/85. **TİCARİ ŞEKLİ/PERAKEDE SATIŞ FİYATI:** Campto® 40mg/2ml intravenöz perfüzyon için enjektabl solüsyon içeren 1 şişe; 110,11 TL (KDV dahil). Onay tarihi: 04.12.2009. **YASAL KATEGORİ:** Reçete ile satılır. Ruhsat Sahibi: Aventis Pharma San. ve Tic. 34387 Mecidiyeköy - İstanbul. Üretici Firma: Pfizer (Perth) Pty Limited, Perth - Avustralya. **Temel alınan prospektüs onay tarihi:** 19.06.2009. Doktora danışılmadan kullanılmamalıdır. Uzman doktor ve hastane koşullarında uygulanır. Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız. Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz. <http://www.pfizer.com.tr>

Campto® isimli ürünün Türkiye'de tek yetkili distribütörü Pfizer İlaçları Ltd. Şti. olup, ruhsat devir işlemleri devam etmektedir.

ORTADOĞU TIP DERGİSİ

DANIŞMA KURULU EDITORIAL BOARD

Dr. Hakan AKBULUT
Dr. Ramazan AKDEMİR
Dr. İstemihan AKIN
Dr. Mehmet Ali AKKUŞ
Dr. Murat ALPER
Dr. Ömer ANLAR
Dr. Sadık ARDIÇ
Dr. Ali ATAN
Dr. Metin AYDIN
Dr. Mehmet Deniz AYLI
Dr. Ömer BAŞAR
Dr. Murat BAVBEK
Dr. Fahri BAYRAM
Dr. Aydın BİLGİN
Dr. Süleyman BÜYÜKBERBER
Dr. Mustafa CENGİZ
Dr. Harika ÇELEBİ
Dr. Mustafa ÇETİN
Dr. S. Selçuk ÇOMOĞLU
Dr. Tuncay DELİBAŞI
Dr. Birol DEMİREL
Dr. Ali Pekcan DEMİRÖZ
Dr. Nesrin DİLBAZ
Dr. Murat DURANAY
Dr. Şamil ECİRLİ
Dr. Salim ERKAYA
Dr. Hamit ERSOY
Dr. Ertuğrul ERTAŞ
Dr. Faysal GÖK
Dr. Erol GÖKA
Dr. Ülker GÜL
Dr. Hamit HANCI
Dr. Hikmet HASİRİPİ
Dr. Abdurrahim İMAMOĞLU
Dr. Levent İNAN
Dr. Defne KALAYCI
Dr. Sefa KAPICIOĞLU
Dr. Yaşar KARAASLAN
Dr. Alp KARADEMİR
Dr. Mustafa KARAOĞLU

Dr. Erkan KAPTANOĞLU
Dr. Fahrettin KELEŞTEMUR
Dr. Muzaffer KIRIŞ
Dr. Hakan KORKMAZ
Dr. Faruk KÖSE
Dr. Tankut KÖSEOĞLU
Dr. Hakan KULAÇOĞLU
Dr. Öner ODABAŞ
Dr. Abdurrahman OĞUZHAN
Dr. İlker ÖKTEN
Dr. Kürşat Murat ÖZCAN
Dr. Ali ÖZDEK
Dr. Cihan ÖZTOPÇU
Dr. Adnan ÖZTÜRK
Dr. Figen ÖZTÜRK
Dr. Ayşenur PAÇ
Dr. Yavuz PEKSARI
Dr. Sinan SARICAOĞLU
Dr. Hikmet SARIKATIPOĞLU
Dr. İbrahim Serdar SERİN
Dr. Dilek ŞENEN
Dr. İrfan TAŞTEPE
Dr. Ali Teoman TELLİOĞLU
Dr. Sualp TURAN
Dr. Hakan TÜRKÇAPAR
Dr. Ahmet UÇANER
Doç. Dr. Kemal ÜRETEN
Dr. Mehmet Emin ULUDAĞ
Dr. Vasfi ULUSOY
Dr. Bülent YALÇIN
Dr. Ayşe Filiz YAVUZ
Dr. Ekrem YETER
Dr. Metin YILDIRIMKAYA
Dr. Neziha YILMAZ
Dr. Sinan YOL
Dr. Tahir YOLDAŞ
Dr. Osman YÜKSEL
Dr. Nurullah ZENGİN



DEREN LABORATUVARLARI

Merkez : Büklüm Sokak No: 53 (Giriş katı)
Kavaklıdere / ANKARA
Tel: 0.312 466 33 55 (pbx)
Fax: 0.312 466 33 59

Şube : Cinnah Caddesi No: 35/10
Çankaya / ANKARA
Tel: 0.312 438 43 55 (pbx)
Fax: 0.312 438 43 58

www.derenlab.com

İÇİNDEKİLER INDEX

EDİTÖRDEN

Orijinal Makale (Original Article)

KOLOREKTAL KANSERLERDE SEMPTOMLARIN DAĞILIMI VE SAĞ KALIM1
SYMPTOM DISTRIBUTION AND SURVIVAL IN COLOREKTAL CANCERS

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

YAŞLI KADINLARDAKİ ÜROLOJİK SORUNLAR.....8
UROLOGICAL PROBLEMS IN ELDERLY WOMEN

Süheyla AYDOĞMUŞ, Burcu BALAM YAVUZ, Yeter EKMEKÇİ, Dilek GÜREL

MENİSKÜS LEZYONLARINDA MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMENİN ETKİNLİĞİ11
THE EFFICIENCY OF MAGNETIC RESONANS IMAGING IN MENISCAL LESIONS

Sualp TURAN, Özgür ŞAHİN, Cem GÖKÇE

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE ORAL KALSİTRIOL TEDAVİSİNİN İNSÜLİN DİRENCİ ÜZERİNE ETKİSİ.....16
THE AFFECT OF ORAL CALCITRIOL TREATMENT ON INSULIN RESISTANCE IN CHRONIC RENAL FAILURE

Osman YOKUŞ, Murat ALBAYRAK, Alaattin YILDIZ

KONJENİTAL BAŞ VE BOYUN KİTLELERİ.....22
CONGENITAL HEAD AND NECK MASSES

Evrin DURMAZ, Engin DURSUN, Ayşe İRİZ, Celil GÖÇER, Güleser SAYLAM, Süleyman BOYNUEĞRİ, Adil ERYILMAZ

METABOLİK SENDROMLU KADIN HASTALAR VE P DALGA DİSPERSİYONU.....27
FEMALE PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME AND P WAVE DISPERSION

Bariş YILMAZ, Hasan TUNCA, Özlem ŞAHİN BALÇIK, Saadet AKDUR HASA, Engin SENNAROĞLU

Derleme (Review)

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU VE SİSTEMİK HASTALIKLARIN BİRLİKTELİĞİ:
NEDEN Mİ? YOKSA SONUÇ MU?**.....32

ASSOCIATED SYSTEMIC DISEASE IN OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME: IS IT CAUSE OR RESULT?

Ceren ERSÖZ ÜNLÜ, Emel ÇADALLI TATAR, Güleser SAYLAM

HUZURSUZ BACAK SENDROMU37
RESTLESS LEGS SYNDROME

Aysel MİLANLIOĞLU

Vaka Sunumu (Case Report)

**FAMILIAL MYELOPROLİFERATİF DİZEASER AND JAK2 MUTATION: TWO CASE REPORTS AND
REVIEW OF LITERATURE**41

AİLESEL MİYELOPROLİFERATİF SENDROM: İKİ OLGU SUNUMU VE LİTERATÜRÜN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

Özlem SAHİN BALCIK, Murat ALBAYRAK, Simten DAĞDAŞ, Tülay TAMÖZLÜ, Osman YOKUŞ, Funda CERAN, Gülsüm ÖZET

**A CASE OF ANOMALOUS ORIGIN OF CIRCUMFLEX CORONARY ARTERY AND SLOW CORONARY
FLOW MIMICKING ST-ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION**.....45

ST YÜKSELMELİ MİYOKARD İNFARKTÜSÜNÜ TAKLİT EDEN SİRKUMFLEKS KORONER ARTER

ÇIKIŞ ANOMALİSİ VE YAVAŞ KORONER AKIM OLGUSU

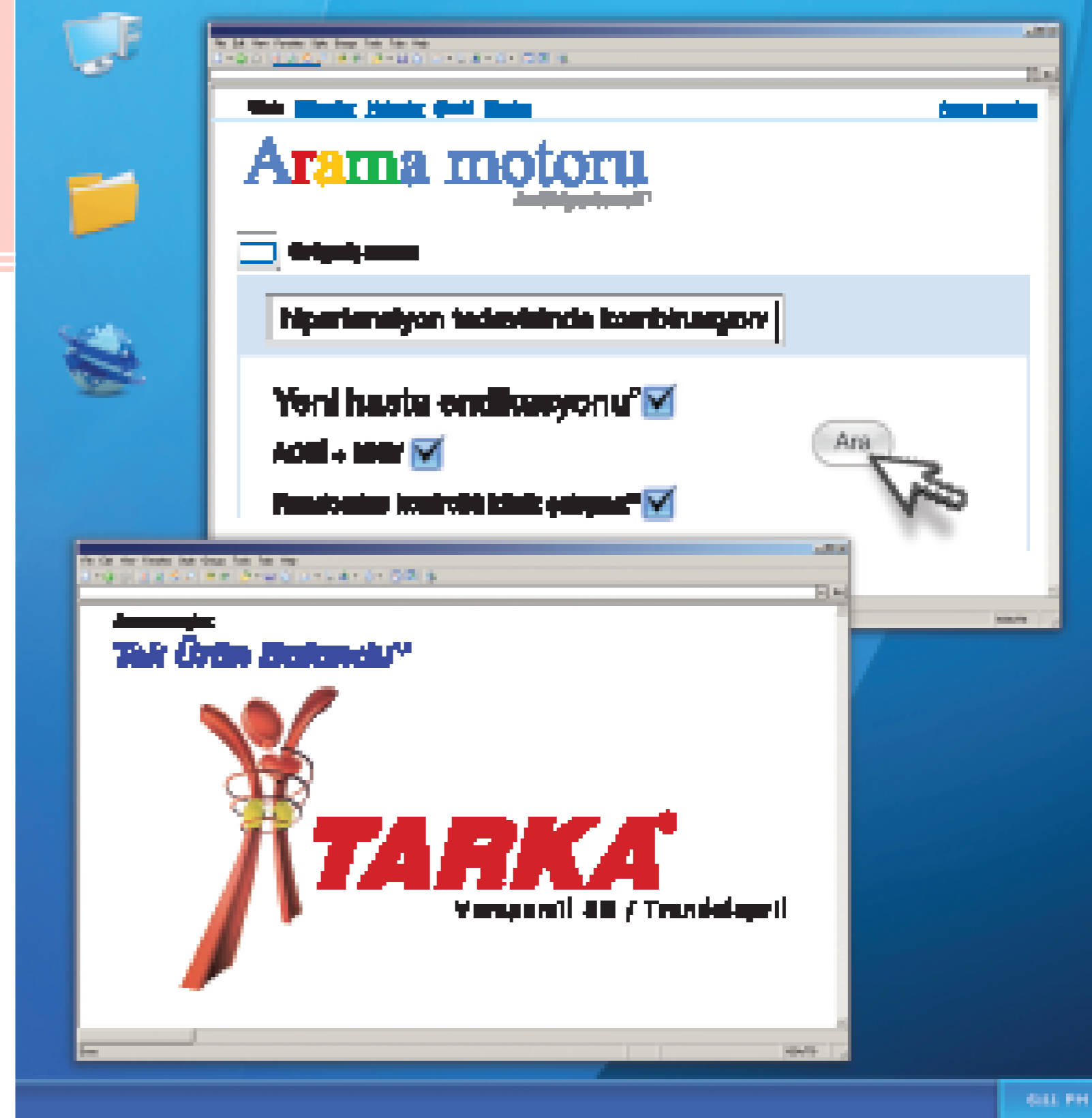
Sadık AÇIKEL, Münevver SARI, Harun KILIÇ, Ramazan AKDEMİR

BOYUNDA ATİPİK YERLEŞİMLİ KAVERNÖZ HEMANJİYOM: OLGU SUNUMU49
NECK CAVERNOUS HEMANGIOMA WITH ATYPICAL LOCALIZATION: CASE REPORT

Fatih ÖZDOĞAN, K. Murat ÖZCAN, Talih ÖZDAŞ, Serdar ENSARİ

Dergi Yazım Kuralları (Instruction)

Sağlığınız Bizim İçin Önemli



Kolorektal Kanserlerde Semptomların Dağılımı Ve Sağ Kalım

Symptom Distribution And Survival In Colorectal Cancers

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

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

Geliş Tarihi: 08.03.2011

Kabul Tarihi: 22.03.2011

Özet

Amaç: Hastanemize kolorektal kanser nedeniyle başvuran hastaların semptom ve bulguların dağılımı ile sağ kalımlarını değerlendirmek istedik.

Yöntem ve Gereçler: Tıbbi Onkoloji Kliniğine, Ocak 2008 ve Haziran 2010 tarihleri arasında başvuran 182 hastanın dosyalarını retrospektif olarak inceledik. Hastaların tedavi öncesindeki semptomlarını, hasta ve tümör özelliklerini belirledik. Yapılan tedavileri saptadık. Tedavi sonrası bir ve iki yıllık sağ kalım analizlerini yaptık.

Bulgular: Hastalarımızın çoğu erkek (kadın / erkek oranı 1.46) ve rektosigmoid bileşke tümörleri %65 oranında idi. En sık görülen semptom karın ağrısı olup sonra kanama ve kabızlık geliyordu. Daha az olarak anemi, ileus ve ishal gözlenmişti. Hastalarımızın bir yıllık sağ kalım analizinde evre I ve II hastaların %100'ü halen yaşıyordu. Evre III'de sağ kalım oranı %93.3 ve evre IV'de %73.2 olarak bulundu. İki yıllık takibi yapılabilen 82 hastamızdan evre I'de 4 hasta (%100) yaşıyordu. Evre II'de 30 hastanın iki yıllık takibi oldu ve 6'sı ex olmuştu. Evre III'de 29 hastanın iki yıllık takibi vardı ve 7'si ex olmuştu. Evre IV'de 19 hastanın iki yıllık takibi olup 11'i ex olmuştu.

Sonuç: Hastaların semptom ve bulgularının daha dikkatli irdelenmesinin gerekliliğine inanıyoruz. Sağ kalım verileri literatüre uygun olarak evre ve performans ile korelasyon gösterdi ($p < 0.0001$). Fakat sağlıklı bir değerlendirme için bir yıllık sağ kalım verilerinin yeterli olmadığını, 3. ve 5. yıllarda hastaların sağ kalım oranlarının gerekli olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal kanser; semptomlar; patolojik bulgular; kemoterapi; sağ kalım.

Abstract

Aim: In this study, we aimed to evaluate effect of pathologic and clinical findings of patients to overall survival who admitted to our oncology clinic with colorectal cancer.

Material and Methods: We retrospectively evaluated 182 patients who admitted to our Medical Oncology Clinic between January 2008 and June 2010. Signs of symptoms of patients before therapy have been evaluated and 1 and 2 year survival analysis has been performed.

Results: Male to female ratio was 1.46, in 65 % of patients tumor was located in recto-sigmoid region. The most common symptoms were abdominal pain, hemorrhage and constipation, respectively. Anemia, ileus and diarrhea were seen less commonly. One-year survival for stage I and II were 100 %, for stage III it was 93.3 % and for stage IV it was 73.2 %. 82 patients could be followed for two year. 2 year survival for stage I was 100 %, for stage II it was 80%, for stage III it was 75.8 %, for stage IV it was 42.1 %.

Conclusion: For early diagnosis of colorectal cancers, signs and symptoms should be evaluated carefully. As in literature, our survival analysis shows that stage and performance status are important prognostic factors. For accurate interpretation of survival statistics, 3 and 5-year survival rates would be more suitable.

Keywords: Colorectal cancer; symptoms; clinical and pathological findings.

Giriş

Kolorektal kanserler Türkiye ve Dünyada önemli bir sağlık sorunudur. Tüm kanserlerin yaklaşık %10'unu oluşturan kolorektal kanserler en sık görülen kanserler sıralamasında dünyada 3. (1), Türkiye'de ise 7. sıradadır ve görülme sıklığı giderek artmaktadır (2). Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) 2009 yılında 146.970 yeni vaka saptanmış ve yaklaşık 49.920 vaka kolorektal kanser nedeniyle ölmüştür (3).

SEER (Surveillance, Epidemiology and End Result) veri tabanına göre 1991–2000 yılları arasında tanı alan 119,363 kolorektal kanserli hastanın 5 yıllık sağ kalımları evrelere göre hesaplanmış ve evre ile prognoz arasında ciddi bir korelasyon görülmüştür (4).

Hastaların ancak %75'ine küratif amaçlı tedavi uygulanabilmiş, bunların da yaklaşık %40'unda nüks gelişmiştir (5). Küratif tedavide amaç, erken evrede saptanan hastalara radikal cerrahi yapılması ve sonra adjuvan tedavi verilmesidir. Metastatik hastalarda ise amaç semptomları gidermek, tümör büyümesini önlemek ve sağ kalımı uzatmaktır.

Çalışmada, Merkezimize başvuran ve tedavi alan hastaların başlangıç semptomları ve patolojik evresi ile sağ kalım ilişkisini araştırdık. Kliniğimize erken evrede başvuran hastalarda küratif tedavilerin sağ kalım avantajı sağlayıp sağlamadığını inceledik. Hastalarımızın tanı anındaki evreleri, tümör lokalizasyonu, kliniği, uygulanan tedavi modalitelerini değerlendirdik.

Yöntem ve Gereç

Çalışmamızda, Ocak 2008 - Haziran 2010 tarihleri arasında Kliniğimize başvuran 182 kolorektal kanserli hastanın dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Taranan tüm hastaların verileri dosyalardan ve ulaşılabilen bir kısım hasta ile yüz yüze görüşülerek incelendi. Bunlardan takipleri ve dosya bilgileri yeterli olan 179 hastanın istatistik analizleri yapıldı.

Hasta bilgileri takip formuna işlendi. Formda; hastaların tanımlayıcı özellikleri (tanı tarihi, semptomlar, patolojik

bulgular, tedavi şekilleri, cerrahi yöntem, tümör lokalizasyonu), aldığı tedaviler, izlem süresi ve kolonoskopi ile diğer görüntüleme sonuçlarına yer verildi.

Hastaların tedavi öncesi genel durumları ECOG (Easten Cooperative Oncology Group) Performans Skoru'na (PS) göre değerlendirildi. Hiç şikayeti olmayan kişiler 0, aktif ancak şikayeti olanlar 1, aktif olarak çalışamayan ve uyanık olduğu zamanların %50'sinden azını yatakta geçirenler 2, uyanık olduğu zamanların %50'sinden fazlasını yatakta geçirenler 3 ve tamamen yatağa bağımlı olanlar 4 olarak gruplandırıldı.

Araştırmanın istatistiksel analizi Statistical Package For Social Sciences 10.0 (SPSS v 10.0) programı ile yapıldı. Tanımlayıcı analizlerde ortalama değerler yüzde olarak verildi. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde p değerleri iki-yönlüydü ve $p < 0.05$ düzeyi anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Değerlendirilen toplam 182 hastanın ortalama yaşı 58.81 (26–87) idi. Hastaların 108'i erkek, 74'ü kadındı ve erkek/kadın oranı 1.46 idi. Kadınların yaş ortalaması 57.08, erkeklerin 60.01 idi.

Sigaraya dair bilgi yalnızca 108 hastada bulunabildi ve Tablo 1'de sonuçları verildi. Sigara içen hastaların %90'ı erkekti.

Tablo 1- Hastalarda sigara öyküsü durumu

	Erkek	Kadın	Toplam
Sigara İçen	67	9	74
Sigara içmeyen	28	61	89
Sorgulanmamış	13	4	17
Toplam	108	74	182

Hastaların 175'nin tedavi öncesi PS durumlarına ait bilgilere ulaşıldı. Tablo 2'de sonuçları verildi. PS bilinen hastalarımızın 82'si (% 46,8) PS 1 (ECOG) idi.

Tablo 2-Hastaların tedavi öncesi performans durumları (ECOG)

Performans durumu	N (%)
ECOG 0	76 (41,8)
ECOG 1	82 (45,1)
ECOG 2	13 (6,6)
ECOG 3	5 (2,7)
ECOG 4	1 (0,5)
Belirtilmemiş	5 (2,7)

Çalışmamızda tümör lokalizasyonu, 67 hasta (%36,8) ile en sık rektumda idi. Bunu 52 hasta (%28,6) ile sigmoid bölge takip etti. Tümör lokalizasyonu Tablo 3' de ayrıntılı verilmiştir.

Tablo 3- Hastaların primer tümör lokalizasyon durumu

Lokalizasyon	N (%)
Sağ kolon	35 (19,2)
Transvers kolon	13 (7,1)
Sol kolon	15 (8,2)
Sigmoid	52 (28,6)
Rektum	67 (36,8)
Toplam	182

Hastaların %98,9'unda histolojik tanı adenokarsinom idi. Yalnızca 2 hastada nöroendokrin diferansiyasyon gösteren tümör tanısı vardı. Tablo 4' de histolojik tanı ve derece bilgileri görülmektedir.

Tablo 4- Histolojik tanıları, alt tipler ve gradlar

Histolojik alt tipler	N (%)
Adenokarsinom	30 (16,4)
Azdiferansiye adeno karsinom	13 (7,1)
Orta derece diferansiye adenokarsinom	89 (48,9)
İyi diferansiye adenokarsinom	28 (15,4)
Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom	4 (2,2)
Müsinöz adenokarsinom	16 (8,8)
Nöroendokrin karsinom	2 (1,1)

Hastaların 49'unda (%26,9) ailede malignite öyküsü mevcuttu. Hastaların 22'sinde (%12,1) ailede kolon kanseri öyküsü vardı. Ailesinde kolon kanser öyküsü olanların yaş ortalaması 54,8 olup, diğer hastalara göre nispeten gençti (% 59,3). Bir hastamızın aile bireyinde familial polipozis koliye bağlı kolon kanseri öyküsü mevcuttu ve hastamızda da polipozis koli olup total kolektomi yapılmıştı.

Hastalarımızda en sık başlangıç semptomu (96 hasta, %52,7'si) karın ağrısıydı. İkinci sırada kanama ve üçüncü sırada kabızlık. Tablo 5'te hastalarımızın şikayetleri ve bulguları yer almaktadır.

Tablo 5- Başvurudaki semptom ve bulgular

Semptom-bulgu	N (%)
Ağrı	96 (52,7)
Kanama	71 (39)
Kabızlık	65 (35,7)
Kilo kaybı	33 (18,1)
İshal	25 (13,7)
İleus	23 (12,6)
Anemi	23 (12,6)
Bulantı-kusma	10 (5,5)
Diğer	30 (16,5)

Beklendiği gibi kolorektal kanserlerde kanama en sık rektum kanserinde, kabızlık sigmoid kolon tümörlerinde gözlenmiştir. Tablo 6'da yakınmaların tümör yerleşimi ile ilişkisi gösterilmiştir.

Tablo 6- Semptomların tümör lokalizasyonu ile ilişkisi

Semptom	Sağ Kolon 35 (%)	Sol Kolon 15 (%)	Transvers Kolon 13 (%)	Sigmoid Kolon 52 (%)	Rektum 67 (%)	Toplam 182
Kanama	5 (14,2)	2 (13,3)	1 (7,7)	14 (26,9)	49 (73,1)	71
İshal	4 (11,1)	1 (6,6)	4 (30,7)	4 (7,6)	12 (17,9)	25
Kabızlık	10 (28,5)	4 (26,6)	2 (15,4)	27 (51,9)	22 (32,8)	65
Kilo kaybı	8 (22,9)	6 (40)	4 (30,7)	3 (5,7)	12 (17,9)	33
Anemi	10 (28,6)	2 (13,3)	4 (30,7)	5 (9,6)	2 (2,9)	23
Ağrı	26 (74,2)	9 (60)	10 (76,9)	23 (44,2)	28 (41,8)	96
Bulantı-Kusma	5 (14,2)	12 (80)	1 (7,6)	1 (1,9)	1 (1,4)	20
İleus	2 (11,1)	5 (33,3)	2 (15)	12 (23)	2 (2,9)	23
Diğer	4 (11,4)	-	1 (7,7)	-	6 (8,9)	11

Hastalarımız AJCC 7'ye göre evrelendirildi. Evre dağılımı Tablo 7' de verilmiştir.

Tablo 7- Hastaların evrelere göre dağılımı (AJCC 7)

Evre	N (%)
Evre 0	2 (1,09)
Evre I	11 (6,6)
Evre IIA	40 (21,9)
Evre IIB	3 (1,6)
Evre IIC	12 (6,6)
Evre IIIA	1 (0,5)
Evre IIIB	30 (16,5)
Evre IIIC	29 (15,9)
Evre IVA	45 (24,7)
Evre IVB	6 (3,3)

Hastalarımızın 51 tanesinde başlangıçtan itibaren metastaz vardı; diğer metastazlar takipte saptandı. En sık metastaz bölgesi karaciğerdi (n=56, %88,8). Metastaz dağılımı Tablo 8'de ve metastazların kolon lokalizasyonu Tablo 9' da verilmiştir.

Tablo 8- Metastatik hastaların metastaz yerleri durumu

	Karaciğer	Akciğer	Over	Diğer
Tek lezyon	7	1		
Çoklu lezyon	42	4		4
Çoklu organ metastazı	7	5	1	
Toplam	56	10	1	4

Tablo 9- Primer tümörün yerleşimine göre metastaz yerleri dağılımı

Bölge	Karaciğer	Akciğer	Over	Diğer
Rektum	19	7		1
Sigmoid	18	3		1
Sağ kolon	10		1	
Sol kolon	7			
Transvers kolon	2			
Toplam	55	10	2	2

Tümör belirteçleri 72 (%35,7) hastada yüksek saptandı. Tümör markır yüksekliği olan hastaların 38 (%20,8)'i evre IV, 20'si evre III idi. Evre I ve II hastaların sadece 14'ünde tümör belirteçleri yüksekti. CEA 66 hastada, CA 19-9 ise 37 hastada yüksek bulundu. Tablo 10'da tümör markır özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 10- Tümör belirteç yüksekliği ve evre ilişkisi

Evre	Belirteç yüksek	CEA yüksek	CA19-9 yüksek
Evre I	3	2	1
Evre IIA	10	7	2
Evre IIB			
Evre IIC	1	1	1
Evre IIIA	3	3	-
Evre IIIB	8	8	2
Evre IIIC	9	7	5
Evre IVA	33	32	23
Evre IVB	5	5	3
TOPLAM	72 (39,5)	65	37

Hastalarımızın 154 tanesinde kolonoskopi yapılmıştı. Hastaların 56'sında kanser dışında ayrıca polip tespit edildi. Bunların 4'ünde multipl polip ve birinde polipozis koli vardı.

Adjuvan tedaviyi 2 hasta kabul etmemişti. Bir hastaya KAH ve diğer bir hastaya CVO sekeli nedeniyle adjuvan kemoterapi verilemedi. Bir hasta çok geç başvurdu ve adjuvan kemoterapi alamadı. Erken evrede olan 25 hastaya adjuvan kemoterapi endikasyonu konmadı ve takibe alındı. İncelediğimiz 31 hasta adjuvan kemoreadyoterapi (KRT) almıştır. Hastaların 9'una neoadjuvan KRT uygulandı. Toplam 61 hastamız adjuvan KT almıştır. Hastaların 51 tanesi metastatik evrede başvurduğu için palyatif KT almıştır. Hastalarımızdan KRT alanlar radyoterapi ile beraber 5 fluorourasil kemoterapisi almışlardır. Adjuvan kemoterapi olarak ise evreye göre FOLFOX 4 veya FUFA protokolleri tercih edildi. Hastalarımızın aldıkları tedaviler Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11- Hastalara uygulanan tedavi tipleri (N=182)

Evre	N
Takip	28
Neoadjuvan KRT	9
Adjuvan KRT	31
Adjuvan KT	63
Palyatif KT	51

Hastalarımızın 126 (%69,2)'si bir yıllık takip süresini tamamladı, 56'sı ise henüz tamamlamadı. Tablo 12' de bir yıllık sağ kalım sonuçları verilmiştir.

**Tablo 12-** Bir yıllık sağ kalım verileri

Evre	Sayı	Yaşayan hasta (%)	Ex	Ex oranı (%)	1 yıllık sağ kalım (%)
Evre I	8	8 (100)	-	-	%100
Evre II	46	46 (100)	-	-	%100
Evre III	42	39 (93,3)	3	6,7	% 93,3
Evre IV	30	19 (73,2)	11	26,8	% 73,2

İki yıllık takibi yapılabilen 82 hastamız oldu. Evre I hastalarımızdan 4 tanesinin 2 yıllık takibi vardı ve %100'ü yaşıyordu. Evre II olanlardan 30 tanesinin iki yıllık takibi oldu ve onların 6'sı ex olmuştu. Evre III olanların 29'unun iki yıllık takibi oldu ve 7 tanesi ex olmuştu. Evre IV olanların ise 19'unun iki yıllık takibi olup 11'i ex olmuştu. Adjuvan tedaviler Tablo 14'de gösterilmiştir.

Tablo 13- İki yıllık sağ kalım verileri

Evre	Sayı	Yaşayan hasta (%)	Ex	Ex oranı (%)	2yillik sağkalım (%)
Evre I	4	4(100)	-	-	%100
Evre II	30	24(80)	6	%16,6	%83,3
Evre III	29	22(75,8)	7	%19,5	%80,5
Evre IV	19	8(42,1)	11	%36,6	%63,3

Tablo 14-Adjuvan kemoterapi rejimleri dağılımı

	Fufa	Folfox	Kt Alamadı
Evre II	23	2	2
Evre III	9	29	4
Toplam	32	31	6
Bir yıllık sağ kalım oranı	%96,6	%96,7	%83,3
Bir yıllık sağ kalım	%96,6	%96,7	%83,3

Evre IV olan hastalarımıza palyatif kemoterapi verildi. Birinci basamak tedavi olarak en sık FOLFİRİ+ Bevasizumab protokolü tercih edildi (26 kişi %50,9). Tablo 15'de palyatif kemoterapi dağılımı yer almıştır.

Tablo 15- Palyatif Kemoterapi Dağılımı

Kemoterapi	N (%)
FOLFİRİ+BEVASİZUMAB	26 (50,9)
FOLFOX	21 (41,2)
FOLFİRİ	-
FUFA	1 (1,9)
XELOX	1 (1,9)
XELİRİ+BEVASİZUMAB	2 (3,9)

Çalışmamız tamamlandığında hastalarımızdan 38'i ölmüş ve 144'ü sağ idi. Sağ kalım analizleri 3 hastanın verileri eksik olduğundan 179 hasta üzerinden yapıldı. Hastalık evresi ve hastaların performans durumu ile sağ kalım arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptandı ($p < 0,0001$). Kolon ve rektum kanserleri açısından ayrıca yapılan sağ kalım analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Tartışma

Kolorektal kanser hastalarında, günümüzdeki tüm tedavi olanaklarına rağmen halen tek küratif tedavi cerrahidir. Kemoterapi hem adjuvan hem de metastatik hastalıkta sağ kalım avantajı sağlamaktadır. Rektum kanserlerinde neoadjuvan kemoradyoterapi etkili bir tedavi yöntemidir.

Özellikle erkeklerde gözlenen anemi malignite açısından dikkatli olmamızı gerektirir. Çünkü hastalarımızın 23'ü anemi nedeniyle araştırılırken kolorektal kanser tanısı almıştır. Hastalarımızın hiç birinde tarama amaçlı herhangi bir girişim öyküsü yoktur. Bunun anlamı şudur; Türkiye'de kanser tarama bilinci ve uygulaması henüz yerleşmemiştir.

Grubumuzda erkek sayısı kadınlardan daha fazla idi. Erkek/kadın oranı 1.46 olarak hesaplandı; bu literatürden yüksek bir orandır. Amerika istatistiklerinde kadın erkek oranı yaklaşık olarak eşittir (9, 11, 12). Hastalarımızın yaş ortalaması literatüre benzer olarak 58.81 olarak bulundu (9, 11, 12).

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak hastalarımızın %98,9'unda adenokarsinom histolojisi saptandı. Alt gruplardan müsinöz adenokarsinom literatürden (%12) daha az oranda (%8,3) bulundu. Literatüre uygun olarak müsinöz kanserlerin yarısına yakını sağ kolonda idi (6, 11, 13).

Çalışmamızda yer alan erkeklerin 67'i (%62) sigara içerken kadınların yalnızca 9'u (%12,1) sigara içiyordu. Bu, toplumumuzda kadınların sigara içme oranıyla uyumluydu.

Literatürde rektosigmoid yerleşim en sık görülen lokalizasyondur (6, 11, 13). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak en sık lokalizasyon rektum (67 kişi, % 36,8) ve sigmoid (52 kişi, %28,6) idi. Sağ kolon 3. sıklıkta (35 kişi %19,2) tümör görülme yeridir. Sol kolonda 15 (%8,2), transevers kolonda 13 (%7,1) hastada tümör saptandı. Rektosigmoid görülme oranı literatürde %70 civarında iken bizde de %65,4 olarak benzer saptandı.

Literatürde kolorektal kanserlerde başlangıç semptomlarıyla ilgili çalışma çok az bildirilmiştir (14, 15). Bunlardan Majumdar ve ark. yaptığı 194 hastalık bir çalışmada en sık ağrı şikayeti (karın ağrısı, tenezm ve rektal ağrı) (%65), sonra rektal kanama (%58) görülmüş, onu anemi (%57) takip etmiştir. Kilo kaybı (%39), kabızlık (%27), is-

hal (%22), bulantı-kusma (%22), ileus %4 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada hastalarda en sık yapılan test gayitada gizli kan testi olmuş ve %77 hastada pozitif olarak bulunmuştur (14). Bizim çalışmamızda da en sık görülen başlangıç semptomu karın ağrısı (%52,7) olurken, ikinci sırada kanama (%39) ve sonrasında kabızlık (%35,7) yer almıştır. Kilo kaybı (%18,1), ishal (%13,7), ileus (%12,6), anemi (%12,6), bulantı-kusma (%5,5) oranlarında görüldü. Bizim hastaların hiçbirinde gayitada gizli kan testi verisi yoktu. Bu durum tarama testlerinin ülkemizde az kullanıldığının bir göstergesidir.

Bizim çalışmamızda kabızlık ve ileus, Majumdar çalışmasından daha fazla oranda çıkmıştır. Karın ağrısı görüldüğü gibi en sık semptom, kanama ikinci sıklıkta benzer şekilde görüldü. Kilo kaybı oranı bizim çalışmamızda daha düşüktü.

Beklendiği gibi kanama, rektum ve sigmoid kanserlerde daha fazla gözlemlendi. Ağrı, rektum tümörlerinde fazla görülmekle beraber sağ kolon tümörlerinde beklenenden daha yüksek oranda görüldü.

İleus, az sayıda olmasına rağmen çoğu sigmoid ve sol kolon tümörleriyle birlikte gözlenmektedir. Bizim hastalarımızda daha fazla ileus olmasının nedeni muhtemelen hastalarımızın semptomları dikkate almaması ve doktora geç başvurmalarıdır. Konstipasyon, yüksek oranda sol kolon ve sigmoid tümörlerde görüldü. Bu durum anatomik yapı ve fizyolojik özelliklerden kaynaklanmaktadır. Çünkü gayita, sol kolon ve sigmoidde su içeriği absorbe edildiğinden katı kıvamdadır. Bu nedenle obstrüksiyon ihtimali artmaktadır. Fakat sağ kolon ve transvers kolonda gayita kıvamı daha yumuşak olduğundan obstrüksiyon bulguları az görülür.

Tümör belirteçleri onkoloji açısından önemlidir. Çünkü kolorektal kanserlerde tedavi öncesi tümör belirteci yüksek saptanırsa daha sonra takip ve tedavi cevabı değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Bizim hastalarımızın tümör belirteç düzeyleri 72 (%39,5) hastada yüksek saptandı. Hastaların 44 (%24,2)'ünde tümör belirteci ameliyat öncesi bakılmamıştı. Bunların 38 (%20,8)'i evre IV iken 20 (%10,9)'si evre III idi. Bu durum, tümör belirteçlerinin ileri evrelerde daha fazla yükseldiğinin bir göstergesidir. Erken evrelerde sadece 14 hastada tümör belirteci yüksekliği saptandı.

Literatürde hastalar evrelere göre değerlendirildiğinde %20-25 metastatik evre saptanırken, %25 evre II, %38 evre III ve %10-12 evre I-0 saptanır. Bizim çalışmamızda 13 (%8,5) hasta evre I-0 olarak bulundu. Evre II hasta oranı %30,2 (55 kişi) bulundu; bu literatürden biraz fazlaydı. Evre III hasta oranı %32,9 (60 kişi) gözlemlendi; bu literatürle benzerdi. Evre IV hasta sayısı 51(%28) olarak benzer saptandı.

Metastazlar literatürle uyumlu olarak en sık karaciğere

olurken akciğer 2. sırada yer almıştır. Akciğere metastazların 7 tanesi rektum, 3 tanesi sigmoid kolon tümöründen olmuştur. Kolorektal kanserde karaciğer en sık metastaz bölgesidir ve bu metastazın portal sistem yolu doğrudan karaciğere olmasından kaynaklanmaktadır (11).

Hastalarımızın büyük bir kısmı yeni tanı almışlar ve henüz tedavileri devam etmektedir. Uzun sağ kalım oranlarını vermek için yeterli takip süresi yoktur. Fakat yapılan analizde literatürle uyumlu olarak evre ve performans durumu ile istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon mevcuttur ($p < 0,0001$) (6,11).

Hastalarımızın 76'sında PS 0, 82'sinde PS 1 saptandı. Ayrıca 13 hastamız PS 2, 5 hastamız PS 3 idi. PS ile sağ kalım arasında anlamlı ve sağlıklı bir ilişki saptanmadı.

SEER verilerinin incelenmesinde, sağ kalım üzerinde evre bağımsız bir faktör olarak saptandı. SEER değerlendirmesinde hastaların 5 yıllık sağ kalımları incelenmiştir. Evre I hastalar (%93,2), evre IIA hastalar (%84,7), evre IIB hastalar (%72,2), evre IIIa hastalar (83,4), evre IIIB hastalar (%64,1), evre IIIC hastalar (%44,3), evre 4 hastalar ise (%8,1) oranında 5 yıllık sağ kalım göstermişlerdir (4). Bizim çalışmamızda evrelerde hasta sayısı yetersiz olduğundan sub-grup analizi yapılamadı. Vakalarımızın çoğu yeni tanı olduğundan sadece 1 ve 2 yıllık sağ kalım analizi yapılabilirdi. Hastalarımızın sadece 82 (%44,5) tanesinin 2 yıllık takibi yapılabilmiştir. Yüz hastanın takipleri henüz 2 yıla ulaşmadı. Hastalarımızın iki yıllık sağ kalım analizinde evre I olan ve 2 yıldan daha uzun süredir takip edilen hastaların sayısı yalnızca 4 idi (%100'ü yaşıyordu). Evre II olan 30 hastanın 24 (%80) tanesi yaşıyordu. Evre III hastaların ise 29 tanesi iki yıllık sağ kalımı tamamlamıştı ve onların 22 (%75,8) tanesi yaşıyordu. Evre IV hastaların 8'i yaşarken, 11(%) hasta 2 yıl olmadan ölmüşlerdi. Tabii bu çalışmamızın sağ kalım verilerinin 3. veya 5. yıl sonuçlarıyla karşılaştırılması daha uygundur. Yine de evre IV olan hastalarda ve evre III hastalarda görülen sağ kalım azalması evrenin prognoz üzerindeki etkisini göstermektedir.

Toplam sağ kalım analizi istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde evre ile korele çıktı ($p < 0,0001$). Fakat evre II olan hastaların sağ kalım değerleri evre III olan hastalardan daha kötü çıktı. Bu durum literatürle uyumludur (4). Bunun nedeni, evre II olan hastaların tümüne adjuvan tedavi yapılmazken evre III hastaların hepsine adjuvan tedavi verilmesidir. Bu durum, risk faktörlerinin iyi değerlendirilerek adjuvan tedavinin evre II olan bazı hastalarda da düşünülmesi gerektiğini göstermektedir.

Günümüzde rutin olarak kullanılan kolonoskopi ve rektosigmoidoskopi gibi görüntüleme yöntemlerinin daha erken döneme çekilmesi gerekmektedir. Semptom yoksa dahi 50 yaşına gelen kadın ve erkeklere kolonoskopi ya-



pılarak erken tanı konması mümkündür. Medikal onkoloji veya gastroenteroloji bölümleri ile genel cerrahi erken tanı konusunda duyarlıdır. Diğer bölümler, özellikle aile hekimlerinin (yeni sistemde) bu konuda bilinçlendirilmesi gerekir. KETEM bünyesinde başlatılan erken tanıya yönelik tarama testleri tüm Türkiye'ye yaygınlaştırılmalıdır.

Kaynaklar

1. Jeong SY, Park JW. Colorectal cancer. In Tuncer AM. Asian pacific for cancer prevention cancer report. Ankara New hope in health 2010. p.197-8.
2. Tuncer M, Ozgul N.Turkey. In Tuncer AM asian pacific for cancer prevention cancer report. Ankara New hope in health 2010. p. 414-8.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin. 2009; 59: 225-9.
4. Burke HB. Outcome prediction and the future of the TNM staging system. J Natl Cancer Inst. 2004;96: 1408-9.
5. Green RJ, Metlay JP, Propert K, et al. Surveillance for second primary colorectal cancer after adjuvant chemotherapy: An analysis of Intergroup 0089. Ann Intern Med 2002;136:261-9.
6. Libuti SK, Saltz LB, Tepper JE, colon cancer. In Devita VT, Lawrence ST, Rosenberg SA. Cancer principles and practice of oncology 8thed. Philadelphia Lippincott Williams and Wilkins. 2008;p:1233-85.
7. Tan BR. Gastrointestinal cancer colorectal and anal. In Govindan R. The Washington manual of oncology. Second edit. Lippincott Williams and Wilkins. 2008;p:190-204.
8. Jessup JM, McGinnis LS, Steele GD, et al. The National Cancer Data Base. Report on colon cancer. Cancer. 1996;78: 918-26.
9. Benson AB. Epidemiology, disease progression, and economic burden of colorectal cancer. J of manag care pharm 2007;13;(suppl s-c) s5-s18.
10. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, et al. Revised categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. J Clin Oncol. 2010;28 (2):264-71.
11. Jessup JM, McGinnis LS, Steele GD, et al. The National Cancer Data Base. Report on colon cancer. Cancer. 1996;78: 918-26.
12. Jemal A, Siegel R, Xu J, and Ward E, Cancer Statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010; 60: 277-300.
13. Tan BR. Gastrointestinal cancer colorectal and anal. In Govindan R. The Washington manual of oncology. Second edit. Lippincott Williams and Wilkins. 2008: p:190-204.
14. Majumdar SR, Fletcher RH, Evans A. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to lokation. Am j Gastroenterol 1999, 94: 3039-45.
15. Stein W, Farina A, Gaffney K, et al. Characteristics of colon cancer at time of presentation. Fam Pract Res J 1993;13: 355-60.

Sorumlu Yazar: Dr. Doğan Yazılıtaş
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Medikal Onkoloji Kliniği, Ankara - TÜRKİYE
GSM: 0533 240 82 05
E-mail: doganyazilistas@yahoo.com

Yaşlı Kadınlardaki Ürolojik Sorunlar

Urological Problems in Elderly Women

Süheyla AYDOĞMUŞ, Burcu BALAM YAVUZ, Yeter EKMEKÇİ, Dilek GÜREL

S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Geriatri Kliniği, Ankara - TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 04.12.2010

Kabul Tarihi: 22.03.2011

Özet

Giriş: Noktüri, urgency, üriner inkontinans gibi ürolojik sorunlar yaşlı kadınlarda sık görülmekle birlikte çeşitli nedenlerden dolayı özellikle sorgulanmadıkça doktora bildirilmemektedir. Bu çalışmanın amacı bir geriatri polikliniğine başvuran yaşlı kadın hastalardaki ürolojik semptomların sıklığını belirlemektir.

Yöntem ve Gereçler: Geriatri polikliniğine herhangi bir sebeple başvuran 111 kadın hasta incelendi. Hastaların ürolojik semptomları sorgulandı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 76.0±7.3 idi. Kırk dört (%39.6) hastada üriner inkontinans, 38 (%34.2) hastada urgency ve 34 (%30.6) hastada noktüri tespit edildi. Üriner inkontinansı olan hastaların %70.5'u urge inkontinansı ve %77.3 hastada geri döndürülebilir üriner inkontinans sebepleri tespit edildi.

Sonuç: Çeşitli komplikasyonlara ve morbiditeye neden olması, yaşam kalitesini bozması, tespit edildiği durumda tedavi edilebilir olması nedeniyle gözden kaçırmamak için başvuru şikayeti ne olursa olsun geriatrik yaş grubundaki tüm hastalarda ürolojik semptomlar sorgulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Geriatri; yaşlı; üriner inkontinans; noktüri; urgency.

Abstract

Aim: Although urological problems such as nocturia, urgency, and urinary incontinence are frequently seen in elderly women, they are not reported to doctors unless they are especially asked. The aim of this study is to determine the frequencies of urological symptoms in elderly women admitted to a geriatric medicine clinic.

Material and Methods: Total number of 111 elderly women admitted to geriatric medicine outpatient clinic with any reason. Urological symptoms of the patients were examined.

Results: Mean age of the patients were 76.0±7.3. Forty four (39.6%) urinary incontinence, 38 (34.2%) urgency and 34 (30.6%) nocturia were diagnosed. Within patients with urinary incontinence 70.5% were urge incontinence. Reversible causes of incontinence were diagnosed in 77.3% of the patients with urinary incontinence.

Conclusion: Urologic symptoms result in various complications, morbidity and decrease in quality of life, and they can be treated if recognised. Therefore, in order not to underdiagnose they should be evaluated in every geriatric patient admitted with any reason.

Keywords: Geriatric medicine; elderly; urinary incontinence; nocturia; urgency.

Giriş

Yaşlı kadınlarda noktüri, urgency, üriner inkontinans gibi ürolojik sorunlar nadir olmamasına rağmen sıklıkla doktora bildirilmemekte, özellikle sorgulanmazsa gözden kaçabilmektedir. Yaşlılar bu semptomların yaşa bağlı gelişen normal değişiklikler olduğunu düşünmekte ya da utanma, tedavi edilebileceğine inanmama gibi nedenlerle doktora iletmemektedir. Sık olmaları, morbiditeye neden olmaları, tedavi edilebilir olmaları ve tedavi edildiğinde hastanın yaşam kalitesinde anlamlı artışa sebep olmaları nedeniyle yaşlı kadınlar değerlendirilirken başvuru şikayetleri ne olursa olsun üriner inkontinans başta olmak üzere ürolojik semptomlar sorgulanmalıdır (1-3)

Bu çalışmanın amacı bir geriatri polikliniğine başvuran kadın hastalardaki ürolojik semptomların sıklığını ortaya çıkarmaktır.

Yöntem ve Gereçler

Herhangi bir nedenden dolayı geriatri polikliniğine başvuran 111 kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalara interdisipliner geriatri ekibi ile kapsamlı geriatrik değerlendirme uygulandı. Kapsamlı geriatrik değerlendirme kapsamında hastaların ürolojik problemler açısından değerlendirildi. Hastaların noktüri, urgency, üriner inkontinans semptomları sorgulandı. İnkontinans mevcut olan hastalarda gece mi gündüz mü olduğu, sıklığı ve inkontinansın tipi (urge inkontinans, stress inkontinans, taşma tipi inkontinans, miks inkontinans) tespit edildi.

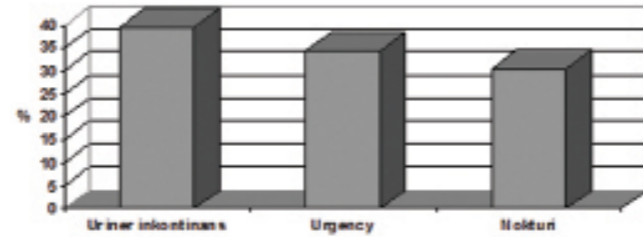
Çalışmanın verileri SPSS 15.0 programına kaydedilip analiz edildi. Kategorik veriler sayı ve yüzde olarak, normal dağılan sayısal veriler ortalama±SD olarak verildi.

Bulgular

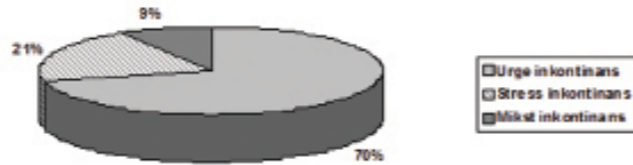
İncelenen 111 hastanın yaş ortalaması 76.0±7.3 idi. Başvuru şikayeti ürolojik semptomlar olan hasta sayısı 5 idi (%4.5). Ürolojik semptomlar incelendiğinde 44 (%39.6) hastada üriner inkontinans, 38 (%34.2) hastada urgency ve 34 (%30.6) hastada noktüri tespit edildi (Şekil 1). Üriner inkontinansı olan hastaların 31'inde (%70.5) urge inkontinans, 9'unda (%20.5) stres inkontinans ve 4 hastada (%9) miks tipte inkontinans tespit edildi (Şekil 2). Üriner inkontinansı olan hastaların 22'sinde (%50) noktüri de mevcuttu ve 13 hastada (%29.5) inkontinans sadece gece oluyordu. Hem gece hem gündüz üriner inkontinansı olan hasta sayısı 12 idi (%27.3). Üriner inkontinansı olan hastaların 20'sinde (%45.5) hergün, 11'inde (%25) haftada 2-3,

5'inde (%11.4) haftada bir ve 8'inde (%18.2) daha nadir inkontinans oluyordu. Üriner inkontinansı olan hastaların 34'ünde (%77.3) geri döndürülebilir üriner inkontinans sebepleri tespit edildi.

Şekil 1. Yaşlı kadınlardaki ürolojik semptomlar.



Şekil 2. Üriner inkontinansı olan hastalarda inkontinans tipleri.



Tartışma

Bu çalışmada herhangi bir şikayetle başvuran 65 yaş ve üzerindeki kadın hastaların sorgulanmasıyla %39.6 üriner inkontinans, %34.2 urgency ve %30.6 noktüri tanısı kondu. Bu hastaların sadece 5'inin (%4.5) başvuru şikayeti üriner sistem ile ilgiliydi. Bu sonuçlar üriner inkontinansın ve diğer üriner sistem semptomlarının yaşlılarda sık görüldüğünü ve özellikle sorgulanmadığı zaman atlanabileceğini göstermektedir.

Üriner inkontinans her yaşta patolojik bir durumdur. Yaşla bağlı gelişen bazı değişiklikler geriatrik yaş grubundaki kadınlarda üriner inkontinansa zemin hazırlamakta, bu nedenle inkontinans bu yaş grubunda gençlere oranla daha sık karşımıza çıkmaktadır. Yaşlılarda mesane kapasitesi, idrar yapmayı geciktirme becerisi ve fonksiyonel üretral basınç azalır. Menopoz sonrası östrojenin azalmasına bağlı olarak vulvovajinal atrofi, atrofik vajinit, atrofik uretrit, periüretral ve pelvik kas kuvvetinde azalma görülür. Gebelik ve doğumlar nedeniyle pelvik kaslarda güçsüzlük, pelvik relaksasyon gibi değişiklikler gelişir. Ayrıca yaşla beraber gelişen antidiüretik hormonun diüretik ritminde bozulma nedeniyle noktüri ve inkontinansa meyil meydana gelir. Bütün bu sebepler yaşlı kadınlarda üriner inkontinans, urgency ve noktüri gibi semptomların sık karşımıza çıkmasına sebep olur. Üriner inkontinansın

sıklığı ile ilgili toplumda yaşayan 60 yaş üzeri kadınlarda %33, erkeklerde %20, hastanede yatan yaşlılarda %40, bakımevlerinde %70-80 gibi rakamlar bildirilmiştir. Bununla birlikte üriner inkontinansın yaşlılığın fizyolojik bir sonucu olmadığını, tedavi edilebilir patolojik bir durum olduğunu ve önemli geriatrik sendromlardan biri olduğunu akıldan çıkarmamak gerekir (1, 2, 4-7). Bizim çalışmamızda da bulunan sıklıklar literatür verileriyle uyumlu bulunmuştur.

Üriner inkontinans çeşitli komplikasyonlara ve morbiditeye neden olması sebebiyle önemli geriatrik sendromlar arasındadır. Cilt problemleri, döküntüler, bası yarası, üriner infeksiyon riskinde artış, düşme riskinde artış, psikolojik sorunlar, utanma, sosyal izolasyon, yaşam kalitesinde düşüş ve bakımevine yerleştirme oranlarında artış üriner inkontinansın komplikasyonlarından (1, 2, 5, 8). Karşılaşılan her yaşlı kadının bu açıdan sorgulanıp inkontinansın tespit edilmesi sayesinde bu komplikasyonların önlenmesi, geri döndürülebilir inkontinans nedenlerinin tespit edilip tedavi edilmesi, kalıcı inkontinans ise tipini ayırt edip tedavi edilmesi ile yaşlıların yaşam kalitesinin artırılması mümkün olmaktadır.

Sonuç

Ürolojik sorunlar yaşlı kadınlarda sık görülmele birlikte çeşitli nedenlerden dolayı çoğunlukla doktora bildirilmemektedir. Morbiditeye neden olması, yaşam kalitesini bozması, tespit edildiği takdirde tedavi edilebilir olması nedeniyle gözden kaçırmamak için başvuru şikayeti ne olursa olsun geriatrik yaş grubundaki tüm hastalarda sorgulanmalıdır.

Kaynaklar

- 1- Yavuz BB, Cankurtaran M. Yaşlıda üriner inkontinans. Psikolojik, Sosyal ve Bedensel Açısından Yaşlılık, Editörler: K. Eranlı, M. Kalkan, Pegem Akademi Yay. Eğt. Dan. Hizm. Tic. Ltd. Şti, Ankara, Bölüm 6, sayfa 142-146, 2008.
- 2- Johnson TM II, Ouslander JG. Incontinence. Eds: Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, Studenski S, High KP, Asthana S. Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology. 6th ed. USA, McGraw HillCo., 2009, 717-30.
- 3- Ülger Z, Halil M. Üriner ve fekal inkontinans. Ed: Arıoğlu S. Geriatri ve Gerontoloji, Ankara, MN Medikal & Nobel, 2006, 307-15
- 4- Espino DV, Palmer RF, Miles TP, Mouton CP, Lichtenstein MJ, Markides KP. Prevalence and severity of urinary incontinence in elderly Mexican-American women. J Am Geriatr Soc. 2003;51:1580-6.
- 5- Jackson RA, Vittinghoff E, Kanaya AM, ve ark. Health, aging, and

body composition study. Obstet Gynecol 2004;104:301-7.

6- Maggi S, Minicuci N, Langlois J, ve ark. Prevalence rate of urinary incontinence in community-dwelling elderly individuals: the Veneto study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001;56:M14-18.

7- Johnson TM 2nd, Burgio KL, Redden DT, Wright KC, Goode PS. Effects of behavioral therapy on nocturia in older incontinent women. J Am Geriatr Soc 2005;53:846-50.

8- Goldman L, Ausiello D. Cecil Textbook of Medicine 22nd ed. Elsevier Inc, 2004:111-3.

Sorumlu Yazar: Dr. Süheyla AYDOĞMUŞ
S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Geriatri
Kliniği, Ankara - TÜRKİYE
Gsm: 0 505 254 38 36
E-mail: suheylaaydogmus@mynet.com

Menisküs Lezyonlarında Manyetik Rezonans Görüntülemenin Etkinliği

The Efficiency Of Magnetic Resonans Imaging In Meniscal Lesions

Sualp TURAN¹, Özgür ŞAHİN², Cem GÖKÇE³¹S.B. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara - TÜRKİYE²Çankaya Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Departmanı, Ankara - TÜRKİYE³Bayındır Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Departmanı, Ankara - TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 29.09.2010

Kabul Tarihi: 22.03.2011

Özet

Giriş: Menisküs lezyonlarının tanısında doğruluk, duyarlılık ve özgüllük açısından aynı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) merkezinde yapılan ve aynı radyoloji uzmanı tarafından değerlendirilen MRG sonuçları ile farklı merkezlerde yapılan ve farklı radyoloji uzmanları tarafından değerlendirilen MRG sonuçları arasında fark olup olmadığını araştırmaktır

Yöntem ve Gereçler: 2000-2006 yılları arasında diz artroskopisi yapılarak tedavi edilen hastalar arasından aynı MRG merkezinde çekilen ve aynı radyoloji uzmanı tarafından raporlanan 46 hastanın (grup 1) sonuçları ile 11 farklı merkezde ve 14 farklı radyoloji uzmanı tarafından raporlanmış 213 hastanın 218 dizinin (grup 2) sonuçları karşılaştırıldı.

Bulgular: MRG'nin doğruluk, duyarlılık ve özgüllüğü grup 1de sırasıyla medial menisküs için %88.5, %91.3 ve %84.6. Lateral menisküs için %87.1, %70.3 ve %97 olarak saptanmıştır. Grup 2 de medial menisküs için % 95.6, %96.8 ve %93.3, Lateral menisküs için % 97.8, %87.5 ve %100, olarak saptanmıştır.

Sonuç: Menisküs lezyonlarının tanısında tek merkezde çekilen ve aynı radyoloji uzmanı tarafından yorumlanan MRG lerin doğru tanı oranı daha yüksektir. Menisküs lezyonundan şüphe eden ancak artroskopi ameliyatını yapmayacak doktorların hastalarını MRG nin çekileceği ve ameliyatın yapılacağı merkeze göndermeleri önerilir.

Anahtar Kelimeler: Menisküs tibial; manyetik rezonans görüntüleme; artroskopi.

Abstract

Aim: The purpose of this study is to evaluate for the diagnosis of meniscus lesions whether the accuracy, sensitivity and specificity of magnetic resonance imagings (MRI) performed in a certain medical center and evaluated by the same radiologist differs from the MRI 's performed in several medical centers and evaluated by different radiologists

Material and Methods: Among patients who were treated by knee arthroscopy in between years 2000-2006, the results of 46 patients (46 knees) whose MRI 's were performed in a certain MRI center and reported by the same radiologist (group 1) were compared with the results of 213 patients (218 knees) whose MRI's were performed in 11 different centers and reported by 14 different radiologists (group 2)

Results: In group 1 the accuracy, sensitivity and specifisity of MRI for medial meniscus were 88.5%, 91.3% and 84.6 % and for lateral meniscus 87.1%, 70.3% and 97% in order
In group 2 for medial meniscus the results were 95.6%, 96.8% and 93.3%, for lateral meniscus 97.8% , 87.5% and 100% in order

Conclusion: Conclusion For meniscal lesions the accuracy of MRI's performed in single MRI center and reported by the same radiologist is higher. Orthopaedic surgeons who suspects a meniscal lesion but will not operate the patient should send the patients to a medical center in which the patient will have an MRI and arthroscopic knee surgery.

Keywords: Menisci tibial; magnetic resonance imaging; arthroscopy.

Giriş

Menisküs patolojilerinin tanısında MRG uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. MRG 'nin menisküs patolojilerini saptama konusunda doğruluğu pek çok çalışmada değerlendirilmiş ve lateral menisküs için % 86-92, medial menisküs için % %89-95 arasında farklı oranlar saptanmıştır.(1)Tandoğan (2) çalışmasında doğruluk oranını medial menisküs için %76.3, lateral menisküs için % 81.3 olarak saptamıştır Artroskopi bulguları ile MRG bulgularının farklılığının sebepleri konusunda çalışmalar yapılmıştır.Menisküslerin anatomik özellikleri, MRG cihazlarının menisküs lezyonlarını saptamadaki hassasiyeti, diz içinde başka patolojilerinde bulunması gibi pek çok husus araştırılmıştır (1 -3- 4 -5).

Kliniğimize pekçok farklı merkezde (özel merkez, devlet veya üniversite hastanesi radyoloji merkezleri) diz MRG tetkiki yapılmış, ön tanısı konmuş hastalar cerrahi girişim için gelmektedir. Günlük pratikte farklı merkezlerden gelen MRG'ler ile hastaları değerlendirmek ve tedavilerine karar vermek durumundayız. Bu çalışmanın amacı yurdumuz koşullarında menisküs lezyonlarının tanısında MRG'nin aynı merkezde çekilip aynı radyoloji uzmanı tarafından raporlanmasının farklı merkezlerde çekilen ve raporlanana göre bir avantajı olup olmadığını saptanmasıdır.

Yöntem ve Gereçler

Diz şikayetleri nedeniyle MRG çekilen ve daha sonra diz artroskopisi uygulanan hastalardan MRG ile artroskopi tarihi arasında iki aydan kısa süre olan ve MRG çekilmesinden sonra artroskopi ameliyatı yapılınca kadar geçen sürede ek diz travması geçirmemiş hastalar çalışma kapsamına alındı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara bilgilendirilmiş onam formu imzalatılmıştır. Hastalar MRG nin çekildiği ve raporlandığı merkezlere göre 2 gruba ayrıldı. Tek merkezde MRG çekilen ve aynı radyoloji uzmanı tarafından raporlanan 46 hasta (46 diz) 1. grubu, farklı merkezlerde MRG çekilen ve farklı radyoloji uzmanları tarafından raporlanan 213 hasta (218 diz) 2. grubu oluşturdu

1.gruptaki 46 hastanın 28'i erkek, 18'i kadındır. Yaş ortalaması 44 yıl (17-65) Tüm MRG ler bir radyoloji uzmanı

tarafından ameliyat öncesi değerlendirilmiş ve raporlanmıştır.

2.grupta 213 hastanın 218 dizi çalışmaya dahil edildi. Olguların 125 'i erkek, 88 'i kadındı. Hastaların ortalama yaşı 37.3 yıl (14-78) idi. Bu gruptaki hastalar 11 farklı merkezde ve 14 farklı radyoloji uzmanı tarafından raporlanmıştır .

Bu çalışmada raporlanmış olan MRG ler başka bir radyoloji uzmanı tarafından tekrar değerlendirilmedi.Radyoloji uzmanının görüşü dikkate alındı. MRG de saptanan menisküs lezyonları Crues (3-4) kriterlerine göre sınıflandırıldı. Buna göre Evre 1 lezyon ; eklem yüzeyiyle ilişkisiz global sinyal artışı, evre II lezyon ; eklem yüzeyine kadar ulaşmayan lineer sinyal artışı, evre IIIA lezyon ; lineer sinyal artışı bir eklem yüzeyi ile ilişkili ve evre IIIB lezyon; tüm menisküsü kaplayan düzensiz sinyal artışı şeklindedir (3-4-5).

Her hastada MRG raporlarında belirtilen patolojiler ve artroskopi bulguları karşılaştırıldı ve elde edilen sonuçlar 4 kategoriden birine sokuldu.

Bunlar; gerçek (+) sonuç: MRG de saptanan menisküs yırtığının artroskopide doğrulanması , gerçek (-) sonuç: MRGde sağlam olarak saptanan menisküsün artroskopide doğrulanması, yalancı (+) sonuç: MRGde yırtık olarak raporlanan menisküsün artroskopide sağlam olarak saptanması, yalancı (-) sonuç: MRGde sağlam olarak değerlendirilen menisküsün artroskopide yırtık olarak saptanmasıdır (6).

MRG'nin menisküs lezyonlarının tanısındaki duyarlılığı (yırtıkları saptayabilmesi), özgüllüğü (menisküs lezyonu açısından pozitif olan MRG bulgusunun gerçek olma şansı), doğruluğu (doğru tahmin edilen menisküs yırtıklarının oranı) aşağıdaki formüllerle hesaplanmıştır (6).

Duyarlılık= Gerçek (+) sonuçlar / gerçek (+) ve yalancı (-) sonuçlar X100

Özgüllük= Gerçek (-) sonuçlar / Gerçek (-) ve yalancı (+) sonuçlar X100

Doğruluk= Gerçek (+) ve gerçek (-) sonuçlar / tüm vakalar X100

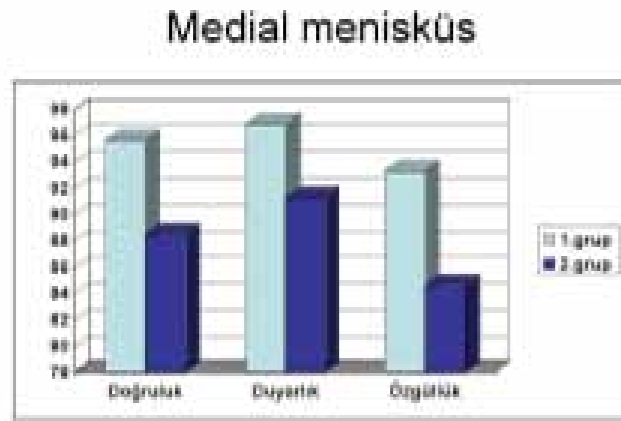
Bulgular

1. grupta; medialde ; 31 yırtık menisküsün 30'u, 15 sağlam menisküsün 14'ü ve Lateralde 8 yırtık menisküsün 7'si, 38 sağlam menisküsün 38'i, MRG ile doğru olarak saptandı.

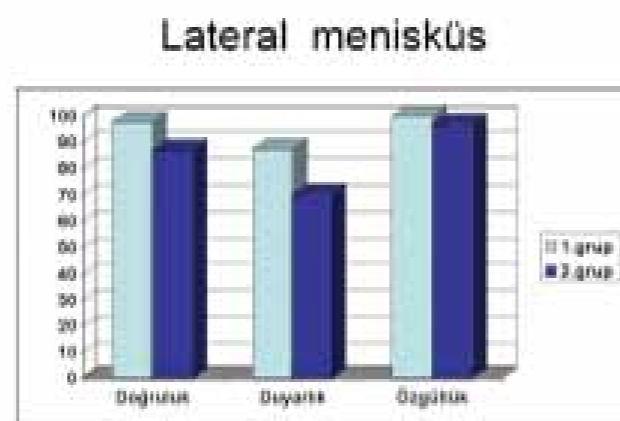
2. grupta; medialde 127 yırtık menisküsün 116'sı , 91 sağlam menisküsün 77'si ve . lateralde 81 yırtık menisküsün

57 si, 137 sağlam menisküsün 133'ü MRG ile doğru olarak saptanmıştır. Gerçek (+ ve -) sonuçlar ve yalancı (+ ve -) sonuçlar tablo 1 de, Menisküs lezyonlarında doğruluk ,duyarlılık ve özgüllük yüzdeleri Tablo 2 de özetlenmiştir. Birinci grupta medial menisküs için doğruluk , duyarlılık ve özgüllük oranlarının 2. gruptan daha yüksek olduğu saptanmıştır (Grafik 1 ve 2).

Grafik 1: Grupların medial menisküste karşılaştırmalı doğruluk, duyarlılık ve özgüllük sonuçları



Grafik 2: Grupların lateral menisküste karşılaştırmalı doğruluk, duyarlılık ve özgüllük sonuçları



Tablo 1 : Gerçek (+ ve -) sonuçlar ve yalancı (+ ve -) sonuçlar.

	1.grup	1.grup	2. grup	2.grup
	Medial men.	Lateral men.	Medial men.	Lateral men
Gerçek (+) sonuç:	MRG'de yırtık olarak raporlanan 30 dizde medial menisküs artroskopide yırtık olarak değerlendirildi	MRG'de yırtık olarak raporlanan 7 dizde menisküs artroskopide yırtık olarak değerlendirildi.	MRG'de yırtık olarak raporlanan 116 dizde lateral menisküs artroskopide yırtık olarak değerlendirildi	MRG de yırtık olarak raporlanan 57 lateral menisküs artroskopide yırtık olarak saptandı,
Gerçek (-) sonuç	MRG'de sağlam rapor edilen 14 dizde artroskopide menisküsler sağlam olarak değerlendirildi.	MRG'de sağlam rapor edilen 38 dizde artroskopide menisküsler sağlam olarak değerlendirildi	MRG'de sağlam rapor edilen 77 dizde artroskopide menisküsler sağlam olarak değerlendirildi.	MRG de sağlam olarak raporlanan 133 lateral menisküs artroskopide sağlam olarak saptandı
Yalancı (+) sonuç:	MRG de yırtık olarak raporlanan 1 menisküs artroskopide sağlam olarak saptandı	MRG de yırtık olarak raporlanan artroskopide sağlam olarak saptanan menisküs yoktur	MRG de yırtık olarak raporlanan 14 menisküs artroskopide sağlam olarak saptandı	MRG de yırtık olarak raporlanan 4 lateral menisküs artroskopide sağlam olarak saptandı
Yalancı (-) sonuç :	MRG de sağlam olarak raporlanan 1 menisküs artroskopisi sırasında yırtık olarak saptandı	MRG de sağlam olarak raporlanan 1 menisküs artroskopisi sırasında yırtık olarak saptandı	MRG de sağlam olarak raporlanan 11 menisküs artroskopisi sırasında yırtık olarak saptandı	MRG de sağlam olarak raporlanan 24 lateral menisküs artroskopide yırtık olarak saptandı

Tablo 2 : Grupların doğruluk, duyarlılık ve özgüllük sonuçları.

	1.grup	2.grup	1.grup	2.grup
	Medial menisküs	Medial menisküs	Lateral menisküs	Lateral menisküs
DOĞRULUK (%)	95,6	88.5	97.8	87.1
DUYARLILIK (%)	96.8	91.3	87.5	70.3
ÖZGÜLLÜK (%)	93.3	84.6	100	97.0

Tartışma

Diz eklemi, gerek sporcularda sportif faaliyetlerde, gerek sedanter kişilerde günlük aktiviteler sırasında en çok travmaya maruz kalan eklemdir. Bu travmalar neticesinde en sık ortaya çıkan patolojiler medial ve lateral menisküs lezyonlarıdır (7).

Diz travmalı bir hastada klinik muayene testlerinin doğruluk oranı yüksek değildir. Evans (8); McMurray testinin doğruluğunu araştırmışlar ve menisküs yırtığının teşhisinde McMurray testinin devam eden ama sınırlı yararı, katkısı olduğunu belirtmişler. Ayrıca klinik muayene özellikle genç yaş grubundaki diz patolojilerinde travma sonrası teşhiste başarılı iken, ileri yaş grubunda diz ekleminde dejeneratif olayların da eklenmesiyle teşhis konulacak lezyon sayısı arttıkça muayenede başarı şansı düşmektedir.

Günümüzde artroskopi menisküs lezyonlarının tanı ve tedavisinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak artroskopi tümüyle masum bir yöntem değildir. İnvaziv bir yöntem olması, hastanın anesteziye maruz kalması ve deneyimsiz ellerde iatrojenik yaralanmalara sebebiyet verilmesi gibi dezavantajları vardır (9-10).

MRG diz eklemine ilgilendiren sorunlarda yaygın olarak kullanılır Bu yöntemin avantajları; non-invaziv olması, çok planlı kesitler alınması, akut olgularda kullanılabilmesi, kemik ve yumuşak dokular hakkında bilgi vermesidir (11).

MRG sonrası diz artroskopisi uygulanan hastalarda her zaman MRG bulguları ile artroskopi bulgularının uyumlu olmadığı pek çok araştırmacı tarafından saptanmıştır Uyumsuzluğun menisküslerin yapısal özellikleri, MRG cihazının özellikleri ve değerlendiren radyoloji uzmanının deneyimi gibi pek çok sebebi olduğu öne sürülmüştür. Kornik (12) asemptomatik genç kişilerde MRG'de %25'e varan anormal sinyal değişiklikleri saptamışlar. Boden (13) asemptomatik kontrol grubunda %13-36 arası değişen oranlarda Grade III sinyal değişiklikleri bulmuşlardır.

Yurdumuzdan Sarpel ve ark (6) 180 hastanın 185 dizinde

0.5 tesla gücündeki MRG ile yaptıkları değerlendirme sonucunda doğruluk oranını medial menisküs için %80, lateral menisküs için % 90.8, olarak saptamıştır. Bizim tek merkezli ve 1.5 tesla gücünde MRG cihazı ile yapılan çalışmamızda doğruluk oranı medial menisküs için % 95.6, Lateral menisküs için % 97.8 olarak saptanmıştır. Doğruluk oranının bizim çalışmamızda yüksek olması MRG cihazının gücünün fazla olmasına bağlı olabilir.

Türkçe literatürde saptayabildiğimiz çok merkezli tek çalışma Tomak ve ark. aittir. Tomak (14) 100 hastanın dizlerinin MRG ve artroskopi sonuçlarını karşılaştırmıştır. Bu hastaların %47 si başka bir merkezde MRG çekildikten sonra gelmiştir 53 hastanın ise MRG leri çalışmanın yapıldığı hastanede çekilmiştir. Sonuçta doğruluk oranı medial menisküs için % 69, lateral menisküs için %85 olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda çok merkezde MRG çekilen hastalarda doğruluk oranı medial menisküs için %88.5 , lateral menisküs için %88.6 olarak saptanmıştır. tek merkezde MRG çekilen hastalarda ise medial menisküs için % 95.6, Lateral menisküs için % 97.8 olarak saptanmıştır. Tek merkezde MRG çekimlerinde doğruluk oranı çok merkezli çekimlerden daha yüksektir.

Literatürde MRG yanlış (+) sonuçlar daha çok medial menisküs arka boynuzunda görülmektedir. (14-15) Bizim çalışmamızda da 2. grupta medialde 127 yırtık menisküsün 116'sı , 91 sağlam menisküsün 77'si MRG ile doğru tanı konulabilmiştir. En fazla hatalı sonuç medial menisküsün değerlendirilmesinde saptanmıştır. (Şekil 1 A ve B)



Şekil 1- Medial menisküs yırtığı MRG (A) ve artroskopik (B) görüntüsü



Kaynaklar

1. Math K, Schneider R, Pavlov H, et al Imaging of the knee In: Eds, Insall J, Scott N . Surgery Of The Knee Churchill Livingstone, Philadelphia, Pennsylvania, 2001: 95-160.
2. Tandoğan R Menisküs lezyonları In Ed Tandoğan R, Alpaslan M. Diz Cerrahisi, Fersa Matbaacılık, Ankara ,1999:59-68.
3. Crues J.V, Stoller D.W: The menisci. In: Mink J.H,Reicher M.A,Crues J.V,Deutsch A.L.Magnetic Resonance Imaging of the knee.2nd edition New York: Raven Press, 1996:91-140.
4. Crues JV III, Mink J, Levy TL, et al Meniscal tears of the knee: Accuracy of MR imaging. Radiology 1987;164: 731-35.
5. Ağıldere M. Dizin manyetik rezonans görüntülemesi In EdTandoğan R, Alpaslan M. Diz Cerrahisi,Fersa Matbaacılık, Ankara ,1999:59-68.
6. Sarpel Y., Toğrul E., Eskandari M, et al .: Mensiküs ve ön çapraz bağ yırtıklarının tanısında manyetik rezonans görüntüleme bulguları ile artroskopinin karşılaştırılması.Acta Orthop. Travm.Turcica 1997.;31:237-9.
7. Muellner T, Weinstabl R, Schabus R, Vescei V, Kainberger F : The diagnosis of meniscal tears in athletes: A comparison of clinical and magnetic resonance imaging investigations. Am J Sports Med 1997 ; 25: 7-12.
8. Evans PJ, Bell GD, Frank CY.: Prospective evaluation of the McMurray test. The American Journal of Sports Medicine 1993; 21: 604-8.
9. Lotysch M., Mink J., Crues J.V, et al.: Magnetic resonance imaging in the detection of meniscal injuries. Magn. Reson. İmaging 1986; 4: 94-8.
10. Mink J.H, Deutsch A.L: Magnetic Resonance İmaging of the knee, Clin.Orthop.1989; 244: 29-35.
11. Boeree R.N, Watkinson F.A., Ackroyd E.C: Magnetic resonance imaging of meniscal and cruciate injuries of the knee. J. Bone and Joint Surg. 1991; 73-B . 452-7.
12. Kornick J, Trefelner E, McCarthy S, et al Meniscal Abnormalities in the Asymptomatic Population at MR İmaging Radiology .1990; 177: 463-5.
13. Boden S.D, Davis D.O, Dina T.S et al A prospective and blinded investigation of magnetis resonance imaging of the knee. Abnormal findings in asymptomatic subjects.Clin.Orthop 1992; 282: 177-85.
14. Tomak Y, Gülman B, Doru M, Diz içi patolojilerin tanısında artroskopi ve manyetik rezonans görüntüleme sonuçlarının karşılaştırılması Ondokuz Mayıs Ün. Tıp Derg. 2001; 18: 6-11.
15. Dixon A.K. Magnetic resonance imaging of meniscal tears of the knee J Bone Joint Surg.78-B: 1996: 174-5.

Sorumlu Yazar: Op.Dr. Sualp TURAN
S.B. Ankara Numune Hastanesi 1. Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara - TÜRKİYE
Tel: 508 50 18
E mail: sualptu@yahoo.com

Kronik Böbrek Yetmezliğinde Oral Kalsitriol Tedavisinin İnsülin Direnci Üzerine Etkisi

The Affect Of Oral Calcitriol Treatment On Insulin Resistance In Chronic Renal Failure

Osman YOKUŞ¹, Murat ALBAYRAK², Alaattin YILDIZ³

¹Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul - TÜRKİYE

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

³İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul - TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 27.01.2011

Kabul Tarihi: 22.03.2011

Özet

Çalışmamızda daha önce D vitamini tedavisi görmemiş üremik prediyaliz ve hemodiyaliz hastalarında, bir aylık D vitamini tedavisinin periferik insülin direnci üzerine olan etkisi değerlendirildi. Bu çalışmada prediyaliz dönemdeki beş üremik hasta ile hemodiyalize girmekte olan 15 hasta olmak üzere toplam 20 hasta incelendi. Hastalardan çalışma öncesi kanda bazal serum kalsiyum, fosfor, glukoz, parathormon, insülin, C-peptid, kalsitonin bakılıp oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulandı ve glukoz, insülin, C-peptid değerlerine test esnasında bakıldı. Dört haftalık D vitamini tedavisi sonrası testler tekrarlandı.

Endojen insülin hassasiyeti göstergesi olan glukoz/insülin oranı D vitamini tedavisi sonrası tedavi öncesine göre prediyaliz hastalarında anlamlı olarak artarken, hemodiyaliz hastalarında anlamlı artış saptanmadı. İnsülin direncinin bir göstergesi olan HOMA testinde (insülin direnç testi), prediyaliz grubunda D vitamini sonrasında anlamlı azalma saptandı (p=0.043). Hemodiyaliz grubunda ise D vitamini tedavisi sonrasında HOMA değerlerinde azalma saptanmasına karşın istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (p=0.23).

HOMA, 30. dakika glukoz düzeyi ve AUC glukoz parametreleri hem D vitamini tedavisi öncesi hem de tedavi sonrası hemodiyaliz hastalarında prediyaliz hastalarından anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Çalışmamızda D vitamini tedavisi ile her iki grupta endojen insülin hassasiyetinin arttığı gözlenmiştir. Bu bulgu prediyaliz grubunda daha belirgin olarak saptanmıştır. Bu sonucun muhtemelen hemodiyalizin karbonhidrat metabolizması üzerindeki iyileştirici etkisinin, D vitamininin etkisini maskeleymesi ile ilgili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda üremide gözlenen insülin direnci üzerine hem hemodiyalizin, hem de D vitamini tedavisinin olumlu etkileri mevcuttur. Hemodiyalizin tek başına D vitamini tedavisinden daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kronik böbrek yetmezliği; kalsitriol; insülin direnci.

Abstract

We investigated the affect of monthly vitamin D treatment on insulin resistance in vitamin D therapy naive uremic patients undergoing hemodialysis or not.

We included 20 chronic renal disease patients in the study (15 out of 20 were undergoing hemodialysis, 5 were not). Serum calcium, phosphor, glucose, parathormone, insuline, C-peptide, calcitonin were checked and oral glucose tolerance test was performed before and after the monthly vitamin D treatment.

After vitamin D therapy, there were an increasing in Glucose/ insuline level in patients not undergoing hemodialysis, in contrast no differences in patients with hemodialysis. HOMA score was also decreased according to the vitamin D therapy in patients not undergoing hemodialysis (p=0.043). The decline in HOMA score in patients with hemodialysis did not reach to statistically significancy (p=0.23).

HOMA score, glucose level at 30th minutes and AUC glucose parameters were lower in patients with hemodialysis than not undergoing hemodialysis in both pre- and after treatment intervals. Endogenous insulin sensitivity increased in both groups of patients after vitamin D treatment even the declining was more prominent in patients not undergoing hemodialysis. The affect of vitamin D therapy was probable masked by the positive influence of hemodialysis on carbohydrates methabolism.

Our results showed that both vitamin D therapy and hemodialysis have positive affects on insuline resistance. However, this positive influence was greater via vitamin D therapy than hemodialysis.

Keywords: Chronic renal failure; Calcitriol Insulin Resistance.

Giriş

Kronik böbrek yetmezliğinde (KBY), insülin sekresyon bozukluğu ve glukoz intoleransı uzun zamandan beri bilinmektedir. Karbonhidrat metabolizmasındaki bu bozukluğun sorumlusu olarak, üremide plazmadaki bazı toksik maddelerin artışı sorumlu tutulmaktadır. Bu toksik maddeler hücrese düzeyde glukoz ve insülin metabolizması ile ilgili enzimlerin işlevini engellemektedir. Böylece glukozun periferde kullanımını ve pankreatik insülin sekresyonunu bozmakta, glukoz intoleransı ve periferik insülin direncinin gelişmesine yol açmaktadır.

Pankreasın beta hücrelerinde kalsitriol için spesifik reseptörler olduğu gösterilmiştir (1,2). D vitamini eksikliği olan insan ve hayvanlarda insülin sekresyonu düşmektedir (3-5). D vitamininin yerine konması ile bu fonksiyonların düzeldiği, fakat tek başına kalsiyumun verilmesi ile düzelmenin olmadığı gözlenmiştir (4-6). Bu bulgular D vitamininin insülin sekresyonu üzerine direkt etkili olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda prediyaliz döneminde hastalarda ve hemodiyaliz hastalarında oral D vitamini tedavisinin, insülin sekresyonu ve glukoz intoleransı üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem ve Gereçler

Bu çalışmada; İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Nefroloji bölümünde takip edilmekte olan, orta ve ileri dönem KBY'li 20 hasta çalışmaya alındı. Daha önce en az 3 hafta D vitamini veya benzeri bir ilaç almamış, vücut kitle indeksi (VKI) değerleri normalin üst sınırını aşmamış, kreatinin klirensi 20ml/dk veya daha düşük olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalarımızın bir kısmına aktif D vitamini KDOQI kılavuz önerisiyle uyumlu şekilde (evre 4 KBY'li hastalarda PTH>100 ve diyaliz hastalarında ise >300 olan hastalar) başlanırken, diğer hastalara ise bu güncel kılavuzla tam uyumlu olmadan klinik ve laboratuvar veriler ışığında tedavi verilmiştir. Kalsiyum ve fosfor çarpımı 70'in altında olan ve D vitamini tedavisine kontrendikasyon oluşturan

bir durumu olan hastalar, hastanın veya birinci dereceden bir yakınının diabetes mellitus olması, diabete eğilim oluşturan herhangi bir hastalık (hipertiroidi, feokromasitoma, akromegali gibi) veya ilaç (steroid, beta-bloker, tiazid grubu diüretikler gibi) kullanım öyküsü olanlar çalışmaya alınmadı.

Hastalar çalışmanın amacı ve niteliği hakkında bilgilendirilip, sözlü ve yazılı onayları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildiler. Çalışmaya alınan 20 hastanın 9'u erkek, 11'i bayan hasta olup, ortalama yaş 42+14(18-61 yaş) idi. Hastalardan 15'i hemodiyalize girmekte olup hemodiyaliz süresi 13,2+8 (4-34) haftaydı ve hepsi haftada 3 kez hemodiyalize girmekteydi. Primer böbrek hastalıkları incelendiğinde, n=6 kronik glomerülo nefrit (KGN), n=5 kronik piyelonefrit ve ürolitiazis, n=4 amiloidoz, n=2 polikistik böbrek hastalığı saptandı.

Çalışmaya alınan hastaların hepsine daha önce hiperfosfate mi veya hipokalsemiye yönelik tedavi başlanmıştı. Serum fosfor düzeyleri 6 mg/dl altına düşürüldükten sonra kalsitriol tedavisi verildi. Bir ay süreyle hastalara fosfat bağlayıcı tedavi olarak CaCO₃ (kalsiyum karbonat) veya kalsiyum asetat oral olarak verildi. Hastaların sabah açlık kan şekeri ve insülin düzeyleri ile insülin direncinin bir göstergesi olan HOMA aşağıdaki formüle göre kompüterize program kullanılarak hesaplandı (7).

R:A/(22,5x (2,71828^{-ln B}))

A: Insulin, **B:** Glukoz **R:** İnsülin Direnci

On saatlik açlık sonrası tüm hastalardan, sabah saat 09'da insülin, C-peptid, glukoz, parathormon (PTH) ve kalsitonin için bazal kan örneği alınıp, 75 gr glukoz çözeltisi 300 ml sıvı ile içirildi. 30, 60, 90 ve 120'ci dakikalarda kan örnekleri alınarak insülin, C-peptid ve glukoz değerlerine tekrar bakıldı. Dört hafta süreyle hastalara 0.5 mcg/gün kalsitriol verilip, aynı kan tetkikleri 4 hafta bitiminde tekrarlandı. Oral glukoz tolerans testi (OGTT), Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine göre yapıldı.

Plazma glukoz konsantrasyonları, glukoz oksidaz metodu ile tayin edildi. İnsülin düzeyleri DSL-1600 ticari kiti, C-peptid düzeyleri DSL-7000 ticari kiti kullanılarak "Radioimmunoassay" yöntemi ile tayin edildi. Serum intakt PTH değerleri Allegroimmunoradiometrik çalışma ile ölçüldü. Glisemi için 65-120 mg/dl, İnsülin için 1-25 mU/ml, C-peptid için 0.8-4ng/ml, PTH için 9-55 pg/ml, kalsiyum (Ca) için 8.5-10.5 mg/dl, fosfor (P) için 2.7-4.5mg/dl normal olarak kabul edildi. OGTT esnasında elde edilen glukoz, insülin, C-peptid için eğrilerin altında kalan alanlar hesaplandı.

Glukoz değerlerini mg/dl'den mmol/l'ye çevirmek için 0.05551, C-peptid değerlerini ng/ml'den pmol/l'ye çevirmek için 331, insülin değerlerini mU/l'den pmol/l'ye çevirmek için 7.175 ile çarpıldı. Bazal açlık kan örneklerinde endojen insüline karşı hassasiyetin belirlenmesinde glukoz (mmol/l)/insülin (pmol/l) oranı kullanıldı.

İstatistiksel Analizler; İstatistik analizler SPSS for win.5.0 paket program kullanılarak yapıldı. Değişkenler ortalama ± standart sapma olarak verildi. Bağımsız gruplar arası karşılaştırmada eşlenmemiş t-testi, tedavi öncesi ve sonrası analizlerde eşlenmiş t-testi kullanıldı. Dağılımın uygun olmadığı durumlarda nonparametrik test kullanıldı. P<0,05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastaların bazal glukoz düzeyleri hemodiyaliz ve prediyaliz grubunda benzerdi. OGTT ile insülin direncini değerlendirmede öncelikli olan 30. dakikadaki serum glukoz düzeyleri incelendiğinde, D vitamini tedavisi öncesi hemodiyaliz grubunda prediyaliz grubundakine göre anlamlı olarak düşük bulundu. (124 + 20 mg/dl'e karşı 151 + 35 mg/dl, p=0.047). D vitamini tedavisi sonrasında 30. dakikadaki serum glukoz düzeyi her iki çalışma grubunda benzer bulundu. 30. dakikadaki serum insülin düzeyleri açısından ise her iki çalışma grubu arasında hem D vitamini tedavi öncesi hem de tedavi sonrasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 1, 2).

Oral glukoz tolerans testi sırasında elde edilen tüm glisemi değerlerinin entegre bir göstergesi olarak glukoz alanı kullanıldı. D vitamini tedavisi öncesi prediyaliz grubunda glukoz alanı 17835 + 3251 mg/dl/dk iken, hemodiyaliz grubunda 14255 + 1990 mg/dl/dk olarak bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p= 0.008). Tedavi sonrası ise iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Prediyaliz grubunda D vitamini sonrası glukoz alanında düşme gözlemlendi (17835 + 3251 mg/dl/dk'ya karşı 15827 + 1092mg/dl/dk, p=0.168). Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hemodiyaliz grubunda ise anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 1: Prediyaliz hastalarının tedavi öncesi ve sonrası OGTT sonuçları

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	
Glukoz 0.dk	110.1+45.1	82.78+4.8	A.D
Glukoz 30.dk	151+35	126.4+14	A.D
Glukoz 60. dk	164.6+27.2	151.1+13.5	A.D
Glukoz 90.dk	158.3+31.3	145.5+19.6	A.D
Glukoz 120.dk	130.7+31.1	126.1+45.5	A.D
İnsülin 0. dk	10.5+5.3	4.6+3.4	A.D
İnsülin 30. dk	46+15.2	35.8+19.4	A.D
İnsülin 60. dk	56+15.2	39.5+26.4	A.D
İnsülin 90. dk	60.2+21.8	40.9+21.7	A.D
İnsülin 120. dk	39.5+19.8	40.4+26.1	A.D
Cpeptid 0.dk	4.6+2.3	3.8+1.2	A.D
Cpeptid 30.dk	11.9+2	7.3+2.2	P=0.022
Cpeptid 60.dk	16.1+3.8	7.8+3.5	P=0.03
Cpeptid 90.dk	16.8+4.3	9.1+3.7	A.D
Cpeptid 120.dk	15.7+4	8.4+3.8	A.D
AUC insülin	5620.8+1176.7	4166.1+2342.17	A.D
AUCglukoz	17835+3251.17	15827.4+1092.9	A.D
İnsülin/c-peptid	0.0728+0.038	0.0899+0.052	P=0.04
Glukoz/insülin	0.102+0.06	1,42+2,84	P=0,04
HOMA	2.54(1.25-5.51)	1.36 (0.19-1.50)	P=0.04

A.D: Anlamlı Değil

Tablo 2: Hemodiyaliz hastalarının tedavi öncesi ve sonrası OGTT sonuçları

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	
Glukoz 0.dk	91.2+13.7	90.2+7.3	A.D
Glukoz 30. dk	124.1+20.4	130.4+15.3	A.D
Glukoz 60. dk	125.8+23.2	132.9+25.3	A.D
Glukoz 90. dk	124.5+21.6	134.5+29	A.D
Glukoz 120. dk	109.9+37	123.7+28.1	A.D
İnsülin 0. Dk	10.7+6.7	11+16.7	A.D
İnsülin 30. dk	45.9+29.1	55.7+54.6	A.D
İnsülin 60. dk	44.3+22.4	38.7+24.6	A.D
İnsülin 90. dk.	52.9+30.7	55.8+48.6	A.D
İnsülin 120. dk	49.6+28.3	43.2+40.1	A.D
Cpeptid 0.dk	6+4.5	5.6+3.8	A.D
Cpeptid 30.dk	11.4+4.9	10.7+4.1	A.D
Cpeptid 60.dk	14.2+4.1	11.3+3.8	P=0.01
Cpeptid 90.dk	14.2+4.3	19+28.2	A.D
Cpeptid 120.dk	14.2+4.3	11.7+4.8	P=0.04
AUC insülin	5203.9+2581.5	5324.2+4081.9	A.D
AUCglukoz	14255.6+199.4	15148+2018.14	A.D
İnsülin/c-peptid	0.1019+0.223	0.1005+0.184b	A.D
Glukoz/insülin	0.49+1.55	0.52+1.55	A.D
HOMA	2.04(0.89 – 4.10)	1.05 (0.80 –2.23)	A.D.

A.D: Anlamli Değil

Oral glukoz tolerans testi sırasında elde edilen tüm insülin değerlerinin entegre bir göstergesi olarak kullanılan insülin alanı her iki çalışma grubunda D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası anlamlı değişiklik saptanmadı (Tablo 1, 2).

Endojen insülin hassasiyeti göstergesi olarak bazal glukoz (mmol/l)/insülin (pmol/l) oranı kullanıldı. Glukoz/insülin oranı, hem tedavi öncesinde ve hem de tedavi sonrasında her iki çalışma grubu arasında anlamlı fark bulunmadı. Glukoz/insülin oranı D vitamini tedavisi sonrası tedavi öncesine göre prediyaliz hastalarında (0.102 + 0.06 ile 1.42 + 2.84, p=0.04) anlamlı olarak artarken, hemodiyaliz hastalarında (0.49 + 1.55 ile 0.52 + 1.55) anlamlı artış saptanmadı (Tablo 1,2).

Her iki çalışma grubundaki hastaların bazal Ca ve P düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. D vitamini tedavisi sonrası Ca değerleri hem hemodiyaliz grubunda, hem de prediyaliz grubunda beklendiği gibi anlamlı artış saptandı (Tablo 3,4). Tedavi sonrası serum Ca düzeyleri açısından iki grup arasında fark saptanmadı. Serum P düzeylerinde prediyaliz grubunda daha yüksek bir artış olmasına karşın istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Her iki gruptaki D vita-

mini tedavisi sonrası serum P düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Serum iPTH düzeyleri D vitamini tedavisi sonrası hem hemodiyaliz grubunda (p=0.0007), hem de prediyaliz grubunda (p=0.04) anlamlı olarak azaldı (Tablo 3,4).

Tablo 3: Prediyaliz hastalarının tedavi öncesi ve sonrası Ca, P, iPTH değerleri

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	
Ca (mg/dl)	6.92+0.61	9.38+0.60	P=0.003
P (mg/dl)	5.4+4.2	6.5+4.7	A.D
iPTH (pg/ml)	105(52-504)	61(18-337)	P=0.04
Kalsitonin (pg/ml)	35(16-97)	39(20-95)	A.D

Tablo 4: Hemodiyaliz hastalarının tedavi öncesi ve sonrası Ca, P, iPTH

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	
Ca (mg/dl)	7.31+0.64	9.57+0.63	P=0.001
P (mg/dl)	6.2+3.8	6.6+3.6	A.D
iPTH(pg/ml)	100(44-408)	43(2-98)	P=0.0007
Kalsitonin(pg/ml)	16(10-24)	17(12-32)	A.D

İnsülin direncinin bir göstergesi olarak incelenen HOMA testinde, prediyaliz grubunda D vitamini sonrasında anlamlı azalma saptandı (p=0.043). Hemodiyaliz grubunda ise D vitamini tedavisi sonrasında HOMA değerlerinde azalma saptanmasına karşın, istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (p= 0.23) (Tablo1,2). Hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası HOMA değerleri açısından her iki çalışma grubu arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tartışma

Birçok araştırmacı pankreasta, 1.25(OH)₂ D₃ için sitozolik reseptör varlığını saptamıştır. Ancak bu reseptörlerin pankreas fonksiyonlarını nasıl etkilediği bilinmemektedir (1,2). Pankreasın immünohistokimyasal boyanması ve ışık mikroskopunda incelenmesiyle, D vitaminine bağımlı kalsiyum bağlayan protein, insülin üreten beta hücrelerinin yerleşimiyle lokalizasyon açısından uygunluk göstermekteydi (8-10). Bu da, D vitamininin beta hücrelerinin fonksiyonlarında etkili olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca serum kalsiyumu da insülin sekresyonunu etkileyebilmektedir. D vitamini indirek olarak serum kalsiyum düzeyini yükselterek karbonhidrat metabolizması üzerine etkili olabilir (11-15). İnsülin sekresyonu üzerine etkili olan bir diğer faktör de paratiroid hormondur. Kronik böbrek yetersizliğinde sekonder hiperparatiroidili hastalarda paratiroidektomi sonrası insülin salınımında düzelme olduğu bildirilmiştir (16). Çalışmamızda hemodiyaliz ve henüz diyalize girmeyen kronik böbrek yetersizlikli hastalarda D vitamini tedavisinin karbonhidrat metabolizması üzerine olan etkisi incelenmiştir.

Oral D vitamini veya kalsiyum tedavisi almayan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda, hemodializin glukoz toleransında ve glukoz metabolizmasında iyileşmeye yol açtığı saptanmıştır. OGTT ile yapılan bir çalışmada hemodiyaliz sonrası açlık kan şekeri düzeyinde düşüş ve glukoz toleransında düzelme saptanmıştır (17,18). Yapılan çapraz geçişli bir çalışmada, iki haftalık sık aralıklı dializ ile glukoz intoleransının iyileştiği, 7 (yedi) gün dializ tedavisinin kesilmesiyle, karbonhidrat metabolizma bozukluğu tekrar ortaya çıktığı gösterilmiştir (18).

Çalışmamızda prediyaliz ve hemodiyaliz hastaların sonuçları değerlendirildiğinde, D vitamini tedavisi öncesi 30. dakikadaki serum glukoz düzeyi hemodiyaliz grubunda prediyaliz grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Yine OGTT esnasında elde edilen tüm glisemi değerlerinin entegre bir göstergesi olan glukoz alanı, D vitamini tedavisi öncesi hemodiyaliz hastalarında prediyaliz hastalarına göre anlamlı olarak düşük bulundu (p=0,008). Bu bulgular hemodiyaliz kendisinin üremideki karbonhidrat metabo-

lizma bozukluğunu azaltmadaki olumlu etkileri ile uyumludur (11).

Prediyaliz grupta HOMA, D vitamini tedavisi sonrası anlamlı olarak azaldı. Hemodiyaliz grubunda ise D vitamini tedavisi sonrası azalma saptanmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı değildi. Her iki grubun hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası HOMA değerleri karşılaştırıldığında, hemodiyaliz grubunda prediyaliz grubuna göre daha düşük bulundu. Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum prediyaliz grubundaki hasta sayısının azlığı ile ilişkili olabilir. Prediyaliz hastalarında D vitamini tedavisi sonrası ise glukoz alanında düşme gözlemlendi. Ancak prediyaliz hasta sayısının azlığı nedeni ile istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.

Endojen insülin hassasiyetinin parametresi olarak bazal glukoz/insülin oranı incelendi. D vitamini sonrası prediyaliz grubunda bazal glukoz/insülin oranında anlamlı artış saptandı. Bu durum D vitamininin periferik insülin hassasiyetini artırdığını göstermektedir. Oysaki D vitamini sonrası glukoz/insülin oranındaki artış hemodiyaliz hastalarında saptanmadı. Bu bulgu hemodiyaliz endojen insülin hassasiyetini artırıcı etkisinin, D vitamininin ilave etkisini maskeleyesi ile ilgili olabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca bu bulgu HOMA incelemeleri ile elde edilen sonuçla uyumlu bulundu.

Yakın dönemde yapılan çalışmalarda hemodiyaliz hastalarında D vitamininin insülin direnci üzerindeki düzeltici etkisini, insülin salınımını arttırması ve periferik glukoz alımını arttırması ile gerçekleştirdiği gösterilmiştir (19). Bu açıdan bizim çalışmamızdaki endojen insülin hassasiyetinin D vitamini tedavisi sonrası artması literatürle uyumlu bulunmuştur.

D-vitamini bilindiği gibi barsaktan kalsiyum ve fosfor reabsorbsiyonunu arttırmakta ve böylece kalsiyum ve fosforun serum düzeyleri artmaktadır. Çalışmamızda D vitamini sonrası her iki grupta serum kalsiyum düzeylerinde anlamlı artış gözlenmiştir. Serum fosfor düzeylerinde ise anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Bu durumun çalışmaya alınan hastaların hepsinde hiperfosfatemiyeye karşı koruyucu olarak fosfor bağlayıcı ajan olarak kalsiyum tuzu kullanımına bağlı olduğu düşünüldü.

Kronik böbrek yetersizliğinde serum fosfor düzeylerinde yükselme, serum kalsiyum ve D vitamini düzeylerinde düşme, PTH salınımını uyarmaktadır. D vitamininin; vitamin D reseptörleri (VDR) yoluyla direkt olarak, PTH'ü inhibe ettiği gösterilmiştir. Çalışmamızda da D vitamini tedavisi sonunda hem prediyaliz grubundaki hastalarda



hem de hemodiyaliz hastalarında iPTH düzeyleri anlamlı olarak düşmüştür.

Sonuç olarak karbonhidrat metabolizması üzerine hemodiyalizin muhtemelen üremik toksinlerin uzaklaştırılması, asit baz dengesinin düzeltilmesi yoluyla düzeltici etkisi çalışmamızda gözlenmiştir. HOMA, 30. dak glukoz düzeyi ve AUC glukoz parametreleri hem D vitamini tedavisi öncesi hem de tedavi sonrası hemodiyaliz hastalarında prediyaliz hastalarından anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Yine bu çalışmada D vitamini tedavisi ile her iki grupta endojen insülin hassasiyetinin arttığı gözlenmiştir. Ancak bu bulgu prediyaliz grubunda daha belirgin olarak saptanmıştır. Bu bulgu muhtemelen hemodiyalizin karbonhidrat metabolizması üzerindeki iyileştirici etkisinin, D vitamininin etkisini maskeleyesi ile ilgili olabilir.

Çalışmamızda üremide gözlenen insülin direnci üzerine hem hemodiyalizin, hem de D vitamini tedavisinin olumlu etkileri mevcuttur. Hemodiyalizin tek başına D vitamini tedavisinden daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Kaynaklar

1. Clark SA, Stumpf WE, Sar M, DeLuca HF, Tanaka Y. Target cells for 1,25 dihydroxyvitamin D3 in the pancreas. Cell Tissue Res 1980; 209 (3): 515-20.
2. Roth J, Bonner-Weir S, Norman AW, Orci L. Immunocytochemistry of vitamin D- binding protein in chick pancreas: exclusive localization in β cell. Endocrinology 1982;110 (6):2216-8.
3. Clark SA, Stumpf WE, Sar M. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on insülin secretion. Diabetes 1981;30 (5):382-6.
4. Nyomba BL, Bouillon R, De Moor P. Influence of vitamin D status on insulin secretion and glucose tolerance in rabbit. Endocrinology 1984;115 (1):191-7.
5. Gedik O, Akalin S. Effect of vitamin D deficiency and repletion on insülin and glucagon secretion in man. Diabetologia 1986; 29 (3): 142-5.
6. Kadowaki S, Norman AW. Dietary vitamin D is essential for normal insülin secretion from the perfused rat pancreas. J Clin Invest 1984; 73 (3):759-66.
7. Zarković M, Cirić J, Stojanović M, Penezić Z, Trbojević B, Dresgic M, Nesović M. Effect of insulin sensitivity on pulsatile insulin secretion. Eur J Endocrinol. 1999;141(5): 494-501.
8. Kadowaki S, Norman AW. Demonstration that the vitamin D metabolite 1,25(OH)2-vitamin D3 and not 24R,25(OH)2-vitamin D3 is essential for normal insulin secretion in the perfused rat pancreas. Diabetes. 1985;34(4): 315-20.
9. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D-

deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. Science 1980; 209 (4458): 823-5.

10. Chertow BS, Sivitz WI, Baranetsky NG, Clark SA, Waite A, Deluca HF. Cellular Mechanism of insulin release: the effect of vitamin D deficiency and repletion on rat insulin secretion. Endocrinology 1983;113 (4):1511-8.

11. Quesada JM, Martín-Malo A, Santiago J, Hervas F, Martinez ME, Castillo D, Barrio V, Aljama P. Effect of calcitriol on insulin secretion in uraemia. Nephrol Dial Transplant 1990; 5 (12):1013-7.

12. Tanaka Y, Seino Y, Ishida M, Yamaoka K, Yabuuchi H, Ishida H, Seino S, Seino Y, Imura H. Effect of Vitamin D3 on the pancreatic secretion of insulin and somatostatin. Acta Endocrinol (Copenh) 1984; 105 (4): 528-33.

13. Allegra V, Luisetto G, Mengozzi G, Martimbianco L, Vasile A. Glucose Induced Insulin Secretion in Uremia: Role of 1 α , 25(OH)2-vitamin D3. Nephron 1994; 68 (1): 41-7.

14. Hellman B. Calcium transport in pancreatic beta cells: Implications for glucose regulation of insulin release. Diabetes Metab Rev 1986; 2 (3-4): 215-41.

15. Siegel EG, Wollheim CB, Renold AE, Sharp GW. Evidence for the involvement of Na/Ca exchange in glucose-induced insulin release from rat pancreatic islets. J Clin Invest 1980; 66 (5): 996-1003.

16. Mak RH, Bettinelli A, Turner C, Haycock GB, Chantler C. The Influence of Hyperparathyroidism on Glucose Metabolism in Uremia: J Clin Endocrinol Metab 1985; 60 (2): 229-33.

17. Lamb E.J, Fluck RJ, Venton TR, Woodhead JS, Raine AE, Dawnay AB. Effect of Parathyroid Hormone and 1,25(OH)2D3 on Protein Glycation in Moderate Uraemia: Nephron 1996; 74 (2): 295-300.

18. Hampers CL, Soeldner JS, Doak PB, Merrill JP. Effect of Chronic Renal Failure and Hemodialysis on Carbohydrate Metabolism: J Clin Invest 1966; 45 (11): 1719-31.

19. Kautzky-Willer A, Pacini G, Barnas U, Ludvik B, Strelci C, Graf H, Prager R. Intravenous calcitriol normalizes insulin sensitivity in uremic patients: Kidney Int 1995; 47 (1): 200-6.

Sorumlu Yazar: Dr. Murat ALBAYRAK

S.B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara - TÜRKİYE

Gsm: 0 505 390 00 34

E mail: muratalbayrak71@yahoo.com

Konjenital Baş ve Boyun Kitleleri

Congenital Head and Neck Masses

Evrin DURMAZ, Engin DURSUN, Ayşe İRİZ, Celil GÖÇER, Güleser SAYLAM, Süleyman BOYNUEĞRİ, Adil ERYILMAZ

S.B. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. KBB Kliniği, Ankara - TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 13.01.2011

Kabul Tarihi: 22.03.2011

Özet

Giriş: Konjenital baş ve boyun kitleleri, çocuklarda görülen baş ve boyun kitleleri arasında servikal lenfadenitlerden sonra en sık görülenleridir. Doğum anında mevcut olabildikleri gibi daha sonraki yaşlarda da ortaya çıkabilirler.

Yöntem ve Gereçler: Kliniğimizde tetkik ve tedavileri yapılan KBBK'si tanısı alan 47 olgu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Olgularda fizik muayene yanında yardımcı tanı aracı olarak ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans (MR), ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ve sintigrafik incelemeler yapılmıştır. Olguların hepsinde kesin tanı eksizyonel biyopsi ile konulmuştur.

Bulgular: Olguların %57.4'ü (27/47) kadın, %42.6'sı (20/47) erkek ve ortalama yaş 19.3 (3-44) idi. Tiroglossal (%40.4 (19/47)) ve brankial (%38.3 (18/47)) kistler en sık izlediğimiz KBBK'leri idi.

Sonuç: KBBK'lerinin tanı ve tedavileri sıklıkla çocukluk çağında yapılsa da, ileri yaş baş ve boyun kitlelerinin ayırıcı tanısında da düşünülmesi gerektiği inancındayız. Bu çalışmada kliniğimizde yapılan KBBK literatür eşliğinde incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Konjenital; baş-boyun; kitle; tiroglossal kist; brankial kist.

Abstract

Aim: Congenital head and neck masses are the most common head and neck masses (CHNM) after cervical lymphadenopathy in the childhood. They can be either apparent at the birth or during the following ages.

Material and Methods: Fortyseven patients were diagnosed and treated as CHNM in our clinic analyzed retrospectively. After physical examination, other diagnostic methods (ultrasound, computed tomography, magnetic resonance, fine- needle aspiration biopsy, and scintigraphy) were used. In all cases, certain diagnose was confirmed by excisional biopsy.

Results: In the 47 patients, 54, 7% (24/47) were male and 42, 6 (20/47) were female, with an average age of 19, 3 years (3-44). Most common CHNM were thyroglossal duct cysts (40, 4%) and branchial cysts (38, 3%) on the respective analysis.

Conclusion: Although CHNM are mostly diagnosed and treated in childhood, we believe that they can be apparent in elderly age. We discussed the patients with CHNM in the light of the literature.

Keywords: Congenital; head- neck; mass; thyroglossal duct cyst; branchial cyst.

Giriş

Boyun, çok değişik ve çok miktarda neoplazmanın görüldüğü ve lenfatik ağın en yoğun olduğu vücut bölgesidir. İçerdiği hayati organlar, damar, sinir ve lenf ağları nedeniyle önemi daha da artmaktadır (1). Boyunda kitle, kulak burun boğaz, genel cerrahi, çocuk, dâhiliye, radyoloji ve onkoloji gibi değişik tıp disiplinlerinin ortak ilgi alanını oluşturan ve oldukça sık görülen bir patolojik durumdur ve çoğu zaman pek çok hastalığın ilk bulgusu olarak karşımıza çıkmaktadır (1,2).

Erişkinlerde benign tiroid hastalıkları hariç boyun kitlelerinin %60-80'i neoplastik kökenli iken, çocuk ve genç erişkin hasta grubunda boyun kitlelerinin %85'inin nedeni enfeksiyöz ve konjenitaldir (1).

Boyunda yer alan yapılar embriyonel organogenez döneminde ektoderm, mezoderm ve endodermden oluşmaktadır. Bu üç yapının hücresel göçü sırasında oluşan embriyonel kalınlara bağlı olarak doğumdan sonra konjenital baş ve boyun kitle (KBBK)'leri oluşmaktadır (3). KBBK'leri çocuklarda enfeksiyöz nedenler hariç tutulduğunda en sık görülen kitlelerdir. KBBK'leri arasında tiroglossal duktus kisti, brankial yarık kisti, lenfanjiom, hemanjiom, laringosel, teratom ve timik kist sayılabilir. Çoğunlukla ağrısız, hassas olmayan ve yavaş büyüyen kitleler şeklinde karşımıza çıkarlar. Doğum anında mevcut olabildikleri gibi daha sonraki yaşlarda da ortaya çıkabilirler (1,2).

Bu çalışmada 2000–2008 yılları arasında kliniğimizde KBBK'si tanısıyla opere ettiğimiz hastaların sonuçları değerlendirilmiştir.

Yöntem ve Gereçler

Bu çalışmada, kliniğimizde KBBK'si tanısı ile opere edilen ve minimum takip süresi 6 ay olan 47 olgu retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Tüm olgularda rutin fizik ve KBB muayeneleri yapılmış, yardımcı tanı aracı olarak kan tetkikleri, ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans (MR), ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ve sintigrafik incelemeler yapılmıştır.

Olguların hepsinde amaç kitlelerin total eksizyonu olması ve tanıları spesmenin histopatolojik incelenmesi sonucu konulmuştur.

Bulgular

Çalışmaya alınan olguların %57,4'ü (27/47) kadın, %42,6'sı (20/47) erkek idi. Olguların en küçüğü 3, en büyüğü 44 yaşında olup, ortalama yaş 19,3 idi.

Preoperatif USG en sık kullandığımız yardımcı tanı aracı idi (Tablo 1).

Tablo-1. Olgulara uygulanan diagnostik tanı işlemleri

Tetkik	olgu	%
USG	34	29,8
BT	11	6,4
MR	8	4,3
Sintigrafi	5	10,6
İİAB	11	14,9

Histopatolojik tanılarına göre, Tiroglossal [%40,4 (19/47)] ve brankial [%38,3 (18/47)] kistler en sık izlediğimiz KBBK'leri idi (Tablo 2).

Tablo-2. Olguların histopatolojik tanıların dağılımı.

Boyun kitlesi	olgu	%
Tiroglossal kist	19	40,4
Brankial kist	18	38,3
Hemanjiyom	5	10,6
Lenfanjiyom	3	6,4
Dermoid Kist	2	4,3
Toplam	47	100

Kliniğimizde tiroglossal duktus kisti ön tanısı ile opere edilen tüm olguların kitlesi orta hat yerleşimli idi. Tüm olgular preoperatif USG ile değerlendirildi. Kitle ortalama çapı 2.07 cm (en küçüğü 0.5 cm, en büyüğü 4 cm) idi. Ayrıca 3 hastaya İİAB yapıldı ve 2 hastaya BT ve 2 hastaya da tiroid sintigrafisi çektilirdi. Bütün hastalara "Sistrunk" operasyonu yapıldı, kitlelerin hepsinin infrahiyoid yerleşimli olduğu izlendi. Ön tanı histopatolojik olarak doğrulandı ve olguların hiçbirinde malignite izlenmedi. Olguların takibinde nükse rastlanmadı.

Brankial kistlerin %22,2'si (4/18) birinci brankial yarık kisti, %77,8'i (14/18) ikinci brankial yarık kisti idi. Birinci brankial ark kisti olgularının 3'ü bilateral 1'i de sağ taraf yerleşimli idi. İkinci brankial yarık kisti olgularının 1'i bilateal, 7'si sağ, 6'sı sol taraf yerleşimli idi. Birinci brankial yarık kistleri için herhangi bir tetkik planlanmazken ikinci brankial yarık kisti olgularının hepsi preoperatif USG ile değerlendirildi. Ayrıca 4 hastaya İİAB yapıldı ve 5 hastaya BT ve 2 hastaya MR çektilirdi. Bütün olgulara total eksizyon uygulandı ve ön tanı histopatolojik olarak doğrulandı. Olguların takibinde nükse rastlanmadı.

Hemanjiyomlu 5 olgunun, 1'i sol dış kulak yolunda, 1 tanesi sağ kulak arkası, 1'i buccal mukozada, 1 tanesi sağ submandibuler bölgede, 1 tanesinde sağ boyunda yerleşimli idi. Bukkal mukoza yerleşimli kitle dışındakilerde herhangi bir nukes rastlanılmadı. Bukkal mukozada yerleşimli olgulara ise kitle oldukça yaygın idi ve total eksize edilemedi.

Dermoid kist tanı alan 2 olgunun 1'inde kitle bilateral ve 1'inde sağ preauriküler bölgede yerleşim gösteriyordu. Total eksize edilen kitlelerin takibinde nükse rastlanmadı.

Tartışma

Boyunda kitle ile başvuran hastalarda yaş grubu, kitlenin boyunda kitle ile başvuran hastalarda yaş grubu, kitlenin natürü, lokalizasyonu dikkatle incelenmelidir. Boyunda özellikle çapı bir cm üzerinde, hassasiyet göstermeyen her kitle için malignansi olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır (1). KBBK'leri enfekte olmadıkça genellikle ağrısız, yumuşak kıvamlı, düzgün sınırlı ve hareketli kitlelerdir. Belirgin kitle palpe edilmeden yalnızca fistül ağzı içerebilirler. Palpasyonla drenaj gözlenebilir. Uzun süreli ve yavaş progresyon gösterirler. Bazen küçük veya asemptomatik bir KBBK'si bir üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben ortaya çıkar (1).

KBBK'lerinde tanı için genellikle anamnez, fizik muayene, yardımcı tanı yöntemi olarak da ultrasonografi yeterli olmaktadır. Gerekli olgularda İİAB, BT, MR ve/veya tiroid sintigrafisi tanı ve hastanın preoperatif değerlendirilmesinde yardımcıdır (2).

Tiroglossal kist ve fistüller embriyonel dönemde mevcut olan tiroglossal kanaldan köken alırlar ve tüm konjenital boyun anomalilerinin %70'ini oluştururlar (1). Çocuklarda adenopatiden sonra en sık görülen boyun kitleleridir. Tiroglossal duktus artıklarına toplumun yaklaşık %7'sinde rastlandığı halde, çok az bir kısmının semptomatik hale geldiği unutulmamalıdır (4). Tiroid bezi, fetal hayatta, normal yerini almak üzere foremen cecum'dan aşağıya ve öne doğru ilerler ve hyoid kemik korpusundan geçerek normal yerine iner. Tiroglossal kanal bu yolun tamamında veya bir kısmında açık kalabilir. Bu kitlelerin tipik özelliği boyun orta hattında yer alması ve ağız açık iken dil hareketleri ile yukarı aşağı yer değiştirmesidir. Tiroglossal kist ve fistüller sternum üst kenarı ile dil kökü arasında herhangi bir yerde olabilir ve en sık boyun orta hattında görülürler. Başlıca görüldüğü yerler şöyle sıralanabilir: 1-Dil kökü, 2-suprahiyoid, 3-Infrahiyoid, 4-Pretiroid, 5-Pretrakeal. En sık infrahiyoid bölgede(%80) görülürler (4).

Bazen tiroid normal yerine erişmeden, çoğunlukla dil kökü veya boyunda aberan tiroid olarak da yerleşebilir. Bu durumun tiroglossal kistten ayırt edilmesi için mutlaka her hastada tiroid fonksiyonları ve tiroid yapısı detaylı olarak incelenmelidir. Hastadaki tek tiroid dokusunun bu olabileceği unutulmamalıdır (1). Tiroglossal duktus kistini ektopik tiroid dokusundan ayırmak için önceleri tiroid sintigrafisi rutin önerilen bir yöntem olmasına rağmen, USG ucuz, ko-

lay ve radyasyon içermemesi nedeniyle şüpheli olgularda ön plana çıkmıştır (5).

Tiroglossal duktus kisti için bir diğer önemli nokta zemininde malignite gelişimi olabileceğidir (6, 7). Tiroglossal artıklardan gelişen primer karsinomanın kesin olarak insidansını saptamak güçtür ve yaklaşık %1 olduğu belirtilmektedir (7). Tiroglossal duktus kistinde inflamasyon bulguları olmaksızın hızlı büyüme, ultrasonografide mural kitle ve kalsifikasyon, olası neoplastik lezyonun belirtisi olabilir (8). Çocuk veya adolesan dönemde baş boyun veya mediasten bölgesine radyasyona maruziyet öyküsü karsinoma şüphesini artırır. Eğer maligniteden şüpheleniliyorsa ince iğne aspirasyon biyopsisi tanıda yardımcı olabilir. Tiroid glandda da görüldüğü gibi en sık rastlanılan malignite papiller karsinomadır (%80). Daha nadiren, mikst papiller-foliküler karsinoma (%8) ve yassı hücreli hücreli karsinoma izlenir (7).

Tedavide kistin veya fistülün tamamının kanal artığıyla birlikte, hiyoid korpusunu da içine alacak şekilde dil köküne kadar takip edilerek total olarak çıkartılması gerekmektedir (Sistrunk ameliyatı) (1). Sistrunk ameliyatı sonrası nüks oranı %3'e kadar düşmektedir (9,10).

Hastalarımızda da en sık görülen KBBK'si %40,4 oranla tiroglossal duktus kisti idi. Tiroglossal duktus kisti nedeniyle opere ettiğimiz hastaların hepsinde kitle infrahiyoid yerleşimli idi. Olgularımızın hiçbirinde malignite şüphesi yaratacak klinik, radyolojik ve patolojik bulgu saptanmamıştır.

Brankial yarık anomalileri embriyonel hayatın 2. ila 7. haftaları arasında gelişen brankial aparatusunun tam olmayan obliterasyonu sonucu oluşan doğumsal anomalilerdir (11). Kadın ve erkeklerde eşit oranda ve genellikle çocukluk ve erken erişkin döneminde görülürler (12). Brankial anomaliler konjenital boyun kitlelerinin yaklaşık %30'unu oluşturur ve kist, sinüs veya fistül şeklinde görülebilirler (12). Brankial yapılar mezodermal arklar, bunları dıştan ayıran yarıklar ve içten ayıran keselerden oluşur. Brankial yarık ve keseler gelişim süresince birbirine yaklaşırlar, ancak aralarında bağlantı oluşmaz. Bir insanda her iki tarafta 6 tane brankial ark, 5 tane brankial yarık ve 5 tane brankial kese mevcuttur. Birinci brankial yarıktan dış kulak yolu oluşurken diğer brankial yarıklar ortadan kalırlar. Her brankial arkın kendine ait arteri, siniri, kası ve hyalin kıkırdaktan oluşan iskelet yapısı mevcuttur. İkinci brankial ark hızlı bir gelişim göstererek ikinci, üçüncü ve dördüncü brankial yarıkları örter. Böylece brankial yarıklar geçici olarak bir boşluk halini alır ve daha sonra ka-



panırlar. Bu boşluğa His'in servikal sinüsü denir. Eğer bu boşluklar ortadan kalkmazsa doğumdan sonraki dönemde brankial kist olarak karşımıza çıkar. Brankial yarıkların dış uçları kapanmamış ve bu, kist içine açılıyorsa brankial sinüsten bahsedilir. Eğer hem brankial yarıkların hem de brankial keselerin uçları kapanmamış ve birbirleriyle bağlantısı varsa, cilt ile fossa tonsillaris veya farenksi birleştiren brankial fistül oluşur (13).

Boyun lateral yerleşimli olan bu kitlelerin %60'ı boynun solunda, %40 sağında ve çok azı bilateral görülür (14). Birinci brankiyal yarıkların kistleri bu grubun %1-2'sini oluşturur. İkinci brankiyal yarıkların anomalileri tüm brankiyal anomalilerin %95'ini oluşturur. Genellikle boyun lateralinde, sternokleidomastoid kasın önünde görülür. (15)

Hastalarımızın % 38.3'ünde brankial anomali mevcuttu ve %22.2'si (4/18) birinci brankiyal yarıkların kisti, %77.8'i (14/18) ikinci brankial yarıkların kisti idi.

Hemanjiyomlar çocuklarda sık görülen baş boyun tümörlerindedir. 7 yaşından önce genellikle involüsyona uğrarlar (14). Hemanjiyomlar 3/1 ila 5/1 oranında kadınlarda daha sık görülür. Doğumdan hemen sonra 6 ile 18 aylık zamanda hızla büyür. Sonraki 5-10 yılda yavaş yavaş regresyona uğrar. Yaklaşık %10'u tamamen kaybolmaz.(16)

Histolojik olarak kapiller, kavernoöz ya da mikst tip olarak üçe ayrılır. Eğer ciddi kozmetik deformite veya fonksiyon bozukluğuna yol açarsa cerrahi tedavi uygulanabilir (11). Komplike olmayan hemanjiyomların tedavisinde involüsyon fazının tamamlanması beklenir. Vital lokalizasyondaki lezyonlarda ve komplike olgularda aktif ve erken tedavi uygulanmalıdır (13). Medikal tedavi seçenekleri arasında oral veya intralezyoner kortikosteroid, interferon-2 alfa bulunurken, diğer tedavi seçenekleri cerrahi eksizyon, embolizasyon ve lazer tedavisidir (16) Bizde dış kulak yolu, kulak arkası, supramandibular bölge, bukkal bölge ve boynunda yerleşimli 5 hemangioma vakası opere ettik. Bucal mukozada yaygın olarak yerleşilen vaka hariç hepsi total eksize edilmiş ve nükse rastlanmamıştır. Tüm bukkal mukozayı yaygın olarak tutan vaka ise 2 kez operasyona ve embolizasyona rağmen nüksetmiş ve takibe alınmıştır.

Lenfanjiyomlar lenfatik kanalların doğumsal malformasyonlarıdır. Lenfatik kanalların genişlemesi sırasında obstrüksiyona bağlı olarak bu kanalların genişlemesiyle lenfanjiyomlar oluşur (9,17) Yumuşak, fluktuant, diffüz bir kitle oluşturur. Kozmetik deformite dışında genellikle belirti vermez. Translüminizasyon özelliği karakteristiktir. Histopatolojilerine göre 3 tipe ayrılır; 1-lenfanjiyom simpleks, 2-Kavernöz lenfanjiyom, 3-Kistik higroma (14,18).

Tedavisi cerrahi eksizyondur. Cerrahi sırasında carotid arter, juguler ven, vagal sinir ve fasiyal sinire zarar vermek gerekir (11).

Dermoid kistler submental bölgeden suprasternal çentiğe kadar olan orta hatta herhangi bir seviyede yerleşebilir de en sık submental bölgede görülür. Epidermoid kist, gerçek dermoid kist ve teratoid kist formları vardır. Her üç germinal tabakadan da gelişir. En sık epidermoid kist görülür. Gerçek dermoid kistler saç, kıl folikülü, yağ ve ter bezleri gibi ektodermal yapılar içerir. Tüm dermoid kistlerin %10'dan azı baş boyun lokalizasyonludur. Eğer lezyon semptomatikse, büyüme gösteriyorsa veya rupture ise cerrahi eksizyon önerilir (12). Bizim serimizdeki 2 dermoid kist total eksize edilmiş ve izlemde nükse rastlanılmamıştır.

Sonuç

Konjenital boyun kitlelerinin, sıklıkla çocukluk çağında tanı ve tedavileri yapılsa da, ileri yaş boyun kitlelerinin ayırıcı tanısında da düşünülmesi gerektiği inancındayız. Klinik ve radyolojik tetkiklerle konjenital boyun kitlesi olarak değerlendirilseler de, tanının histopatolojik inceleme sonucunda kesinleşeceği unutulmamalıdır.

Kaynaklar

- 1- Koç C. Pediatrik boyun kitleleri. Klinik Pediatri 2002; 1:62-72.
- 2- Şapçı T, Bozkurt Z, Akbulut UG. Boyun kitlelerinin analizi. KBB ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi 1999;7: 143-6.
- 3- Davies G, Duckert LG: Embriology and anatomy of the head, neck, face, palate, nose and paranasal sinuses. In: Paparella MM. (eds), Otolaryngology. Philadelphia, WB Saunders Co., 59-107, 1991.
- 4- Enepekides DJ. Management of congenital anomalies of the neck. Facial Plast Surg Clin North Am 2001; 9: 131-45.
- 5- Gupta P, Maddalozzo J: Preoperative sonography in presumed thyroglossal duct cysts. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2001;127: 200-2.
- 6- Lopez ME, Carrasco CE, Meseguer LM, Perucho Ade L. Management of well-differentiated thyroglossal remnant thyroid carcinoma: time to close the debate? Report of five new cases and proposal of a definitive algorithm for treatment. Ann Surg Oncol 2006; 13: 745-52.
- 7- Motamed M, McGlashan JA. Thyroglossal duct carcinoma. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2004; 12: 106-9.
- 8- Tamaris A, Giridharan W, Aird, DW. Lymphoma mimicking thyroglossal duct cyst in an adolescent. J Laryngol Otol 2005; 119: 216-8.
- 9- Donegan JO. Congenital neck masses. In Cummings CW, Fredrikson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE, eds. Otolaryngology Head and Neck Surgery. St Louis: Mosby Year Book Inc, 1554-9,1993.

10- Horisawa M, Niinomi N, Ito T. What is the optimal depth for core-out toward the foramen cecum in thyroglossal duct cyst operation? J Pediatr Surg 1992; 27: 710-3.

11- Yalçın Ş. Boyun Kitleleri. Çelik O, ed. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Ve Baş Boyun Cerrahisi(İçinde), İstanbul: Turgut Yayıncılık, 2002; 860-889

12- Acierno SP, Waldhausen JH. Congenital cervical cysts, sinüses and fistulae. Otolaryngol Clin North Am 2007; 40: 161-176.

13- Essential Otolaryngology, Head and Neck Surgery, KJ Lee, Seventh Edition, Appleton and Lange

14- McGuirt WF. The neck mass. Med Clin North Am 1999; 83: 219-34.

15- Eryaman E. Baş ve boynun konjenital anomalileri. Şenocak D, ed. Otorinolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi . İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri,;209-19, 2000.

16- Silverman RA. Hemangiomas and vascular malformations. Ped Clin North Am 1991;38: 811-34.

17- Cumberworth VL, Bradley PJ. Atypical thyroglossal duct cyst. J Laryngol Otol 1989;103:700-3

18- Maran AGD. Benign disease of the neck. In: Hibbert J, ed. Scott-Brown's Otolaryngology, 6th ed. Bath: Butterworth-Heinemann,; 5/16/1-19, 1997.

Sorumlu Yazar: Dr. Engin DURSUN

S.B. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

3. KBB Kliniği, Ankara - TÜRKİYE

Gsm: 0 532 291 4207

E-mail: engindursun@superonline.com

Metabolik Sendromlu Kadın Hastalar ve P Dalga Dispersiyonu

Female Patients With Metabolic Syndrome And P Wave Dispersion

Barış YILMAZ¹, Hasan TUNCA¹, Özlem ŞAHİN BALÇIK², Saadet AKDUR HASA¹, Engin SENNAROĞLU¹¹S.B. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 4. Dahiliye Kliniği, Ankara / TÜRKİYE²S.B. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara / TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 18.10.2010

Kabul Tarihi: 22.03.2011

Özet

Amaç: Atrial fibrilasyon (AF) belirteçlerinden biri olan p dalga dispersiyonunu metabolik sendromlu hastalar ve sağlıklı populasyon arasında karşılaştırmak ve metabolik sendromlu hastalarda artmış p dalga dispersiyonunun AF ve koroner arter hastalığı (KAH) gelişmesinde bir prediktör olabileceğini vurgulamaktır.

Yöntem ve Gereçler: Metabolik sendromlu hastalar (n=60) ve sağlıklı bireyler (n=25) yaş, bel çevresi, vücut kitle indeksi, sistolik tansiyon, diyastolik tansiyon, açlık kan şekeri, trigliserid, HDL, LDL, total kolesterol, total kolesterol/HDL oranı ve EKG kullanarak hesaplanan Pmax (maksimum p dalga süresi), Pmin (minimum p dalga süresi) ve Pd (p dalga dispersiyonu) açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Metabolik sendrom (MS) tanılı hastaların ortalama Pmax (106,67±8,37), Pmin (51,33±9,47) ve Pd (55,33±10,32) değerleri ile kontrol grubu Pmax (95,20±7,70), Pmin (59,20±10,37) ve Pd (36,00±11,54) değerleri arasında istatistikî açıdan anlamlı fark bulunmuştur (p<0,05).

Sonuç: MS' lu hastalarda artmış Pd (>40 msn) durumlarında uzun dönemde AF gelişebilecektir. Ancak bu hastaların uzun dönem takibi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Metabolik sendrom, koroner arter hastalığı, p dalga dispersiyonu.

Abstract

Aim: The aim of this study was to compare the p wave dispersion as one of the markers of atrial fibrillation between patients with metabolic syndrome and healthy population and to emphasize elevated p wave dispersion may be a marker of the atrial fibrillation and coronary artery disease in female patients with metabolic syndrome.

Material and Methods: Patients with metabolic syndrome (n=60) and healthy population (n=25) were compared in terms of age, waist circumference, body mass index, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, fasting blood glucose, triglyceride, HDL, LDL, total cholesterol, total cholesterol/HDL, Pmax (maximum p wave duration), Pmin (minimum p wave duration) and Pd (p wave dispersion).

Results: There was a statistically significant difference in terms of Pmax, Pmin and Pd between patients with metabolic syndrome and healthy population (p<0,05).

Conclusions: Prolonged Pd in patients with metabolic syndrome may cause development of the atrial fibrillation in the long term.

Keywords: Metabolic syndrome; coronary artery disease; p wave dispersion.

Giriş

MS, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül olabilen bir sendromdur. MS erken oluşan ateroskleroz için bir risk faktörü olarak kabul edilmekte ve KAH riskini 3 kat arttırmaktadır (1). KAH' a bağlı ölümlerin en sık sebebinin ise aritmiler oluşturmaktadır (2). KAH nedeniyle atriumlarda oluşan yapısal ve fonksiyonel değişiklikler uyarının homojen olarak iletilmesini engelleyerek AF gibi atrial aritmilerin oluşumunu kolaylaştırmaktadır (3, 4). AF etiolojisinin ise yaklaşık %20' inden KAH sorumludur (5, 6). Köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada izole atrial iskeminin belirgin lokalize atrial ileti yavaşlamasına ve AF' a sebep olduğu gösterilmiştir (7). Yapılan bir başka çalışmada ise stabil dönem koroner arter hastalarında KAH' nın şiddeti ile paralel olarak intraatrial ve interatrial iletim süresinin uzadığı ve Pd ve Pmax' ın arttığı gösterilmiştir (8). Tüm bu bilgilerin ışığında maksimum ve minimum p dalga süreleri arasındaki fark olarak belirtilen Pd iskemi ile artmaktadır. AF' lu hastalarda da intraatrial ve interatrial iletim süresinin uzadığı ve sinüs impulslarının inhomojen (düzensiz) yayıldığı gösterilmiştir. İnhomojen (düzensiz) atrial iletimi yansıttığına inanılan Pd' nin AF için bir prediktör olarak kullanılabileceği önerilmektedir (9). Biz de bu çalışmada MS' lu hastaların Pd' larını EKG kullanarak belirlemeyi, artmış Pd' larının gelişmiş bir KAH belirteci olabileceğini ve ayrıca KAH' nın erken saptanabileceğini vurgulamayı amaçladık.

Yöntem ve Gereçler

Bu çalışmaya iç hastalıkları polikliniklerine başvuran, çekilen istirahat EKG' si normal olan, AF' a yol açabilecek herhangi bir hastalığı olmayan, herhangi bir antiaritmik ilaç kullanmayan ve kardiyak aktif yakınma tanımlamayan IDF (İnternational Diabetes Federation) ölçütleri esas alınarak MS tanısı konulan 60 bayan hasta alındı. Kontrol grubu olarak ise hiçbir hastalığı olmayan 25 bayan alındı. Tüm olgularda yaş, bel çevresi, vücut kitle indeksi, sistolik tansiyon, diyastolik tansiyon, açlık kan şekeri, trigliserid, HDL, LDL, total kolesterol, total kolesterol/HDL oranı, Pmax, Pmin, Pd olmak üzere toplam 14 parametre değerlendirildi. Olguların bel çevresi ölçümleri her iki arkus kostarum ve spina iliaka anterior superior arası mesafenin orta noktasından santimetre olarak ölçüldü. VKİ ise vücut ağırlığının boyun karesine bölünmesi ile (kg/m²) hesaplandı. Olguların kan basınçları beş dakika istirahat sonrası oturma pozisyonunda sağ koldan 3 dakika ara ile 2 kez ölçüldü ve ortalaması alındı. Kardiyovasküler sistem, fi-

zik muayene ve istirahat EKG' si ile tarandı. Açlık kan şekeri, trigliserid, HDL, LDL, total kolesterol ölçümleri için gerekli kan örnekleri ise 12 saatlik açlık sonrasında antekübital venden alındı. Pmax, Pmin ve Pd ölçümleri için 50mm/saniye hızda ve 10mV amplitüde EKG çekimleri Nihon Kohden Cardiofax cihazında yapıldı. Pd manuel olarak standart EKG cetveli ve büyüteç yardımıyla (Pd = Pmax-Pmin) formülü kullanılarak hesaplandı. Olguların açlık kan şekeri, trigliserid, HDL, LDL, total kolesterol ölçümleri için Olympus AU 600 otomatik analiz cihazında ve Olympus (Olympus Diagnostic, GmbH, Hamburg, Germany) kitleri kullanılarak spektrofotometrik yöntemle yapıldı. Elde edilen veriler kodlanarak SPSS (Statistics Package for Social Sciences) for Windows 15.0 ortamında bilgisayara kaydedildi. Verilerin değerlendirilmesinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Değerlerin grup içi korelasyonunda ise Pearson korelasyon analizi kullanıldı. P<0,05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamızda MS' un en sık rastlanan şekli, obeziteye ilave olarak hipertansiyon ve HDL düşüklüğü idi (metabolik sendromlu hastaların %33' ü). MS tanısı koyduğumuz hastalarda pozitif ölçütlerin sıklığına bakıldığında yüksek kan basıncı %95, yüksek glukoz seviyeleri %33,3, hipertigliseridemi %50 ve HDL düşüklüğü %78,3 oranında görülmekteydi.

MS' lu hasta grubumuzdaki kan HDL düzeyi ortalaması 45,85 mg/dl olarak bulunmuştur. Bir başka dikkat çeken ölçüt de trigliserid yüksekliği olmuştur. Hasta grubunda trigliserid düzeyi ortalaması normal sınırın üzerinde bulunmuştur (174,25±87,21 mg/dl). Açlık kan şekeri yüksekliği diğer pozitif ölçütlere oranla daha az sıklıkta (IDF' ye göre %33,3) izlendi. Bu çalışmada kan şekeri ortalaması (105,45±41,95 mg/dl) yüksek bulunmuştur.

Vaka ve kontrol grubu arasında Pmax, Pmin ve Pd açısından yapılan analizde hasta ve kontrol grubu arasındaki fark MS' lu grupta daha yüksek olmak üzere istatistikî açıdan anlamlı bulunmuştur (p<0,05). MS' lu grup kendi içinde karşılaştırıldığında Pmax ile sistolik tansiyon arasında istatistikî açıdan anlamlı pozitif korelasyon, Pmin ile total kolesterol/hdl oranı arasında ise istatistikî açıdan anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (p<0,05). Diğer parametreler açısından istatistikî açıdan anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). Kontrol grubunda ise Pmax ile bel çevresi, VKİ, sistolik tansiyon arasında istatistikî açıdan anlamlı pozitif korelasyon ve Pmin ile sistolik tansiyon arasında istatistikî açıdan anlamlı pozitif korelasyon bulunmuşken diğer parametreler açısından istatistikî açıdan anlamlı fark saptan-

mamıştır. MS' lu grupta yaş ile diğer parametreler arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde yaş ile sistolik tansiyon, açlık kan şekeri, LDL ve total kolesterol değerleri arasında istatistiki açıdan anlamlı pozitif korelasyon mevcuttur ($p<0,05$). Kontrol grubunda ise yaş ile VKİ, HDL, LDL ve total kolesterol arasında istatistiki açıdan anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($P<0,05$).

Tartışma

MS artmış diyabet (10), kalp-damar hastalığı (11) ve mortalite (12) riski ile ilişkili bir hastalıktır. MS tanısı alanlar 3 kat artmış KAH riskine, bunun yanında 6 kat artmış kardiyovasküler mortalite riskine sahiptirler (11). MS' un KAH oluşumunda özel bir yeri olduğunun bilincine giderek artan bir şekilde verilmektedir. Bu itibarla sendromun yaygınlığının, onu oluşturan unsurların sıklığının, KAH ile birlikteliğinin yetişkinlerimizdeki durumu ileri derecede önem taşımaktadır. Bu artan koroner risk nedeniyle aktif kardiyak yakınma tanımlamayan MS' lu hastalarda KAH' nı noninvaziv bazı belirteçler kullanılarak önceden belirleyebilmek son derece avantajlıdır.

KAH' na bağlı ölümlerin hem erkeklerde hem de kadınlarda en sık sebebinin aritmiler oluşturmaktadır (3). KAH sık görülen bir aritmi olan AF' un gelişiminde önemli bir risk faktörüdür (13, 14). AF' lu hastalarda intraatrial ve interatrial iletim süresinin uzadığı ve sinüs impulslarının inho-

mojen (düzensiz) yayıldığı gösterilmiştir. İnhojen (düzensiz) atrial iletimi yansıttığına inanılan Pd' nin noninvaziv bir marker olarak AF için bir prediktör olarak kullanılabilmesi önerilmektedir (9). Maksimum ve minimum p dalga süreleri arasındaki fark olarak belirtilen Pd daha çok sinüs impulslarının inhojen (düzensiz) yayıldığı, Pmax ise interatrial iletim süresinin uzadığını göstermektedir (15, 16). Yapılan çalışmalarda Pmax değerinin >110 msn ve Pd' nin >40 msn üzerinde olduğu değerlerin sırası ile % 88–85 duyarlılık ve % 75–83 özgüllüğe sahip olduğu sonucuna varılmıştır.

Rosiak ve ark. (18) 2002' de yaptıkları bir çalışmada, P dalga süresinin 125 milisaniyenin üzerinde olması ve Pd' nin 25 milisaniyenin üzerinde olmasının AF için bağımsız risk faktörleri olduğu ileri sürülmüştür. Hani Sinno ve ark. (7) tarafından köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada izole atrial iskeminin belirgin lokalize atrial ileti yavaşlamasına ve AF' a sebep olduğu gösterilmiştir. Lammers ve ark. (22) tarafından tavşanlar üzerinde yapılan bir çalışmada atrial hipoksinin atrium ileti hızında belirgin bir azalma ile beraber 15 dakika boyunca atrium refrakter periyodunda geçici bir artışa neden olduğu gösterilmiştir. Yılmaz ve ark. (8) tarafından yapılan bir çalışmada ise, stabil dönem koroner arter hastalarında hastalığın şiddeti ile paralel olarak intraatrial ve interatrial iletim süresinin uzadığı ve Pmax' ın arttığı gösterilmiştir.

AF' un bir prediktörü olan Pd' nin KAH' da artışının birçok sebebi bulunmaktadır. Atrial iske mi ve kronik iske miye sekonder gelişen atrial fibrozis bunlardan birkaçıdır. Atrial iske mi, iskemik bölgede güçlü bir şekilde ileti gecikmesine yol açmakta ve iskemik atrium miyokard ile kendisine bitişik efektif olmayan doku arasında sinüs impulslarının inhojen (düzensiz) yayılmasına sebep olmaktadır. Aynı şekilde kronik iske mi sonrası oluşan atrial fibrozis de aynı şekilde ileti gecikmesi ve sinüs impulslarının inhojen (düzensiz) yayılmasına neden olmakta ve bunun yüzeyel EKG' ye yansımaları da Pd artışı şeklinde olmaktadır (19). KAH' da Pd artışına sol atriumdaki anatomik ya da hemodinamik değişiklikler de neden olabilmektedir (20). KAH' da hastalığın şiddeti ile korele olarak otonom disfonksiyonda da intraatrial ve interatrial iletim süresinin uzamasına bağlı Pd artışları görülebilmektedir (21).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Bunlardan birincisi KAH ve asemptomatik kalp yetersizliği açısından sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmedik. İkincisi ve en önemlisi hastalarımızda KAH açısından invaziv ve/veya noninvaziv araştırma yapmadık.

Sonuç

Metabolik sendromlu hastalarda Pd ile ilgili yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmamızda yetersiz sayıdaki yapılan çalışmaların ışığında kardiyak aktif yakınma tanımlamayan metabolik sendromlu hastalarda sağlıklı popülasyon ile karşılaştırıldığında aralarındaki p dalga dispersiyonu farkını istatistiki açıdan anlamlı bulduk.

Sonuç olarak, metabolik sendromda artan koroner risk nedeniyle aktif kardiyak yakınma tanımlamayan metabolik sendromlu hastalarda koroner arter hastalığını Pd ile belirleyebilmek mümkün olabilir. Bu hastalarda uzamış Pmax (>110 msn) ve artmış Pd (>40 msn) durumlarında koroner arter hastalığı gelişmiş olabileceğini akılda bulundurmamak ve koroner arter hastalığını dökümente edebilmek için gerekli olan ileri tetkiklere yönelmek gerekir. Ancak bu çalışmanın sonuçlarının MS hastaları için genellenebilmesi için daha fazla sayıda hastanın katıldığı çok merkezli çalışmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubunun Metabolik Sendrom Kılavuzu 2007.
2. Buxton AE, Ellison KE, Kirk MM et al. Primary prevention of sudden cardiac death: trials in patients with coronary artery disease. J Interv Card Electrophysiol. 2003; 9:203-6.
3. Loaldi A, Pepi M, Agostoni PG, et al. Cardiac rhythm in hypertensi-

on assessed through 24 hour ambulatory electrocardiographic monitoring. Effects of load manipulation with atenolol, verapamil, and nifedipine. Br Heart J. 1983; 50:118-26.

4. Barbier P, Alioto G, Guazi M: Left atrial function and left ventricular filling in hypertensive patients with paroxysmal atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 1994; 24:165-170.

5. Cushing EH, Feil HS, Staton EJ, et al. Infarction of the cardiac auricles (atria): clinical pathological and experimental studies. Br Heart J. 1942; 4: 17–34.

4. Wartman WB, Sanders JC. Location of myocardial infarcts with respect to the muscle bundles of the heart. Arch Pathol Lab Med. 1950; 50: 321–64.

7. Hani Sinno et al. Atrial Ischemia Promotes Atrial Fibrillation in Dogs. Circulation 2003; 107:1930-6.

8. Yılmaz R, Demirbag R. P-wave dispersion in patients with stable coronary artery disease and its relationship with severity of the disease. Journal of Electrocardiology 2005; 38:279– 84.

9. Aytemir K, Ozer N, Atalar E. P wave dispersion on 12-lead electrocardiography in patients with paroxysmal atrial fibrillation. Pacing Clin Electrophysiol 2000 Jul; 23(7):1109-12.

10. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP ve ark. Prospective analysis of the insuline-resistance syndrome (syndrome X). Diabetes 1992; 41:715-22.

11. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T ve ark. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care 2001; 24:683-9.

12. Trevisan M, Liu J, Bahsas FB ve ark. Syndrome X and mortality: a population based study. Risk factor and life expectancy Research group. Am J Epidemiol 1998; 148:958-66.

13. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-up Study. Am J Med 1995; 98:476.

14. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. Circulation 1997; 96:2455.

15. Dilaveris PE ve ark. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. Am Heart J 1998; 135:733–38.

16. Dilaveris PE, Gialofos EJ. Clinical and electrocardiographic predictors of recurrent atrial fibrillation. Pacing Clin Electrophysiol 2000 Mar; 23(3):352-8.

17. Chang M, Lee SH, Lu J. The role of P wave in prediction of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Int J Cardiol 1999 Mar 15; 68(3):303-8.

Tablo 1: Gruplara ait veriler*

	Vaka Grubu (n=60)	Kontrol Grubu (N=25)
Yaş	38,80±8,89 (17–55)	37,08±7,97 (26–55)
Bel Çevresi (cm)	103,52±8,94 (89–132)	73,00±7,14 (55–85)
VKİ (kg/m ²)	34,81±5,17 (26,4–49,9)	22,50±2,38 (18,5–25,2)
SKB (mm Hg)	145,85±18,70 (122–201)	124,96±7,13 (112–139)
DKB (mm Hg)	92,03±9,81 (74–118)	78,88±4,75 (68–86)
AKŞ (mg/dl)	105,45±41,95 (68–246)	83,76±9,37 (70–110)
Tg (mg/dl)	174,25±87,21 (61–448)	74,88±20,57 (42–118)
HDL–Kol (mg/dl)	45,85±8,68 (28–76)	53,20±10,97 (32–82)
LDL–Kol (mg/dl)	126,58±29,08 (48–190)	95,24±33,71 (31–172)
T–Kol (mg/dl)	207,87±41,26 (135–294)	164,36±36,08 (111–264)
T–Kol/HDL–Kol	4,61±0,95 (3,11–6,70)	3,17±0,76 (1,76–4,66)
Pmax (msn)	106,67±8,37 (100–120)	95,20±7,70 (80–110)
Pmin (msn)	51,33±9,47 (30–70)	59,20±10,37 (40–80)
Pd (msn)	55,33±10,32 (40–80)	36,00±11,54 (20–60)

*VKİ: Vücut kitle İndeksi; SKB: Sistolik kan basıncı; DKB: Diyastolik kan basıncı; AKŞ: Açlık kan şekeri; Tg: Trigliserid; HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein; LDL: Düşük dansiteli lipoprotein; T–Kol: Total kolesterol; Pmax: Maksimum p dalga süresi; Pmin: Minimum p dalga süresi; Pd: P dalga dispersiyonu



18. Rosiak M, Bolinska H, Ruta J. P wave dispersion and P wave duration on SAEKG in predicting atrial fibrillation with acute myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2002 Oct; 7(4):363-8.
19. Elsasser A, Schlepper M, Klovekorn WP, Cai WJ, Zimmermann R, Muller KD, et al. Hibernating myocardium: an incomplete adaptation to ischemia. *Circulation* 1997; 96:2920.
20. Sugiura T, Iwasaka T, Takahashi N, Yuasa F, Takeuchi M, Hasegawa T, et al. Factors associated with atrial fibrillation in Q wave anterior myocardial infarction. *Am Heart J* 1991; 121:1409.
21. Hayano J, Sakakibara Y, Yamada M, Ohte N, Fujinami T, Yokoyama K, et al. Decreased magnitude of heart rate spectral components in coronary artery disease. Its relation to angiographic severity. *Circulation* 1990; 81:1217.
22. Lammers WJ, Kirchhof C, Bonke FI, Allessie MA. Vulnerability of rabbit atrium to reentry by hypoxia. Role of inhomogeneity in conduction and wavelength. *Am J Physiol* 1992; 262:47.

Sorumlu Yazar: Dr. Barış Yılmaz
S.B. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
4. Dahiliye Kliniği, Ankara - TÜRKİYE
Gsm: 0 505 248 74 80
E-mail: dryilmazb@gmail.com

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Ve Sistemik Hastalıkların Birlikteliği: Neden mi? Yoksa Sonuç mu?

Associated Systemic Disease in Obstructive Sleep Apnea Syndrome : Is It Cause or Result?

Ceren ERSÖZ ÜNLÜ¹, Emel ÇADALLI TATAR², Güleser SAYLAM²

¹S.B.Cihanbeyli Devlet Hastanesi,KBB Kliniği, Konya - TÜRKİYE

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

Geliş Tarihi: 12.11.2010

Kabul Tarihi: 22.03.2011

Özet

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS); uyku sırasında tekrarlayan tam (apne) veya parsiyel (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur. OUAS için en önemli risk faktörleri olan yaş, cinsiyet ve obezitenin aynı zamanda bir çok sistemik hastalığın oluşumunda önemli rol oynadığı bilinmektedir. OUAS ve sistemik hastalıkların sadece ortak risk faktörlerini paylaşmadıklarını, birbirlerinden diğer risk faktörleri olmaksızın etkilendiklerini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. OUAS’da meydana gelen hipoksemi, sempatik aktivitede artış, intratorasik negatif basınçta artış gibi patofizyolojik değişiklikler bazı sistemik hastalıkların gelişiminde rol oynamaktadır. Benzer şekilde sistemik hastalıklarla meydana gelen hemodinamik değişiklikler de OUAS gelişiminden sorumlu olabilmektedir. Bu hastalıkların birbiriyle olan bağlantıları sadece neden ve sonuç ilişkisi olmalarından kaynaklanmamaktadır. Aynı hastada OUAS ve diğer sistemik hastalıklardan birinin birlikte bulunması hastanın morbidite ve mortalitesini önemli ölçüde etkilemektedir. Bu nedenlerle OUAS ve sistemik başka bir hastalığa sahip hastalarda tedavi her iki hastalığı da kapsayacak şekilde düzenlenmelidir. Bu yazıda kardiyovasküler, serebrovasküler, pulmoner ve endokrin sisteme ait bazı hastalıkların OUAS ile olan ilişkilerini gözden geçirdik.

Anahtar Kelimeler: OUAS; sistemik hastalıklar; risk faktörü.

Abstract

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is characterized by repetitive episodes of complete (apnea) or partial (hypopnea) obstruction of upper airways and frequently decrease in blood oxygen saturations during sleep. The most important risk factors for OSAS are age, gender and obesity and they also take important role in the development of many systemic diseases. OSAS and systemic diseases do not only share common risk factors, but there are also reports that they affect each other without the presence of other risk factors. Pathophysiological changes of OSAS like hypoxemia, increased sympathetic activation, increased negative intrathoracic pressure take part in the development of some systemic diseases. Similarly, hemodynamic changes occurred in systemic diseases may be responsible for development of OSAS. These diseases are not only reason and result for each other. The presence of both OSAS and one of the other systemic diseases in the same patient affects the morbidity and mortality significantly. Because of these reasons, treatment must be given for both diseases in patients with OSAS and another systemic disease. In this article, we reviewed the relationship between some of the cardiovascular, cerebrovascular, pulmonary and endocrine diseases and OSAS.

Keywords: OSAS; systemic diseases; risk factor.



Giriş

Uykuda solunum bozuklukları arasında en sık görüleni obstrüktif uyku apne-hipopne sendromudur (OUAS) (1). OUAS; uyku sırasında tekrarlayan tam (apne) veya parsiyel (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur. Young ve ark. orta yaş erişkin popülasyonun kadında %2 ve erkekte %4 oranında OUAS kriterlerini karşıladığını saptamıştır (2). İlerleyen yaşla birlikte OUAS görülme sıklığı artmaktadır (2,3,4). OUAS için en önemli risk faktörleri olan yaş, cinsiyet ve obezitenin, aynı zamanda bir çok sistemik hastalığın oluşumunda önemli rol oynadığı bilinmektedir. OUAS patofizyolojisinde en çok üzerinde durulan konu hipoksemi ve bununla ilişkili artan sempatik tonusun tüm organ sistemlerinde oluşturduğu hemodinamik değişikliklerdir. Kişide oluşan hemodinamik değişikliklerin hangi sistemi etkileyeceği bilinmemekle birlikte yapılan çalışmalarda sistemik pek çok hastalık ile OSAS birlikteliği gösterilmiştir. Unutulmaması gereken önemli bir nokta birbirinden bağımsız çok sayıda faktörün OSAS oluşumunda özellikle şiddetinde rol almasıdır.

Kardiovasküler Hastalıklar ve OUAS Birlikteliği

Kardiovasküler sisteme ait hastalıklar OUAS'nda morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenini oluşturmaktadır. Her ne kadar OUAS ve kardiovasküler hastalıklar ortak risk faktörlerine sahip olsa da son zamanlarda uyku apnesinin kardiovasküler hastalık riskini bağımsız olarak arttırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Sempatik aktivitede artış, hemodinamik değişiklikler, inflamatuvar mediatörlerde artış ve protrombotik faktörlerde artış, oksidatif stres, intra-toraksik basınç değişiklikleri OUAS'nda artmış kardiovasküler riskle ilişkili olduğu öne sürülen potansiyel mekanizmalardır (5). OUAS olan hastalarda karşımıza en çok çıkan kardiovasküler hastalıklar; hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve aritmilerdir.

OUAS'lu hastalarda OUAS olmayan hastalara göre daha fazla hipertansiyon görülmektedir ve OUAS'nun şiddeti arttıkça hipertansiyonun sıklığında da artma izlenmiştir (6). Sistolik-diastolik hipertansiyon sempatik sinir sisteminin önemli bir rol aldığı birçok etyolojik faktörü yansıtırken, izole sistolik hipertansiyon yaşa bağlı arteriyel kompansiyonun azalmasından kaynaklanır (7). Haas ve ark.'ının yaptığı bir çalışmada uykuda solunum bozukluklarının 60 yaş altında sistolik-diastolik hipertansiyonla ilişkili bul-

nurken, 60 yaş üzerindeki kişilerde sistolik-diastolik hipertansiyonla uyku solunum bozuklukları arasında ilişki bulunmamış. İzole sistolik hipertansiyon ise her iki yaş grubunda da uyku solunum bozuklukları ile ilişkili bulunmamış (8). Hipertansiyon ve uykuda solunum bozukluğu arasındaki ilişki genç hastalarda (özellikle normal kiloda olanlarda) daha belirginken yaş ilerledikçe bu ilişki azalmaktadır ve cinsiyet veya menapoz hipertansiyonla uykuda solunum bozukluğu arasındaki ilişkiyi etkilememektedir (9). OUAS olan hastalarda bradikinine maksimum dilatasyon yanıtının OUAS olmayanlara göre belirgin şekilde azaldığı, nazal CPAP (continuous positive airway pressure) tedavisinden sonra bradikinine maksimal dilatasyon yanıtının arttığı görülmüştür (10).

Son zamanlarda OUAS ve metabolik sendrom ilişkisi gündeme gelmiştir. Metabolik sendrom; obezite, insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemi ile seyreden kardiovasküler hastalık riskinin yüksek olduğu bir hastalıktır. OUAS olmayan bireylere göre OUAS olan hastalarda metabolik sendrom görülme sıklığı yüksek bulunmuştur (11).

Güney ve ark. yaptıkları çalışmada OUAS'ın karotid arterlerin intima-media kalınlıklarını (IMK) artırdığı, dolayısıyla ateroskleroza zemin hazırladığını ortaya koymuşlardır (12). Yun ve ark. da benzer şekilde karotid arterlerde IMK'ın arttığını ayrıca endotelial mikropartikül sayısında da artış olduğunu göstermişlerdir (13). Baguet ve ark. yeni tanı konmuş OUAS hastalarında hastalığın şiddetiyle IMK arasında fark görmese de, ortalama SaO₂'nin %93.5'in altına düşen hastalarda karotis hipertrofi prevalansını daha yüksek bulmuşlardır (14). Diğer risk faktörleri olmadan OUAS'ın tek başına endotelial onarımı bozduğu ve apopitozu hızlandırdığı öne sürülse de (15, 16), OUAS'ın endotelial onarım ve apopitozda değişikliğe neden olmadığını ve bu değişikliklerin obezite gibi ortak risk faktörlerinden kaynaklandığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır (17). Nguyen ve ark. nazal CPAP kullanımında OUAS olan hastalarda miyokardiyal perfüzyon rezervinin düzeltilmesini göstermiştir, bu nedenle erken dönemde endotelial disfonksiyonu düzelterek kardiovasküler hastalık oluşumunu önleyebileceği sonucu çıkmaktadır (18). Kardiovasküler hastalıklarda artış olmasının nedenlerinden birinin de trombosit agregasyonunun artmasının olabileceği, ve ayrıca nazal CPAP verilen hastalarda 90 gün içinde trombosit agregasyonunda azalma olduğu belirtilmiştir (19). Tedavi edilmeyen OUAS koroner arter hastalığı olan hastaların prognozunu kötüleştirir. Lavie kronik intermitan hipoksiye bağlı gelişen potansiyel kardioprotektif etkiyle ilgili son bulgularla birlikte orta seviyede uyku ap-

nesi olan yaşlıların sağkalım avantajları birleştirildiğinde apnenin yaşlılarda uyku sırasında adaptasyon yollarını aktive etme olasılığını artırdığını öne sürmüştür (20).

Kalp yetmezliği ve OUAS arasındaki ilişki biraz daha karışıktır. Bir taraftan OUAS kardiyak fonksiyonu kötü yönde etkileyip bu nedenle kalp yetmezliğinin oluşumunda rol oynayabilirken, diğer yandan kalp yetmezliğinin kendisi de santral veya obstrüktif tipte uyku apnenin oluşumuna neden olabilmektedir (21). Sistolik kalp yetmezliği olan hastaların en az %45'inde apne-hipopne indeksi 10 ve üzerinde ve en az %40'ında 15 ve üzerindedir (22). Gece boyunca tekrarlayan apne atakları sol ventrikül transmural basıncında ani artışlara neden olarak miyokard iskemisi, kontraktıl fonksiyonlarda bozulma ve ventriküler dilatasyonda önemli rol oynar. OUAS'a bağlı hipertansiyon gelişimi de yine ventrikül yükünü artırmaktadır. Kalp yetmezliği, obstrüktif uyku apnesini boyunda yumuşak dokularda ödem oluşturarak direkt artırabilir. Kalp yetmezliği tedavisi OUAS'nun ağırlığını da azaltmaktadır (23,24).

OUAS'da en sık karşımıza çıkan kardiyak aritmiler; bradikardi ve taşikardilerdir. Bradikardi genellikle apnenin başlangıcında ortaya çıkar, solunumun düzelmesiyle taşikardi meydana gelir (25). OUAS'da baroreflaks ve kemoreflaks disfonksiyonuna bağlı olarak tekrarlayan kan oksijen desaturasyonları ve beraberinde arterial karbon dioksit seviyelerinde artış izlenmektedir, buna bağlı olarak da sempatik sistem aktive olmaktadır (26,27). Sempatik aktivitenin uzun süre aktive kalmasına bağlı olarak atriumda anormal elektriksel iletim oluşur, bu da özellikle atrial fibrilasyon olmak üzere supraventriküler aritmi oluşmasına neden olur (28). Ventriküler aritmilerin ise daha çok hipoksemiye bağlı olduğu gösterilmiştir. Uyku apnesinin nazal CPAP ile tedavisi sonrasında atrial fibrilasyonun azaldığı izlenmiştir (29).

Serebrovasküler Hastalıklar ve OUAS Birlikteliği

OUAS'da inme görülme sıklığı normal bireylere göre daha fazladır (30). Serebral hemodinamiklerde değişiklik olması, hipoksemi, serebral otoregülasyonda bozukluk serebral iskemi gelişmesinin ana nedenleri olarak gösterilmektedir. OUAS hastalarında uyku sırasında beyin omurilik sıvısında ataklar halinde belirgin artış olması serebral kan akımını azaltabilmektedir. Apne sırasında artmış negatif intratoraksik basınca bağlı olarak arteriyel kan akımında azalma olması ve kafa içi basınçta giderek artış olması serebral perfüzyonu azaltmaktadır. OUAS olan hastalarda

ayrıca trombosit agregasyonu ve plazma fibrinojen düzeyi daha yüksek bulunmuştur (31).

Bunun yanında Johnson ve Johnson yaptığı meta-analizde inme ve transient iskemik atak geçiren hastaların %72'sinde uykuda solunum bozukluğu bulunduğunu tespit etmişlerdir. Bu oranın tekrarlayan inme vakalarında (%74) ilk kez inme oluşanlara (%57) göre daha yüksek ve nedeni belli olmayan inme vakalarında (%82) nedeni belli olanlara (%48-66) göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Santral apne hastaların ancak %7'sinde görülmüştür (32)

İnme sonrasında apne gelişmesi kognitif fonksiyonlarda azalma, tekrarlayan inme riskinde artış ile bağlantılıdır. Apne-hipopne indeksi ve serebral ak maddede metabolik bozukluk arasında belirgin bir ilişki bulunmuştur (33). Obstrüktif uyku apnesinin inmenin nedeni mi yoksa sonucu mu olduğuna bakılmaksızın, bu iki hastalığın birlikteliği yüksek morbidite ve mortalite ile seyretmektedir (34).

Pulmoner Hastalıklar ve OUAS Birlikteliği

OUAS'nun kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), astım, interstisyel akciğer hastalığı gibi akciğer hastalıkları ile birlikteliği durumu "overlap sendromu" denmektedir. En sık birlikteliği olan akciğer hastalığı KOAH olduğu için overlap sendromu dendiğinde genellikle OUAS+KOAH birlikteliği anlaşılmaktadır (35). Overlap sendromu ağır olmayan KOAH hastaları arasında %14'lük (36), OUAS hastaları arasında ise %11'lik bir prevalansa sahiptir (37). Bednarek ve ark. her iki hastalığın birbirleriyle birlikte görülme sıklığının genel popülasyona göre daha fazla olmadığını belirtmişlerdir (38).

KOAH pulmoner havayollarının obstrüksiyonu ve azalmış hava akımı ile karakterize solunum sisteminin progresif olarak kötüye gitmesi durumudur. OUAS ile birlikte bulunduğu hem alt hem de üst solunum yollarında obstrüksiyon meydana gelmekte ve birliktelikleri hastanın morbidite ve mortalitesini artırmaktadır (39).

OUAS astım hastalarında hastalığın alevlenmesinde risk faktörü olarak suçlanmaktadır. Ayrıca astım hastalarında OUAS septomları genel popülasyona göre daha fazla görülmektedir. Nöromekanik refleks bronkokonstrüksiyon gelişmesi, gastroözofageal reflü, lokal ve sistemik inflamasyon astım ataklarının kontrolünün bozulmasında öne sürülen mekanizmalardır (40).

Endokrin Hastalıklar ve OUAS Birlikteliği

Diaetes mellitus (DM), OUAS için hem neden hem de sonuç olabilir. DM için obezite, visseral yağlanmada artış,



ilerlemiş yaş gibi risk faktörleri aynı zamanda OUAS ile de bağlantılıdır. Her ne kadar ortak risk faktörlerine sahip olsalar da çalışmalar uykuda solunum bozukluklarının diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak intermitan hipoksemiye bağlı olarak insülin direnci üzerinde kötü etkisi bulunmaktadır (41, 42). İnsülin direnci ve glukoz toleransında bozulma ise kilo alımını artırarak OUAS'ın ciddiyetini arttırmaktadır (42). Ayrıca hem DM hem de OUAS kardiovasküler hastalık riskini artırmaktadır (43).

Hipotiroidizmin OUAS oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir. Dilde ve nazofarenkste mukoprotein birikimine bağlı olarak üst havayolunun daralması ve solunum kontrolünde düzensizlikler oluşması OUAS oluşumunda öne sürülen iki mekanizmadır. Tiroksin replasman tedavisinin bu hastalarda uykuda solunum bozukluklarını sıklıkla düzelttiği bildirilmiştir (44).

Sonuç olarak OUAS ve sistemik hastalıkların birlikteliği hastalarda morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde etkilemektedir. Tedaviye dirençli hastalıklarda altta yatan başka nedenler araştırılırken OUAS mutlaka akılda bulundurulmalı ve bu beraberliğin ortaya konduğu hastalarda tedavi her iki hastalığı da kapsayacak şekilde düzenlenmelidir.

Kaynaklar

1. Schäfer H, Pauleit D, Sudhop T, Gouni-Berthold I, Ewig S, Berthold HK. Body fat distribution, serum leptin, and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. *Chest*. 2002;122: 829-839.
2. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-1235.
3. Redline S, Kirchner L, Quan SF, Gottlieb DJ, Kapur V, Newman A. The effects of age, sex, ethnicity, and sleep disordered breathing on sleep architecture. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 406-418.
4. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, Walsleben JA, Finn L, Enright P, Samet JM. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: The sleep hearth health study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 893-900.
5. Parish JM, Somers VK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc*. 2004; 79(8): 1036-1046.
6. Bayram NA, Çiftçi B, Güven SF, Bayram H, Diker E. Obstrüktif uyku apne sendromu şiddeti ile hipertansiyon arasındaki ilişki. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2007; 7: 378-382.
7. Lakatta EG, Levy. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a set up for vascular disease. *Circulation*. 2003; 107(1): 139-146.

8. Haas DC, Foster GL, Nieto FJ, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, Young T, Pickering TG. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension: Importance of discriminating between systolic-diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the sleep heart health study. *Circulation*. 2005; 111: 614-621.

9. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin H, Ten Have T, Leiby BE, Vela-Bueno A, Kales A. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med*. 2000; 160: 2289-2295.

10. Duchna HW, Guilleminault C, Stoohs RA, Faul JL, Moreno H, Hoffman BB, Blaschke TF. Vascular reactivity in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: 187-191.

11. Lam JCM, Ip MSM. An update on obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome. *Curr Opin Pulm Med*. 2007; 13: 484-489.

12. Güney E, Arslan M, Şalk İ, Doğan ÖT, Akkurt İ. Obstrüktif uyku apne sendromunun karotid arterler üzerine etkisi. *Cumhuriyet Med J*. 2009; 31:288-294.

13. Yun CH, Jung KH, Kim SH, Ji KH, Park HK, Kim HC, Lee ST, Lee SK, Roh JK. Increased circulating endothelial microparticles and atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *J Clin Neurol*. 2010; 6: 89-98.

14. Baguet JP, Nadra M, Barone-Rochette G, Ormezzano O, Pierre H, Pepin JL. Early cardiovascular abnormalities in newly diagnosed obstructive sleep apnea. *Vascular Health and Risk Management*. 2009; 5: 1063-1073.

15. Jelic S, Lederer DJ, Adams T, Padeletti M, Colombo PC, Factor P, Jemtel THL. Endothelial repair capacity and apoptosis are inversely related in obstructive sleep apnea. *Vascular Health and Risk Management*. 2009; 5: 909-920.

16. El Solh, Akkinnusi ME, Baddoura FH, Mankowski CR. Endothelial cell apoptosis in obstructive sleep apnea: a link to endothelial dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175: 1186-91.

17. Martin K, Stanchina M, Koultab N, Harrington EO, Rounds S. Circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells in obstructive sleep apnea. *Lung*. 2008; 186(3): 145-50.

18. Nguyen PK, Katikireddy CK, McConell MV, Kushida C, Yang PC. Nasal continuous positive airway pressure improves myocardial perfusion reserve and endothelial-dependent vasodilation in patients with obstructive sleep apnea. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2010; doi: 10.1186/1532-429X-12-50.

19. Oga T, Chin K, Tabuchi A, Sumi K, Takahashi K, Handa T, Takahashi K et al. Effects of obstructive sleep apnea with intermittent hypoxia on platelet aggregability. *J Atheroscler Thromb*. 2009; 16: 862-869.

20. Lavie P, Lavie L. Unexpected survival advantage in elderly people with moderate sleep apnoea. *J Sleep Res*. 2009; 18(4): 397-403.

21. McNicholas WT, Bansignore MR. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J*. 2007; 29: 156-178.

22. Wexler L, Javaheri S. Sleep apnea is linked to heart failure, but does treatment improve outcome? *Cleve Clin J Med*. 2005; 72(10): 929-936.

23. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: Obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003; 107: 1671-1678.

24. Tkacova R, Rankin F, Fitzgerald FS, Floras JS, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on obstructive sleep apnea and left ventricular afterload in patients with heart failure. *Circulation*. 1998; 98: 2269-2275.

25. Bayram NA, Diker E. Obstrüktif uyku apnesi sendromu ve kardiyak aritmi. *Arch Turk Soc Cardiol*. 2008; 36(1): 44-50.

26. Narkiewicz K, Pesek CA, Kato M, Phillips BG, Davison DE, Somers VK. Baroreflex control of sympathetic nerve activity and heart rate in obstructive sleep apnea. *Hypertension*. 1998; 32: 1039-1043.

27. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Montana N, Dyken ME, Phillips BG, Somers VK. Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1998; 97: 943-945.

28. Hersi AS. Obstructive sleep apnea and cardiac arrhythmias. *Annals of Thoracic Medicine*. 2010; 5(1): 10-17.

29. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 107(20): 2589-2594.

30. Munoz R, Duran-Cantolla J, Martinez-Vila E, Gallego J, Rubio R, Aizpuru F, De la Torre G. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke*. 2006; 37: 2317-2321.

31. Mohsenin V, Culebras. Sleep-related breathing disorders and risk of stroke editorial comment: balancing and breathing. *Stroke*. 2001; 32: 1271-1278.

32. Johnson KG, Johnson DC. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2010; 6(2): 131-137.

33. Kuniyoshi FHS, Pusalavidyasagar S, Singh P, Somers VK. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnoea. *Indian J Med Res*. 2010; 131: 196-205.

34. Basetti CL, Milanova M, Gugger M. Sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke: diagnosis, risk factors, treatment, evolution and long-term clinical outcome. *Stroke*. 2006; 37: 967-972.

35. Köktürk O, Çiftçi O. Overlap sendromu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2003; 51(3): 333-348.

36. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Ifoundza T, Oswald M, Kessler R. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151: 82-86.

37. Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, Redline S, Lebowitz M, Samet J, et al. Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167: 7-14.

38. Bednarek M, Plywatcewski R, Jonczac L, Zielinski J. There is no relationship between chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea syndrome: a population study. *Respiration*. 2005; 72: 142-149.

39. Zamarron C, Paz VC, Morete E, Matias FC. Association of chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea consequences. *International Journal of COPD*. 2008; 3(4): 671-682.

40. Alkhalil M, Schulman E, Getsy J. Obstructive sleep apnea syndrome and asthma: What are the links? *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2009; 5(2): 71-78.

41. Ip MSM, Lam B, Ng MMT, Lam WK, Tsang KWT, Lam KSL. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165: 670-676.

42. Punjabi NM, Sorkin JD, Katzel LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165: 677-682.

43. Resnick HE, Redline S, Shahar E, Gilpin A, Newman A, Walter R, Ewy GA, Howard BV, Punjabi NM. Diabetes and sleep disturbances. *Diabetes Care*. 2003; 26:702-709.

44. Lin CC, Tsan KW, Chen PJ. The relationship between sleep apnea syndrome and hypothyroidism. *Chest*. 1992; 102: 1663-1667.

Sorumlu Yazar: Op. Dr. Emel ÇADALLI TATAR
S.B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
2. KBB. Kliniği, Ankara - TÜRKİYE

Tel: 596 21 32
E-mail: ectatar@gmail.com

Huzursuz Bacak Sendromu

Restless Legs Syndrome

Aysel MİLANLIOĞLU

Bitlis Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Bitlis - TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 24.01.2011

Kabul Tarihi: 22.03.2011

Özet

Huzursuz bacak sendromu sık görülen, bacaklardaki huzursuzluk veya istenmeyen duyumsamalar ile karakterize olan ve acilen bacakların hareket ettirilmesini gerektiren bir hastalıktır. Kısa süre önce yapılan epidemiyolojik çalışmalar, hastalıkta bayan üstünlüğünün olduğunu ve hastalığın prevalansının %10'lara kadar ulaştığını rapor etmiştir. Semptomlar sıklıkla akşamları dinlenme sırasında veya geceleri görülür iken bacakların hareket ettirilmesi veya yürüme ile semptomlar hafiflemektedir.

Bugün, hastalığın etyopatogenezi halen tam olarak bilinmemektedir. Fakat dopaminerjik ajanlar ile hızlı ve dramatik iyileşmenin olması, hastalıktaki temel mekanizmanın dopaminerjik sistem disfonksiyonu olduğunu ortaya koymaktadır. Farmakolojik tedavi uyku veya yaşam kalitesinin bozulduğu hastalarda tercih edilmelidir. Dopamin reseptör agonistlerinden özellikle pramipexol ve ropirinol ilk tercih edilen ilaçlardır.

Anahtar Kelimeler: Huzursuz bacak sendromu; dopamin reseptör agonistleri; demir; uyku bozukluğu.

Abstract

Restless legs syndrome is a common disease characterized by uncomfortable or unpleasant sensations which is needed to move the legs urgently. Recent epidemiological studies reported the prevalence of this disease up to 10%, with a female preponderance. Symptoms often occur at rest in the evening or at night and are alleviated by moving the legs or walking.

Today, the etiopathogenesis is still completely unknown. However, the rapid and dramatic improvement with the dopaminergic agents suggest that the basic mechanism is the dopaminergic system dysfunction. Pharmacological treatment should be preferred to those patients who suffer from the impairment of sleep or life quality. Dopamine receptor agonists, especially pramipexole and ropirinole, are the first line drugs.

Keywords: Restless legs syndrome; dopamine receptor agonists; iron; sleep disorder.

Tanım

Huzursuz bacak sendromu (HBS); sık fakat akla gelmediği için çoğu zaman teşhisi atlanan, bacaklarda istem dışı, huzursuzluk verici veya istenmeyen duyumsamalar şeklinde tarif edilen, hemen hareket ettirme ihtiyacının duyulduğu ve hareket etmekle kısmen bu şikâyetlerin azaldığı klinik tabloyla karakterizedir. Semptomlar özellikle televiz-

yon izleme, araba veya uçak ile uzun mesafelere yolculuk etme, uyumak için yatağa uzanma gibi uzun süreli istirahat veya hareketsizlik dönemlerinde başlamakta veya kötüleşmektedir (1).

Patogenez

Bugüne kadar, HBS patogenezini tam olarak anlayamamamıza rağmen son zamanlarda ki en sık kabul görülen görüş;

diensefalik A11 dopaminerjik nöronların etkilenmesiyle ilgili hipotezdir. Bu dopaminerjik nöronlar, spinal kordun dorsal boynuzlarına giden projeksiyonlar ile nosiseptif afferentlerin modülasyonunu sağlamaktadır. Ratlarda A11 nukleusun spesifik lezyonunda insanlardaki HBS'na benzeyen uyku latansında uzama, uyku süresinde azalma ve dikey pozisyonda kalma süresinde artma gibi özelliklerin geliştiği gözlemlenmiştir (2).

HBS'lu hastaların beyin omurilik sıvısı analizleri, transkranyal doppler ultrason incelemesi ve otopsi çalışmalarında beyin demir içeriğinin azaldığı görülmüştür. Demir; beyin dopamin üretimi ve sinaptik yoğunluğu, miyelin sentezi, enerji üretimi, norepinefrin ve serotonin gibi nörotransmitter sentezinde önemli bir role sahiptir. Araştırmacılar, beyin demir miktarındaki bu azalmanın dopaminerjik sistemde bazı anormalliklere neden olarak hastalardaki HBS semptomlarının ortaya çıkmasına neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir (3). Yakın zamanda yapılan 3 çalışmada da serum ferritin düzeyinin 50 mcg/L den daha düşük olmasının HBS gelişiminde önemli olduğu vurgulanmıştır (4, 5, 6).

Epidemiyoloji ve Genetik

Epidemiyolojik çalışmalar HBS semptomlarının genel popülasyondaki sıklığını ortalama % 7.2 olarak açıklar iken bu oran ülkemizde % 3.2 olarak ifade edilmiştir (7).

HBS, primer ve sekonder olmak üzere iki ana grupta incelenmektedir. Primer formu, önemli miktarda genetik geçişin olduğu ve vakaların en az %50'sinde aile öyküsünün olduğu gruptur. Son yıllarda genomla ilgili yapılan çalışmalarda HBS ile ilişkili sırasıyla 2p, 6p ve 15q kromozomlarda lokalize olan MEIS1, BTBD9, MAP2K5 genomik bölgeleri bulunmuştur (8). Özellikle ailesel vakalarda 9p-24-22 kromozomda lokalize DRSIS (Dopamine Receptor Specific Individual Sensitivity) mutasyonunun varlığı da gösterilmiştir (9).

Sekonder formun en sık görülen nedenleri demir eksikliği, son dönem böbrek hastalığı, gebelik, diyabet, multipl skleroz gibi hastalıklar ve selektif serotonin-reuptake inhibitörleri gibi çeşitli ilaçların kullanılmasıdır.

Klinik ve Teşhis

HBS'lu hastaların hemen hepsi kalitesiz uykudan şikâyet etmektedir. Hastaların büyük bir kısmı yatağa uzandığında ortaya çıkan bacaklarındaki bu huzursuzluk nedeni ile uyuyamaz iken bazıları hemen uyur fakat kısa bir süre sonra bacaklardaki rahatsız edici bu his onların uykudan uyanmasına neden olmaktadır.

Uyku laboratuvarı çalışmalarında HBS'li hastaların %85'den fazlasının uykunun periyodik ekstremite hareketleri (PLMS) olarak da bilinen uyku sırasında, tekrarlayıcı, stereotipik hareketlere sahip oldukları gözlemlenmiştir. PLMS, ayak başparmağının ekstansiyonu, ayak bileklerinin dorsifleksiyonu, kalça ve dizlerin fleksiyonu şeklinde ritmik hareketler ile karakterizedir. Polisomnografi kayıtlarında PLMS'ler, 0.5-10 saniye kadar süren, istirahat elektromiyografisinde amplitüdü 8mV olan, bir ekstremitenin hareketinin başlangıcından diğer hareketin başlangıcına kadar 5-90 saniyelik intervallerin geçtiği, 4 veya daha fazla sayıda tekrarlayan hareketler olarak tanımlanır (10).

HBS'nun diğer ana özelliklerinden biri de semptomların akşamüstü veya gece saatlerinde kötüleşmesidir. Sirkadyen patern ile ilgili yapılan çalışmalarda, bacaklardaki huzursuzluğun sirkadyen bir ritminin olduğu; bu huzursuzluğun gece yarısı maksimum iken sabah saatlerinde minimum olduğu ortaya konulmuştur. Bazı araştırmacılar, HBS'da bacaklardaki duyusal ve motor semptomların artmasından önce melatonin sekresyonunda değişikliklerin olduğunu bulmuşlardır (11). Melatonin sekresyonu ile dopamin aktivitesinin sirkadyen eğrisi arasında ters bir ilişkinin olması ise oldukça ilginçtir.

HBS teşhisi klinik olarak konmakta olup; aşağıdaki tanı kriterlerinden 4'nün olması kesin HBS teşhisi için yeterlidir.

a) Bacaklardaki huzursuzluğun oturma veya uzanma ile kötüleşmesi

b) Bacakların hemen hareket ettirilmesi

c) Hareket etmek ile bu huzursuzluğun kısmen veya tamamen rahatlaması

d) Bacaklardaki bu huzursuzluğun gün içerisinde akşam veya gece saatlerinde olması veya kötüleşmesi

HBS teşhisinde yardımcı olan diğer destekleyici kriterler ise kişide bu durum nedeni ile uyku bozukluğunun olması, kardeş veya aile öyküsünün varlığı, uyku incelemelerinde PLMS indeksinin saatte ≥ 5 olmasıdır (10).

Tedavi

Dünyada HBS'nun bugünkü modern tedavisiyle ilgili ilk adımı atan ve bu hastalığın tedavi sürecinin gelişiminde büyük emekleri olan gururumuz Türk nöroloji profesörü Prof. Dr. Şevket Akpınar'dır.

Her ne kadar bugüne kadar pek çok tedavi seçeneği ortaya konulmuşsa da HBS'nun küratif bir tedavisi bulunmamıştır. Tedavi halen semptomların rahatlatılması esasına dayanmaktadır.



1- Non-farmakolojik Tedavi

Non-farmakolojik tedavi seçenekleri ve bu tedavilerin etkinlikleri ile ilgili çalışmalar yetersizdir. 12 haftalık randomize bir çalışmada egzersizin (haftada 3 kez yapılan aerobik kondisyon programı) HBS semptomlarında belirgin azalmaya neden olduğu ortaya konulmuştur (12). HBS'li hastalar, uykusuzluğun önlenmesi için iyi bir uyku hijyenine sahip olmalı; akşam geç saatlerde kafein, alkol almamalı ve ağır yemekler yememelidir.

Anektodal olarak yatmadan önce yapılan sıcak bir banyonun, konsantrasyon gerektiren bazı işlerle meşgul olmanın, bacaklara soğuk veya sıcak olarak yapılan bazı uygulamaların da hastalardaki semptomları azalttığı ortaya konulmuştur. Son zamanlarda kognitif davranışçı terapinin de etkili olduğu söylene de bu konuyla ilgili halen yeterli çalışma yoktur.

2- Farmakolojik Tedavi

HBS, toplumda sık görülmesine rağmen her hastanın farmakolojik yöntemler ile tedavi edilmesine gerek yoktur. Tedavi planını belirleyen en önemli kriter, kişinin uyku kalitesi veya yaşam kalitesindeki bozulmanın derecesidir. Tedavinin ilk basamağını dopaminerjik ajanlar oluşturmaktadır.

Yatmadan 1 saat önce 100-200 mg L-dopamin, dopa dekarboksilaz enzim inhibitörleriyle birlikte alınmasının semptomlarda azalmaya neden olduğu çeşitli çalışmalar ile ortaya konulmuştur (13). L-dopa tedavisindeki unutulmaması gereken en önemli nokta rebaund fenomenidir. L-dopaminin yarılanma ömrünün 1 saat gibi kısa olması nedeni ile gecenin ikinci yarısında kandaki miktarın düşmesine bağlı olarak semptomların tekrar alevlenmesi %18.6 ile %72 oranında görülmektedir. Bu rebaund fenomenin özellikle spinal seviyedeki dopaminin D2 ve D3 reseptörlerinden ziyade D1 reseptörünün stimülasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir (14).

Ergot (kabergolin ve pergolid) ve esas olarak non-ergot (pramipexol, ropirinol, transdermal rotigotin) dopamin reseptör agonistlerinin de HBS semptomatolojisinde etkili olduğu bilinmektedir (15,16). Son zamanlarda tolerabilitesi, yarılanma ömrü ve D3 reseptörüne yüksek affinitesi göz önüne alındığında pramipexol ve ropirinolün HBS'ü tedavisinde ilk tercih edilebilecek seçenekler olduğu ortaya konulmuştur.

Çift-kör, plasebo-kontrollü bir çalışmada, ortalama 0.35 mg/gün pramipexolün vakaların %80'den fazlasında semptomlarda belirgin iyileşmeye neden olduğu ve rebaund etkisinin %8.5 - %39 arasında değiştiği rapor edilmiştir (17).

Uzun süreli, açık uçlu bir başka çalışmada ise ortalama 1.90 mg/gün dozundaki ropirinolün HBS'li hastaların %82'de etkili olduğu gösterilmiş ve rebaund fenomenin olduğu rapor edilmemiştir (18).

Non dopaminerjik tedavi seçeneklerinden biri de opioidlerdir. Her ne kadar oksikodon ve tramadolün etkinliği ile ilgili çalışmalar ortaya konulsa da bu grup ilaçların tolerans problemi ve bağımlılık yan etkilerinden dolayı dopaminerjik tedaviye dirençli az bir hasta grubu için denemesi önerilmektedir (19).

Dopaminerjik tedavilerin etkisiz veya yan etkiler nedeni ile kullanılmadığı hastalarda alternatif olarak antiepileptik ilaçlardan biri olan ve nöropatik ağrı tedavisinde etkili olduğu bilinen gabapentin, gabapentin enakarbil, pregabalinin veya daha az oranda benzodiazepinlerin de etkili olabileceği unutulmamalıdır. Gabapentin ve pregabalinin HBS'ü tedavisinde sedatif ve sensoriyal modüle edici özelliklerinden dolayı etkili olduğu düşünülmektedir. Birkaç çalışmada ise klonazepam, nitrazepam, lorazepam ve temazepamın uyku kalitesini artırır iken PLMS ve PLMS'ye bağlı uyanmaları azalttığı gösterilmiştir.

Serotonerjik antidepresanların HBS şikayetlerinde artışa neden olmasının ortaya konulmasından sonra özellikle komorbid depresyon ve anksiyete bozukluğu olan hastalarda non-serotonerjik ajan olan bupropiyon da tercih edilebilmektedir.

HBS'nun patogenezindeki beyin demir miktarının azalmasına dayanarak özellikle pediatrik HBS'li hastalarda serum ferritin düzeyi 50 mcg/L altında ise oral demir replasmanı da önerilmektedir. Oral demir tedavisi günde 2 kez 100-200 mg C vitamini ile birlikte alınan 325 mg ferroz sülfat ile yapılabilmektedir. İntravenöz demir tedavisi anafaksi riski nedeni ile pek tercih edilmemektedir.

Kısa süre önce yapılan randomize, çift-kör bir çalışmada, serum ferritini < 45 µg/L olan hastalarda 1000 mg/gün intravenöz demir sükrözün akut faz (7 hafta) ve uzun süreli takipte (12 ay) HBS semptomlarını azalttığı ortaya konulmuştur (20).

Sonuç

HBS, toplumda sık görülen bir hastalıktır. Bugüne kadar etyopatogenezi tam olarak bilinmese de düşük serum ferritin düzeyi ve dopaminerjik sistem disfonksiyonu patogenezi önemli bir rol oynamaktadır. Teşhis klinik olarak konular ve tedaviye, uyku ve yaşam kalitesi bozulan hastalarda gerek duyulmaktadır. Patogenezin daha iyi anlaşılması ve daha iyi tedavi seçeneklerinin ortaya konulabilme-

si için gelecekte daha geniş hasta sayılarının olduğu kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- Allen RP, Picchetti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J, et al. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institute of Health. *Sleep Med* 2003; 4:101-9.
- Qu S, Le W, Zhang X, Xie W, Zhang A, Ondo WG. Locomotion is increased in a11-lesioned mice with iron deprivation: a possible animal model for restless legs syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007;66:383-8.
- Allen RP, Earley CJ. The role of iron in restless legs syndrome. *Mov Disord* 2007;22:440-8.
- Sun ER, Chen CA, Ho G, Earley CJ, Allen RP. Iron and the restless legs syndrome. *Sleep* 1998;21:371-7.
- Frauscher B, Gschliesser V, Brandauer E, El-Demerdash E, Kaneider M, Rucker L, et al. The severity range of restless legs syndrome (RLS) and augmentation in a prospective patient cohort: association with ferritin levels. *Sleep Med* 2009;10:611-5.
- Trenkwalder C, Hogl B, Benes H, Kohlen R. Augmentation in restless legs syndrome is associated with low ferritin. *Sleep Med* 2008;9:572-4.
- Trenkwalder C, Högl B, Winkelmann J. Recent advances in the diagnosis, genetics and treatment of restless legs syndrome. *J Neurol* 2009;256:539-53.
- Winkelmann J, Schormair B, Lichtner P, Ripke S, Xiong L, Jalilzadeh S, et al. Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nat Genet* 2007;39:1000-6.
- Akpınar S. In restless legs syndrome, the neural substrates of the sensorimotor symptoms are also normally involved in upright standing posture and biped walking. *Med Hypotheses* 2009;73:169-76.
- Picchetti MA, Picchetti DL. Advances in pediatric restless legs syndrome: Iron, genetics, diagnosis and treatment. *Sleep Medicine* 2010;11:643-51.
- Michaud M, Dumont M, Selmaoui B, Paquet J, Fantini ML, Montplaisir J. Circadian rhythm of restless legs syndrome symptoms: relationship with biological markers. *Ann Neurol* 2004;55:372-80.
- Aukerman MM, Aukerman D, Bayard M, Tudiver F, Thorp L, Bailey B. Exercise and restless legs syndrome: a randomized controlled trial. *J Am Board Fam Med* 2006;19: 487-93.
- Oertel WH, Trenkwalder C, Zucconi M, Benes H, Borreguero DG, Bassetti C, et al. State of the art in restless legs syndrome: practice recommendations for treating restless legs syndrome. *Mov Disord* 2007;22:466-75.

14- Vignatelli L, Billiard M, Clarenbach P, Garcia-Borreguero D, Kaynak D, Liesiene V, et al. EFNS guidelines on management of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in sleep. *Eur J Neurol* 2006;13:1049-65.

15- Oertel WH, Stiasny-Kolster K, Bergtholdt B, Hallström Y, Albo J, Leissner L, et al. Efficacy of pramipexole in restless legs syndrome: a six-week, multicenter, randomized, double-blind study (effect-RLS study). *Mov Disord* 2007; 22:213-9.

16- Quilici S, Abrams KR, Nicolas A, Martin M, Petit C, Llew PL, et al. Metaanalysis of the efficacy and tolerability of pramipexole versus ropinirole in the treatment of restless legs syndrome. *Sleep Med* 2008;9:715-26.

17- Trenkwalder C, Hening WA, Montagna P, Oertel WH, Allen RP, Walters AS, et al. Treatment of restless legs syndrome: an evidence-based review and implications for clinical practice. *Mov Disord* 2008;23:2267-302.

18- Garcia-Borreguero D, Grunstein R, Sridhar G, Dreykluft T, Montagna P, Dom R, et al. A 52-week open-label study of the long-term safety of ropinirole in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med* 2007;8:742-52.

19- Trenkwalder C, Hening WA, Montagna P, Oertel WH, Allen RP, Walters AS, et al. Treatment of restless legs syndrome: an evidence-based review and implications for clinical practice. *Mov Disord* 2008;23:2267-302.

20- Grote L, Leissner L, Hedner J, Ulfberg J. A randomized, double-blind, placebo controlled, multi-center study of intravenous iron sucrose and placebo in the treatment of restless legs syndrome. *Mov Disord* 2009;24:1445-52.

Sorumlu Yazar: Uz. Dr. Aysel MİLANLIOĞLU
Bitlis Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Bitlis-Türkiye
Gsm: 0 530 826 3565
E-mail: ayselmilanlioglu@yahoo.com

Familial Myeloproliferative Diseases And Jak2 Mutation: Two Case Reports And Review of Literature

Ailesel Miyeloproliferatif Sendrom: İki Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Özlem SAHİN BALCIK¹, Murat ALBAYRAK², Simten DAĞDAŞ³, Tülay TAMÖZLÜ⁴, Osman YOKUŞ⁵, Funda CERAN³, Gülsüm ÖZET³

¹Ankara Oncology Education and Research Hospital Hematology Department, Ankara - TURKEY

²Dışkapı Yıldırım Beyazıt Education and Research Hospital Department of Hematology, Ankara, TURKEY

³Ankara Numune Education and Research Hospital Hematology Department TURKEY

⁴Ankara Numune Education and Research Hospital Department of 4th Internal Medicine, TURKEY

⁵Kayseri Education and Research Hospital Hematology Department TURKEY

Geliş Tarihi: 15.10.2010

Kabul Tarihi: 22.03.2011

The summary of this article was presented as a poster at the "XXXII. Ulusal Hematoloji Kongresi" Poster No: P0198 November 8-12, 2006, ANTALYA/TÜRKİYE).

Abstract

Chronic myeloproliferative diseases (CMD) include chronic myeloid leukemia, polycythemia vera, essential thrombocytosis and idiopathic myelofibrosis. They course with the abnormal clonal proliferation of hematopoietic precursors. The detection of CMD in some families as clusters suggests that hereditary factors play part in etiology. Here two cases from the same family who were evaluated for JAK2 mutation are presented. Case 1: In a 69 year old female, thrombocytosis and polycythaemia were established during analysis and further investigations were carried out. Conventional cytogenetic examination was found to be normal. FISH (Fluorescence in situ hybridization) analysis did not detect BCR/ABL fusion. JAK2-V617F mutation was established. Case 2: a 39 year old female whose mother was diagnosed with CMD one year ago underwent investigations for control and when progressive leukocytosis, thrombocytosis and polycythaemia developed in the last two months. With conventional cytogenetic examination, t(9;22) was established in all metaphases. BCR/ABL fusion was detected using FISH. JAK2-V617F mutation was not detected. Conclusion: Although familial cases do not occur frequently, their presence suggests that genetic factors may play role in the etiology of CMD. In the evaluation of these two cases, the role of JAK2 mutation in familial CMD could not be shown.

Keywords: Myeloproliferative Disorders; Chronic myeloid leukemia; Polycythemia vera, Essential thrombocytosis; Myelofibrosis.

Özet

Kronik miyeloproliferatif hastalıklar (KMPH); kronik miyeloid lösemi (KML), polistemia vera (PV), esansiyel trombositoz (ET), ve idiopatik miyelofibrozisi (IMF) içerir. Kronik miyeloproliferatif hastalıkların nedeni tam olarak bilinmemekte ancak hematopoetik kök hücreden köken aldıkları düşünülmektedir. Hematopoetik prekürsörlerin anormal klonal proliferasyonu ile seyredeler. Bazı ailelerde KMPH olgularının saptanması etiolojide herediter faktörlerin de yeri olduğunu düşündürmektedir. Kliniğimizde izlediğimiz aynı aileden 2 olgu KMPH etiopatogenezine katkı sağlamak amacı ile sunuma uygun bulunmuştur.

katkı sağlamak amacı ile sunuma uygun bulunmuştur.

Olgu 1: 69 yaşında bayan olgu, yapılan tetkikler esnasında trombositoz ve polistemi saptanması üzerine ileri araştırmalar yapıldı. Konvansiyonel sitogenetik inceleme normal olarak bulundu. FISH (Fluorescence in situ hybridization) analizinde BCR/ABL füzyonu tespit edilmedi. JAK2 V617F mutasyonu (+) saptandı.

Olgu 2: 39 yaşında bayan, annesinde 1 yıl önce KMPH tespit edilen olgunun kontrol amaçlı yapılan tetkiklerinde son 2 ay içerisinde progresif olarak artan lökositoz, trombositoz ve polistemi gelişmesi üzerine ileri araştırmalar yapıldı. Lökositoz, trombositoz ve polisteminin olası sekonder nedenleri ekarte edildi. Konvansiyonel sitogenetik inceleme normal olarak bulundu.

Sonuç: Ailesel olgular sık olarak görülmese de KMPH etiopatogenezde genetik faktörlerin sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda çevresel faktörlerin de ailesel KMPH olgularının gelişimine katkıda bulunacağı gözden kaçırılmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Miyeloproliferatif hastalıklar; kronik miyeloid lösemi; polistemia vera; esansiyel trombositoz; miyelofibroz.

Introduction

In the classification originally made by Damashek, chronic myeloproliferative diseases are divided into four groups, namely chronic myeloid leukemia (CML), polycythaemia vera (PV), essential thrombocytosis (ET) and idiopathic myelofibrosis (IMF).¹ The common characteristics of these diseases are the proliferation of one or more than one cell series, the presence of relatively normal hemopoietic maturation, the appearance of hepatosplenomegaly, transformation into acute leukemia in various organs and the development of fibrosis in bone marrow. In various studies, it has been established in familial myeloproliferative diseases that there is erythropoietin receptor translocation, mutation in von Hippel-Lindau protein, and mutations in thrombopoietin gene, which suggests that cytokine growth factor signal transmission may play part in the appearance of chronic myeloproliferative diseases.⁽²⁻⁴⁾ In the current classification, CML is evaluated separately due to the co-existence of t(9;22) and its response to imatinib mesylate treatment.⁵ In the new classification, hypereosinophilic syndrome and systemic mast cell disease was included in CMD. The causes of the development of chronic myeloid leukemia, systemic mastocytosis and hypereosinophilic syndrome have been elucidated with molecular studies.⁽⁶⁻⁸⁾ In recent studies, in JAK2 kinase, at position 617, valine to phenylalanine substitution (V617F) unique point mutation has been identified.⁽⁹⁻¹²⁾ This mutation occurs commonly in chronic myeloproliferative diseases. JAK2-V617F mutation is found in some of the myeloid series cells of almost all patients with PV and around half of IMF and ET patients have this mutation.¹³

The accumulation of CMD in some families suggests that hereditary factors may play role in etiology. Here, two cases from the same family who were evaluated for JAK2 mutation are presented.

Case Presentation

Case 1: When thrombocytosis and polycythaemia were established in a 69 year old female patient, further investigations were carried out. Probable secondary causes of thrombocytosis and polycythaemia were ruled out. In abdominal ultrasonography, spleen was found to be at normal size. Arterial oxygen saturation was over 92%. In bone marrow biopsy, increase in all three series together with slight and focal increase in reticulin were established. Conventional cytogenetic analysis, yielded normal results (46,XX). In FISH analysis, BCR/ABL fusion could not be detected. JAK2-V617F mutation was found (+) by Real Time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) method.

Case 2: A 39 year old female patient was analysed for control as CMD was diagnosed in her mother a year ago and upon the progressive development of leukocytosis, thrombocytosis and polycythaemia, further investigations were carried out. Probable secondary causes of leukocytosis, thrombocytosis and polycythaemia were ruled out. In abdominal ultrasonography, the size of the spleen was found to be normal. Arterial oxygen saturation was over 92%. In bone marrow biopsy, connective tissue and blast increase was not observed. It was evaluated as hypercellular bone marrow with marked increase in granulocyte series. In conventional cytogenetic analysis, t(9;22) was detected in all metaphases. Of 100 nucleus evaluated with



FISH, BCR/ABL fusion was found in 20. JAK2-V617F mutation was not found.

Discussion

The cause CMD is not known completely. However, it is thought that they emanate from hematopoietic stem cell. In the literature, familial CMD cases arising at childhood and at advanced ages are presented. The majority of cases are familial PV cases, to be followed by familial ET, familial CML and IMF cases in decreasing order of frequency. (15-23) In some reports, there are familial cases with different CMD, as in our cases. (24-26) It has been established that familial cases usually occur at advanced age and are autosomal dominant. (26-28) Our cases were mother and daughter, which is consistent with autosomal dominant transmission. Their ages were 69 and 39 respectively, which is also congruent with the reports in the literature. JAK2-V617F mutation is one which occurs commonly in CMD. JAK2-V617F mutation is found in some of myeloid series cells of almost all patients with PV and around half of patients with IMF and ET have this mutation. In CML, JAK2-V617F mutation is not observed. Therefore, there must be other factors which may account for the etiopathogenesis of CMD. Our first case was diagnosed with ET and has JAK2-V617F mutation. Our second case was diagnosed with CML and does not have the above mutation. So, the relation of JAK2 mutation with familial CMD could not be demonstrated in the evaluation of these two cases. The presence of familial cases suggests that environmental carcinogens may also account for the etiopathogenesis of CMD as well as genetic factors. (18) Yet, in our cases there was no history of carcinogenic contact. In order to evaluate the relation of JAK2 mutation with familial CMD thoroughly, further studies including more cases are required. CMD is a heterogeneous disease group and with the rapid development of molecular diagnostic methods, it will be possible to shed light on some points in their pathogenesis which are not still clarified.

Acknowledgment

We thank the medical squad of hematology department of Ankara Numune Education and Research Hospital for their contributions to the study, and Mustafa Ibrahim Yilmazer for evaluating the language of the study.

References

1. Damashek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood* 1951;6:372-75.
2. De la Chapelle A, Träskelin AL, Juvonen E. Truncated erythropoi-

etin receptor causes dominantly inherited benign human erythrocytosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993 May 15;90(10):4495-9.

3. Kralovics R, Prchal JT. Genetic heterogeneity of primary familial and congenital polycythemia. *American Journal of Hematology*. 2001;68:115-21.

4. Ding J, Komatsu H, Wakita A, et al. Familial essential thrombocythemia associated with a dominant positive activating mutation of the c-MPL gene, which encodes for the receptor for thrombopoietin. *Blood*. 2004;103: 4198-200.

5. Tefferi A. Polycythemia vera: a comprehensive review and clinical recommendations. *Mayo Clin Proc*. 2003 Feb;78(2):174-94.

6. Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2000;96: 3343-56.

7. Tefferi A, Pardanani A. Clinical, genetic, and therapeutic insights into systemic mast cell disease. *Current Opinion in Hematology*. 2004;11: 64.

8. Gotlib J, Cross NC, Gilliland DG. Eosinophilic disorders: molecular pathogenesis, new classification, and modern therapy, *Best Practice & Research. Clinical Haematology*. 2006;19: 535-69.

9. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet*. 2005;365:1054-61.

10. Levine RL, Wadleigh M, Cools J, et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell*. 2005;7: 387-97.

11. James C, Ugo V, Le Couedic JP, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature*. 2005;434:1144-48.

12. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, et al. A gain of function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *The New England Journal of Medicine*. 2005;350: 1779-90.

13. Tefferi A. Classification, diagnosis and management of myeloproliferative disorders in the JAK2V617F era. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006:240-5.

14. Tefferi A. Pathogenetic mechanisms in chronic myeloproliferative disorders: polycythemia vera, essential thrombocythemia, agnogenic myeloid metaplasia, and chronic myelogenous leukemia. *Semin Hematol*. 1999 Jan;36(1 Suppl 2):3-8.

15. Waddell CC, Brown JA, Riggs SA, White MR. Polycythemia vera occurring in two brothers. *South Med J*. 1982 Aug;75(8):1010-1.

16. Burnside P, Salmon DC, Humphrey CA, Robertson JH, Morris TC. Polycythaemia rubra vera in monozygotic twins. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981 Aug 22;283(6290):560-1.

17. Friedland ML, Wittels EG, Robinson RJ. Polycythemia vera in identical twins. *Am J Hematol*. 1981;10(1):101-3.

18. Ratnoff WD, Gress RE. The familial occurrence of polycythemia vera: report of a father and son, with consideration of the possible etiologic role of exposure to organic solvents, including tetrachloroethylene. *Blood*. 1980 Aug;56(2):233-6.

19. Brubaker LH, Wasserman LR, Goldberg JD, Pisciotta AV, McIntyre OR, Kaplan ME, Modan B, Flannery J, Harp R. Increased prevalence of polycythemia vera in parents of patients on polycythemia vera study group protocols. *Am J Hematol*. 1984 May;16(4):367-73.

20. Cario H, Pahl HL, Schwarz K, Galm C, Hoffmann M, Burdelski M, Kohne E, Debatin KM. Familial polycythemia vera with Budd-Chiari syndrome in childhood. *Br J Haematol*. 2003 Oct;123(2):346-52.

21. Eyster ME, Saletan SL, Rabellino EM, Karanas A, McDonald TP, Locke LA, Luderer JR. Familial essential thrombocythemia. *Am J Med*. 1986 Mar;80(3):497-502.

22. Tokuhata GK, Neely CL, Williams DL. Chronic myelocytic leukemia in identical twins and a sibling. *Blood*. 1968 Feb;31(2):216-25.

23. Rossbach HC. Familial infantile myelofibrosis as an autosomal recessive disorder: preponderance among children from Saudi Arabia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2006 Jul-Aug;23(5):453-4.

24. Pérez-Encinas M, Bello JL, Pérez-Crespo S, De Miguel R, Tome S. Familial myeloproliferative syndrome. *Am J Hematol*. 1994 Jul;46(3):225-9.

25. Murphy S, Iland H, Rosenthal D, Laszlo J. Essential thrombocythemia: an interim report from the Polycythemia Vera Study Group. *Semin Hematol*. 1986 Jul;23(3):177-82.

26. Zaubner NP, Vlad LD. Myeloproliferative disorders in two New Jersey families. *N J Med*. 1995 Aug;92(8):530-2.

27. Miller RL, Purvis JD 3rd, Weick JK. Familial polycythemia vera. *Cleve Clin J Med*. 1989 Nov-Dec;56(8):813-8.

28. Prchal JT. Pathogenetic mechanisms of polycythemia vera and congenital polycythemic disorders. *Semin Hematol*. 2001 Jan;38(1 Suppl 2):10-20.

Address for Correspondence: Dr. Murat ALBAYRAK
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Education and Research Hospital
Department of Hematology, Ankara - TURKEY
Phone: 0 505 390 00 34
E-mail: muratalbayrak71@yahoo.com

A Case of Anomalous Origin of Circumflex Coronary Artery And Slow Coronary Flow Mimicking ST-elevation Myocardial Infarction

ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüsünü Taklit Eden Sirkumfleks Koroner Arter Çıkış Anomalisi ve Yavaş Koroner Akım Olgusu

Sadık AÇIKEL, Münevver SARI, Harun KILIÇ, Ramazan AKDEMİR

S.B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara - TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 20.10.2010

Kabul Tarihi: 22.03.2011

Abstract

Coronary artery anomalies are one of the rare reasons of acute coronary syndromes. The major reason for appropriately identifying and classifying coronary anomalies is to determine their propensity to develop myocardial ischemia. Slow coronary flow is also known as one of the reasons of myocardial ischemia. In this case report, we present a 38 year old man presented with typical prolonged rest angina accompanying by inferior ST elevation in electrocardiography and inferior wall hypokinesia in echocardiography. He was taken catheterization laboratory for mechanical coronary revascularization with primary percutaneous coronary intervention due to the suspicion of high risk acute coronary syndrome. However, coronary angiography revealed that the anomalous origin of the circumflex coronary artery from the right sinus of valsalva and coronary slow flow of circumflex coronary artery as a cause of inferior ST segment elevation and dynamic ST-segment-T wave changes with no evidence of significant obstructive coronary artery disease or thrombosis. Because of the treatment modalities in both STEMI and slow coronary flow are so different, we followed patient medically without pharmacological, and/or mechanical coronary revascularization which are the cornerstones in the treatment of the ST-segment elevation myocardial infarction.

Keywords: Coronary artery anomaly; slow coronary flow.

Özet

Koroner arter anomalileri akut koroner sendromların nadir nedenlerinden biridir. Koroner arter anomalilerinin tanımlanarak uygun sınıflandırılmasının başlıca amacı koroner arter anomalilerinin miyokardiyal iskemiye neden olabilmesidir. Yavaş koroner akım da miyokardiyal iskeminin nedenlerinden biri olarak bilinmektedir. Yazımızda tipik göğüs ağrısı ile başvuran ve elektrokardiyografide inferior derivasyonlarda ST yükselmesi, ekokardiyografisinde inferior duvar hipokinezisi saptanan 38 yaşında erkek hastayı sunmaktayız. Hasta yüksek riskli akut koroner sendrom şüphesi ile primer perkütan koroner girişimle mekanik revaskülarizasyon için kateter laboratuvarına alındı. Ancak koroner anjiyografide inferior derivasyonlarda ST elevasyonu ve dinamik ST-T değişikliklerinin nedeni olarak ciddi koroner arter hastalığı veya koroner arter trombozu olmaksızın sirkumfleks koroner arterin sağ sinüs valsavadan çıkış anomalisi ve sirkumfleks koroner arterde koroner yavaş akım olduğu gösterildi. ST yükselmeli miyokard infarktüsü ve yavaş koroner akımın tedavisindeki farklılıklar nedeniyle, vakamız ST yükselmeli miyokard infarktüsü tedavisinde önemli yeri olan trombolitik ve/veya mekanik revaskülarizasyon tedavileri uygulanmaksızın medikal olarak izlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter anomalisi; koroner yavaş akım.

Introduction

Coronary anomalies are defined as those angiographic findings in which the number, origin, course and termination of the arteries are rarely encountered in the general population. Coronary anomalies may occur in 1 to 5 percent of patients undergoing coronary arteriography.¹ The major reason for appropriately identifying and classifying coronary anomalies is to determine their propensity to develop fixed or dynamic myocardial ischemia and sudden cardiac death, particularly in young and otherwise healthy individuals. The anomalous circumflex coronary artery most commonly arises from a separate ostium within right sinus, or as a proximal branch of the right coronary artery.¹⁻³ Although this anomaly classified as benign and asymptomatic, and a few cases of sudden death, myocardial infarction and angina pectoris in the absence of atherosclerotic lesions have been reported.^{4,5} A reduction in velocity in coronary artery contrast filling during coronary arteriography that is called "slow coronary flow" is one of the reasons of myocardial ischemia and electrocardiographic changes. In this case report, we present a 38 year old man undergoing early coronary angiography because of the presence of higher coronary risk based on his clinical presentation. Coronary angiography revealed that the coronary slow flow and the anomalous origin of left circumflex coronary artery from right coronary sinus of valsalva with no evidence of significant obstructive coronary artery disease or coronary arterial thrombus.

Case Report

A 38 year old man presented emergency department with typical squeezing rest chest pain. He has experienced effort angina and dyspnea for 1 year. There was no history of any ischemic heart disease risk factors. On physical examination, blood pressure was 110/70 mmHg, heart rate was 75 beats/min and cardiopulmonary examination was normal but he was obese. Serial electrocardiographies revealed ST segment elevation in leads DIII, aVF and dynamic ST-segment depression and T wave changes in anterolateral leads during rest angina in emergency department (Figure 1A, and B). His echo imaging showed that his EF was 55% and hypokinesia of inferior wall. He was referred for early coronary angiography with probable diagnosis of acute inferior STEMI. Firstly, left coronary angiography was performed, and demonstrated that non-

significant atherosclerotic plaques of left anterior descending coronary artery (Figure 2A, 2B, 2C, and 2D). Right coronary angiography demonstrated anomalous origin of circumflex coronary artery from right coronary sinus of valsalva and also slow coronary flow of circumflex coronary artery with no evidence of coronary artery stenosis or thrombosis (Figure 2E, and 2F). Therefore, patient was followed medically for ST segment elevation in inferior leads without fibrinolytic therapy or mechanical revascularization, and also antiplatelet therapy such as clopidogrel or glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. His first set of cardiac enzymes at presentation was 0.01µg/l and another set of enzymes was drawn six hours after admission, revealing a troponin I level of less than 0.01µg/l (upper limit, 0.01µg/l), and low-density cholesterol level was 123.8 mg/dL. After CAG, ST elevation in inferior leads and anterolateral T wave changes, inferior wall hypokinesia were improved during follow-up. It was considered that anomalous origin of left coronary artery and slow coronary flow were probable reasons of coronary ischemia causing rest angina, ST-segment elevation in electrocardiography and hypokinesia of inferior wall in echocardiography. Following days he was free from angina, and also then discharged with low dose acetylsalicylic acid and statin therapy, and calcium channel blocker.

Figure 1.A- ST elevations in leads DIII and aVF suggesting inferior myocardial infarction

Figure 1.B- Dynamic electrocardiographic changes in inferior and anterolateral leads during anginal episode. Black arrows indicate increased ST elevation in inferior leads. White arrows indicate dynamic ST segment-T wave changes in leads V3-V6 and DI, aVL.

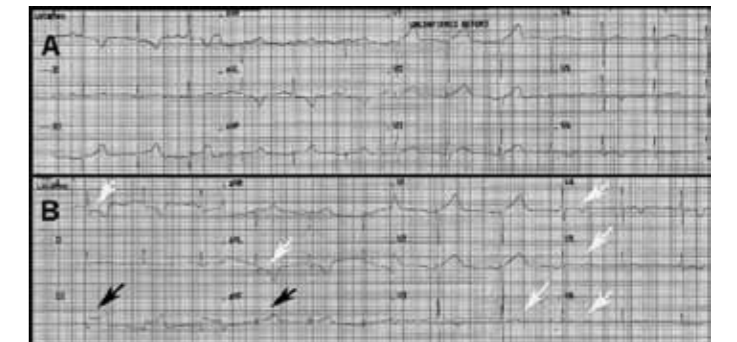


Figure 2-A, Figure 2-B, Figure 2-C and Figure 2-D. Left coronary angiography. Angiographic examinations demonstrate non-significant coronary plaques in left anterior descending coronary artery.

Figure 2-E Right coronary angiography demonstrates anomalous origin of circumflex coronary artery from right sinus of valsalva. White arrows indicate anomalous origin of circumflex coronary artery.

Figure 2-F The delayed distal coronary opacification and slow coronary flow of anomalous origin of circumflex coronary artery in right cranial oblique angiographic views. Black arrow indicates delayed opacification of circumflex coronary artery compared to opacification of distal right coronary artery.



Discussion

The left circumflex coronary artery can arise either as an initial branch of the right coronary artery or from a separate ostium in the right aortic sinus. The ectopic origin of the left circumflex coronary artery is a well recognized variant, which is the most common anomaly of the coronary arterial origin, accounting for 28% of anomalies identified

by cardiac catheterization and with an incidence of 1 in 300. After arising from contralateral sinus of Valsalva, an anomalous coronary artery most commonly take retroaortic anomalous path, specifically involving origination of the circumflex artery from the right sinus of Valsalva.¹⁻³ Although this anomaly is classified as benign and asymptomatic, a few cases of sudden death, myocardial infarction and angina pectoris in the absence of atherosclerotic lesions have been reported.⁴⁻⁶ In our report, we presented a case of unstable angina pectoris having dynamic electrocardiographic and echocardiographic changes mimicking inferior STEMI secondary to coronary artery anomaly and slow coronary slow with no evidence of coronary artery stenosis or thrombosis diagnosed with coronary angiography. Therefore, it was considered that anomalous origin of left coronary artery and slow coronary slow were probable reasons of coronary ischemia. Myocardial ischemia may result directly from coronary anomalies themselves (primary myocardial ischemic anomalies). Alternatively, it may be related to the fact that some coronary anomalies increase the probability of developing fixed obstructive disease (secondary myocardial ischemic anomalies) or transient ischemic events (secondary episodic myocardial ischemic anomalies).² Several potential mechanisms have been advanced to explain myocardial ischemia in patients with wrong sinus coronary anomalies including the acute angle take off and kinking of the coronary artery as it arises from the aorta; flap like closure of the abnormal slit like coronary orifice; compression of the anomalous coronary artery between the aorta and pulmonary trunk during exercise; and spasm of the anomalous coronary artery, possibly as a result of endothelial injury, wrong coronary sinus anomalies with evidence of acute myocardial ischemic damage and/or chronic ischemic injury with replacement-type fibrosis.⁴⁻⁸ Therefore, we hypothesized that recurrent ischemia secondary to coronary anomaly and also coronary slow flow might cause dynamic inferior ST segment elevation in electrocardiography and also hypokinesis of inferior wall in transthoracic echocardiography in our case report. Although the exact pathophysiological mechanism for coronary slow flow is not known, concomitant slow coronary flow may provoke these ischemic effects of coronary origin anomalies.⁴⁻¹⁰ The changes on coronary artery anatomy associated with coronary anomaly, including endothelial thickening in small vessels, impaired endothelial release of nitric oxide, and microvascular circulation may decrease coronary flow, so these may provoke coronary ischemia without significant coronary artery stenosis, and therefore we believe that these changes may cause electrocardiographic and echocardiographic signs of ischemia mimicking STEMI, as in our case report. Also, the differ-

ential diagnosis of ST segment elevation includes Takotsubo cardiomyopathy, which is typically characterized by reversible wall motion abnormalities of left ventricular apex and mid-ventricle, and it usually occurs in the presence of a normal coronary pattern.¹¹ However, it has been also demonstrated reversible electrocardiographic and wall motion abnormalities could exist in left ventricular inferior wall, so called Takotsubo variant.¹² Therefore, in our case report, electrocardiographic and echocardiographic abnormalities of inferior wall would also be related to slow flow in anomalous origin of circumflex coronary artery, and also raised the suspicion of Takotsubo variant (inferior variety). In our case report, it was also considered that anomalous origin of circumflex coronary artery and slow coronary flow may also associate with coronary vasospasm or procedural complications such as air or thrombus emboli. During CAG, air or thrombus embolism could generate a similar pattern including coronary slow-flow. However, in our case report, CAG was optimally performed by operators, and also not complicated with air or thrombus embolism. Also, we did not perform any provocative test to rule out vasospastic angina because of ongoing chest pain during coronary angiography. Therefore, we believe that presence of vasospastic properties of anomalous coronary arteries might also aggravate coronary ischemia and cause slow coronary slow.

Due to the suspicion of the high risk acute coronary syndrome, we performed early coronary angiography for mechanical revascularization which is preferred reperfusion strategy in the presence of STEMI. Interestingly, we did not found any significant coronary artery stenosis or thrombosis as a cause of ST segment elevation in inferior leads. Because of the treatments of STEMI and slow coronary flow without significant coronary artery stenosis or thrombosis are different, we believe that there might be a significant clinical effect of early coronary angiography for choosing optimal treatment strategy, especially in young patients, to eliminate hazardous bleeding effects of fibrinolytic and/or antiplatelet therapies such as clopidogrel, and glycoprotein IIb/IIIa inhibitors which are common treatment strategies used in STEMI.

In conclusion, coronary artery anomaly and concomitant coronary slow flow without coronary artery stenosis and/or thrombosis may provoke myocardial ischemia, and mimic STEMI by causing similar electrocardiographic and echocardiographic changes during coronary ischemia. Because of the treatment modalities in both STEMI and slow coronary flow are so different, early diagnosis of the coexistence of coronary artery anomaly and slow coronary flow by coronary angiography might have clinical importance

by choosing optimal treatment strategy in patients presenting with acute coronary syndrome.

References

1. Popma JJ. Coronary arteriography and intravascular imaging. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Braunwald E, editors. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: WB Saunders; 2008. p. 465-508.
 2. Angelini P, Villason S, Chan AV Jr., Diez JG. Normal and anomalous coronary arteries in humans. In: Angelini P, editor. Coronary artery anomalies: a comprehensive approach. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 27-150.
 3. Taylor AJ, Virmani R. Coronary artery anomalies. In: Crawford MH, Dimarco JP, Paulus WJ, editors. Cardiology. Philadelphia: Mosby; 2010. p. 231-41.
 4. Rozenman Y, Schechter D, Gilon D, Gotsman MS. Anomalous origin of the circumflex coronary artery from the right sinus of Valsalva as a cause of ischemia at old age. Clin Cardiol 1993;16(12):900-1.
 5. Frescura C, Basso C, Thiene G, Corrado D, Pennelli T, Angelini A, et al. Anomalous origin of coronary arteries and risk of sudden death: a study based on an autopsy population of congenital heart disease. Hum Pathol 1998;29(7):689-95.
 6. Cheitlin MD, De Castro CM, McAllister HA. Sudden death as a complication of anomalous left coronary origin from the anterior sinus of Valsalva, A not-so-minor congenital anomaly. Circulation 1974;50(4):780-7.
 7. Roberts WC. Major anomalies of coronary arterial origin seen in adulthood. Am Heart J 1986;111(5):941-63.
 8. Basso C, Maron BJ, Corrado D, Thiene G. Clinical profile of congenital coronary artery anomalies with origin from the wrong aortic sinus leading to sudden death in young competitive athletes. J Am Coll Cardiol 2000;35(6):1493-501.
 9. Saya S, Henneby TA, Lozano P, Lazzara R, Schechter E. Coronary slow flow phenomenon and risk for sudden cardiac death due to ventricular arrhythmias: a case report and review of literature. Clin Cardiol 2008;31(8):352-5.
 10. Sezgin AT, Sigirci A, Barutcu I, Topal E, Sezgin N, Ozdemir R, et al. Vascular endothelial function in patients with slow coronary flow. Coron Artery Dis 2003;14(2):155-61.
 11. Pemicova I, Garg S, Bourantas CV, Alamgir F, Hoye A. Takotsubo cardiomyopathy: a review of the literature. Angiology 2010;61(2):166-73.
 12. Ferrer MC, Moreno R, Villarreal S, Pérez-Vizcayno MJ, Hernández R, Macaya C. Transient inferior dyskinesia: The Tako-Tsubo syndrome applied to the right coronary artery. Int J Cardiol 2007;116(3):403-4.
- Sorumlu Yazar: Dr. Sadık Açıknel
S.B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara - Türkiye
Tel: 596 29 43
E-mail: sadik.acikel@tkd.org.tr

Boyunda Atipik Yerleşimli Kavernöz Hemanjiyom: Olgu Sunumu*Neck Cavernous Hemangioma With Atypical Localization: Case Report*

Fatih ÖZDOĞAN, K. Murat ÖZCAN, Talih ÖZDAŞ, Serdar ENSARİ

S.B. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 4. KBB Kliniği, Ankara - TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 01.07.2010

Kabul Tarihi: 22.03.2011

Özet

Hemanjiyomlar benign karakterde vasküler tümörlerdir ve embriyonik vasküler yapıların anormal gelişimine bağlı ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu tümörlerin % 60 'ı baş ve boyunda görülmektedir. Hemanjiyomlar kapiller, kavernöz ve kombine hemanjiyomlar olarak 3 gruba ayrılırlar. Kavernöz hemanjiyomlar baş ve boyun bölgesinde dil, parotis bezi ve timpanik membranda yerleşebilirken; sternokleidomastoid kas, trapez kas ve masseter kası gibi intramuskuler yerleşimi de nadiren görülmektedir. Cerrahi eksizyon asıl tedavi olmakla birlikte lezyonun lokalizasyonuna göre skleroterapi ve kriyoterapi de uygulanmaktadır. Servikal intervertebral foramene uzanan hemanjiyoma literatürde rastlanmamaktadır. Boyunda derin servikal fasya medialinde yerleşim gösteren C4-C5 intervertebral foramene ve vertebral artere uzanan kavernöz hemanjiyom olgusu literatür eşliğinde sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Kavernöz hemanjiyom; baş ve boyun; servikal kitle.

Abstract

Hemangiomas are benign vascular tumours and abnormal development of embryonic vasculature is the suspected cause. 60% of these tumours occur in the head and neck. Hemangiomas are classified into three groups; capillary, cavernous and mixt types. Cavernous hemangiomas have been described in the tongue, trapezius muscle, parotid gland, sternocleidomastoid muscle, timpanic membrane and masseter muscle on the head and neck. Although the actual treatment of surgical excision and sclerotherapy- cryotherapy is applied according to the localization of the lesion. Cervical intervertebral foramen extending hemangioma is not found in the literature. Deep cervical fascia medially localized in the neck and C4-C5 intervertebral foramen and vertebral artery extending to the case of cavernous hemangioma literature was presented.

Keywords: Cavernous Hemangioma; Head and neck; Cervical Mass.

Giriş

Hemanjiyomlar embriyonik vasküler yapıların anormal gelişimine bağlı ortaya çıkan benign karakterde vasküler tümörlerdir (1). Yaklaşık % 60 oranında baş-boyunda, % 25 oranında gövdede ve %15 oranında ekstremitelerde görülür (2). Kapiller, kavernöz ve mikst olmak üzere 3 tipe

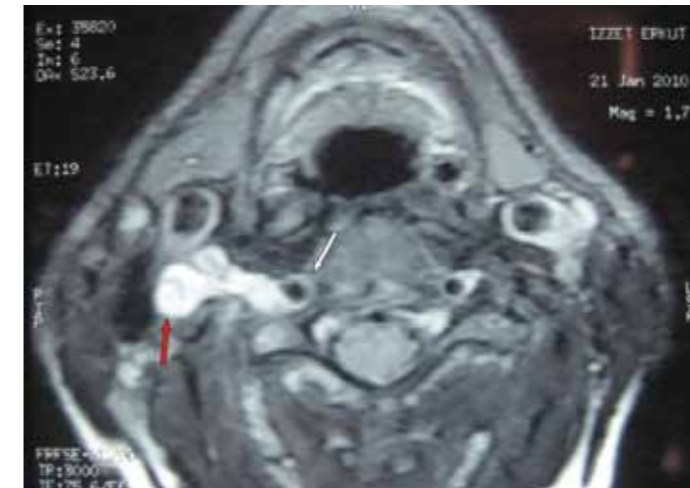
ayrılmışlardır (3). Kavernöz hemanjiyomlar derin yapıları tutarken, kapiller hemanjiyomlar yüzeysel yapıları tutar (4). Hemanjiyomlar lezyonun büyüklüğüne, boyundaki lokalizasyonuna göre semptom verirler. Kavernöz hemanjiyomlar baş boyun bölgesinde dil, parotis bezi, timpanik membranda sıklıkla görülmektedir (4). Derin servikal yapılarında yerleşime literatürde rastlanılamamakla birlikte,

sternokleidomastoid kas, trapez kas, masseter kası gibi intramuskuler yerleşim de nadiren görülmektedir (4,5). Boyundaki hemanjiyomlar genellikle doğumdan birkaç hafta sonra ortaya çıkarlar ve hayatın ilk 2 yılı boyunca hızlı büyüme gösterirken daha sonra yavaş büyüme gösterirler (6). Kavernöz hemanjiyomlar her yaşta görülebilmektedir ancak ileri yaşlarda daha nadir olarak tanı almaktadırlar. Literatürde daha önce rastlayamadığımız servikal vertebralar hizasında servikal foramene uzanan ileri yaşta tanı konan, kavernöz hemanjiyom vakası bu makalede sunulmuştur.

Olgu Sunumu

73 yaşında erkek hasta boyun sağ tarafta 6 aydır mevcut olan şişlik şikayeti ile başvurdu. Yapılan kulak burun boğaz muayenesinde boyun sağ tarafta üst ve orta juguler bölgeler arasında yaklaşık 2x2 cm boyutlarında palpasyonla ağrılı, fiks, derinde palpe edilen, ciltte renk değişikliğine neden olmayan orta sertlikte kitle tespit edildi. Hastanın diğer KBB muayeneleri doğal izlendi. Boyun manyetik rezonans görüntülemesinde 4. ve 5. servikal vertebra seviyesinde sağ nöral foramene uzanan, ekstraforaminal yerleşimli, lobüle konturlu, sağ vertebral arter ve karotid arter ile yakın komşuluğu izlenen T1A sekansta hipointens, T2A sekansta hiperintens sinyal değişikliği gözlenen, intravenöz kontrast madde enjeksiyonu sonrası kontrastlanan, 13x18x26 mm ebadında kitle lezyonu saptandı. (Şekil 1, 2).

Şekil 1- Aksiyel MR görüntülemesinde vertebral artere uzanım gösteren hemanjiom. (beyaz ok: hemanjiom, kırmızı ok: sağ vertebral arter)



Takiben hastaya genel anestezi altında boyundan kitle eksizeyonu operasyonu uygulandı. Mavi- mor renkteki kitlenin boyun sağ tarafta derin servikal fasya derininde, servikal pleksus altına yerleşmiş olduğu, 4. ve 5. servikal vertebralar arasından nöral foramene ve vertebral artere uzandığı görüldü. Kitle çevre dokulardan künt diseksiyonla ayrıldı ve eksize edildi. (Şekil 3, 4) Çıkarılan kitlenin histopatolojik incelemesi kavernöz hemanjiyom olarak rapor edildi.

Şekil 2- Koronal MR görüntümede intervertebral yerleşim gösteren hemanjiom. (beyaz ok: hemanjiom)



Şekil 3- Kitle çıkarıldıktan sonra operasyon sahası. (SCM: sternokleidomastoid kas, beyaz ok: sağ servikal pleksus, yıldız: sağ C4-C5 intervertebral foramen)



Şekil 4- Çıkarılan spesimenin görüntüsü.



Tartışma

Vasküler anomaliler şimdiye kadar kendi içinde endotelial özelliklerine ve klinik özelliklerine göre çeşitli şekillerde sınıflandırılmışlardır. Mulliken ve Glowacki (7) vasküler anomalileri endotelial proliferatif özelliklerine göre 2 gruba ayırmışlardır; hemanjiyomlar ve vasküler malformasyonlar. Jackson ve arkadaşları (8) ise klinik, histolojik, vasküler akım özelliklerine göre 3 sınıfa ayırmışlardır; hemanjiyomlar, vasküler malformasyonlar ve lenfatik malformasyonlar. Dünyada en fazla kullanılan sınıflandırma Mulliken ve Glowacki'nin sınıflandırmasıdır (7,8,9). Hemanjiyomlar da kendi içinde 3 alt gruba ayrılırlar: 1- Kapiller hemanjiyomlar, 2- Kavernöz hemanjiyomlar, 3- Mikst hemanjiyomlar (3).

Hemanjiyomlar infantlarda en sık görülen tümör çeşididir (10). Kavernöz hemanjiyomlar yada venöz malformasyonlar da özellikle baş- boyun bölgesinde en yaygın görülen vasküler malformasyonlardır. Bu lezyonlar doğumda mevcuttur ve yavaş venöz proliferasyonlar göstererek hayatın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkarlar. Kavernöz hemanjiyomlar deri, mukoza, kas, kemik, viseral yapılar gibi vücudun herhangi bir yerini tutabilir (7). Literatüre bakıldığında kavernöz hemanjiyomların baş-boyundaki yerleşim yerleri sıklıkla dil, timpan membran, karotid kılıf, parotid gland, trapez kas, masseter kası, sternokleidomastoid kavr (4,5). Bizim vakamızda tümör, C4-C5 servikal ver-

tebral arası yerleşimli, servikal nöral foramenlere ve vertebral artere uzanım göstermekteydi, literatüre bakıldığında benzer özellikte vaka saptanmamaktadır.

Ayırıcı tanıda lipomlar, karotid kılıf tümörleri, paragangliomalar, nöromalar, nörofibromlar ve malign tümörler düşünülmalıdır (11).

Tanımda kullanılan radyolojik metodlar; ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve anjiyografidir. Lezyon, MR görüntülemesinde T1 ağırlıklı sekanslarda hipointens, T2 ağırlıklı sekanslarda ise hiperintens olarak saptanır ve kontrast madde tuttuğu gözlenir (3). Bizim vakamızda da T1A sekansda hipointens, T2A sekansda hiperintens sinyal değişikliğine neden olan, intravenöz kontrast madde enjeksiyonu sonrası kontrastlandığı gözlenen kitle lezyonu saptandı. MR anjiyografi lezyonun vasküler olup olmadığı ve beslenmesi hakkında bilgi verir. Hastamızın MR anjiyografisinde ise kitlenin vasküler olduğu yapılarla belirgin ilişkisi olmadığı saptanmadı.

Histopatolojik incelemede kollajen doku içerisinde ince duvarlı vasküler kanallar ve içerisinde kan elemanları görülür (12). Bizim vakamızda da histopatolojik incelemede ince septalarla ayrılmış kanallar ve içerisinde kan elemanları saptandı.

Çoğu vakada hemanjiyomlara müdahale gerekmez, zamanla kendiliğinden involusyona uğrar. Bununla birlikte kitlenin bulunduğu lokalizasyon ve çevre dokulara olan etkisi nedeniyle cerrahi gerekebilmektedir (4). Seçilmiş vakalarda da cerrahi dışında tanımlanmış tedavi modaliteleri mevcuttur. Bunlar; kriyoterapi, skleroterapi, embolizasyon ve laser tedavileridir. Bunlardan kriyoterapide ciltte yaygın hipopigmentasyon ve atrofik skar oluşumu, Nd: YAG laser'de yumuşak doku hasarları gibi komplikasyonlar mevcuttur (6). Bizim vakamızda da kitlenin servikal pleksusa yaptığı bası nedeniyle hastanın yoğun bir şekilde ağrı yakınması mevcuttu. Servikal pleksusa bası olduğu ve vasküler malformasyonlar için beklenen bir lokalizasyon olmadığından dolayı kitlenin natürünün ortaya konulabilmesi için kitle eksizyonu operasyonuna karar verildi. Operasyon esnasında kitlenin boyun derin servikal fasya derininde vertebral aralarında vertebral nöral foramene ve vertebral artere uzandığını gözlemlendi. Kitle, bu yapıardan künt diseksiyonla diske edilerek eksize edildi.

senting as a giant cervical mass: a case report. Turk Neurosurg 2010; 20(1):69-72.

4- Zagzag J, Morris LG, DeLacure MD. Cavernous hemangioma of the carotid sheath. Otolaryngol Head Neck Surg 2009; 140(4):608-9.

5 Giudice M, Piazza C, Bolzoni A, et al. Head and neck intramuscular haemangioma: report of two cases with unusual localization. Eur Arch Otorhinolaryngol 2003; 260(9):498-501.

6- Werner JA, Dünne AA, Folz BJ, et al. Current concepts in the classification, diagnosis and treatment of hemangiomas and vascular malformations of the head and neck. Eur Arch Otorhinolaryngol 2001; 258(3):141-9.

7- Mulliken JB and Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: A classification based on endothelial characteristics. Plast Reconstr Surg 1982; 69(3): 412-22.

8- Jackson IT, Carreno R, Potparic Z, et al. Hemangiomas, vascular malformations, and lymphovenous malformations: Classification and methods of treatment. Plast Reconstr Surg 1993; 91(7): 1216-30.

9- Arneja JS, Gosain AK. Vascular malformations. Plast Reconstr Surg 2008; 121(4):195e-206e.

10- Gampper TJ, Morgan RF. Vascular anomalies: Hemangiomas. Plast Reconstr Surg 2002; 110(2):572-85.

11- Antonopoulos C, Karagianni M, Zolindaki C, et al. Cavernous hemangioma of infrahyoid carotid sheath and review of the literature on carotid sheath tumors. Head Neck 2009; 31(10):1381-6.

12- Jo BJ, Lee SH, Chung SE, et al. Pure epidural cavernous hemangioma of the cervical spine that presented with an acute sensory deficit caused by hemorrhage. Yonsei Med J 2006; 47(6):877-80.

Sorumlu Yazar: Dr. Fatih Özdoğan

S.B. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

4.KBB Kliniği, Ankara - TÜRKİYE

Tel: 508 52 32

GSM: 0 505 289 77 81

E-mail: ozdogan.fatih@gmail.com

ORTADOĞU TIP DERĐİSİ

YAZIM KURALLARI

YAZARLARIN DİKKATİNE

Kapsam

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

Yayın Dili

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

Yazı Metni Düzeni

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

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

Yazar Sıralaması

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



ÖRNEK:

KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİNDE VENA KAVA SÜPERİORUN NEDEN OLDUĞU SORUNLAR

Aslı GÜLER¹, Saniye YURT², Mehmet COŞKUN³

¹ Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Ankara

² Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi Radyoloji Kliniği, Ankara

³ Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara

Yapılandırılmış özet ve anahtar kelimeler

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

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

Kısaltmalar

Kısaltma, ilgili sözcüğün metin içinde ilk geçtiği yerde yapılmalı ve parantez içinde kısaltması gösterilmelidir. Başlık veya özetle kısaltma yapılmamalıdır. Ölçme birimleri – Metrik sistem birimleri kullanılmalıdır. İlaçlar – İlaçların jenerik isimleri (ticari isimleri kullanılmamalı), dozu, uygulama yolu ve uygulama sıklığı ile birlikte yazılmalıdır. Sayılar- 1-10 arasındaki sayılar yazı olarak (örn. beş, altı, yedi..), 10’dan daha büyükleri ise arabik (11, 13, 15...) yazılmalıdır. Cümle başına gelen sayılar yazıyla yazılmalıdır (örn. Onaltı hasta).

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

Tablolar

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

Şekil ve resimler

Tüm şekiller yazıda geçiş sırasına göre Arabi harflerle numaralandırılmalı ve bir başlığa sahip olmalıdır. Şekillerin elektronik uyarlamaları, yazı ile birlikte, ama ayrı bir dosya olarak jpg formatında olmalıdır. Sunulan çalışma yayına kabul edildiği zaman tüm şekillerin asılları yazarlardan istenir. Eğer renkli resim veya şekil içeren bir çalışma yayınlanmak üzere kabul edilirse, yazarlardan renkli basım ücreti istenir. Mikroskop görüntüsü içeren resimlerde boyama tekniği ve kullanılan büyütme resim başlığında belirtilmelidir. Şekil ve resimler için hazırlanan dosyalar online gönderme sistemine birer birer yüklenmeli ve bu dosyalara tercihen “manuscriptcode_fig1.jpg” gibi bir isim verilmeli, yazar veya kurum adını içeren dosya adları kullanılmamalıdır.

Eserlerin gönderilmesi

Metinlerin tamamı 3,5 inch’lik diskete ya da CD veya flash diske kopyalanmış olarak ve basılmış üç nüsha ile bir zarf içinde gönderilmelidir. Yazılar elektronik olarak da web sitemize gönderilebilir. İlişikteki üst yazıda metnin tüm yazarlarca okunduğu ve onaylandığı, yazının yayına kabul edilmesi halinde telif hakkının Dergiye devredileceği belirtilmelidir. Yazışma adresi makalenin sonunda belirtilmelidir.

Yazılar aşağıdaki adrese gönderilmeli ya da elden teslim edilmelidir.

ADRES:

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

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

KAYNAKLAR

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

ÖRNEK

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

SANDOSTATIN® LAR® KANITLANMIŞ GÜÇLÜ ETKİNLİK.



Sandostatin® LAR® - Fonksiyonel GEP NET'lere bağlı olarak ortaya çıkan semptomların tedavisinde etkinliği tüm dünyada kanıtlanmış önde gelen somatostatin analogu.



- Yıllar içerisinde 600.000'den fazla hasta tedavi yılı**
- 6.000'den fazla yayınlanmış makale***
- 600'den fazla klinik çalışma****



KANITA DAYALI GÜÇLÜ ETKİNLİK

TÜM DÜNYADA 4 MİLYON DOZDAN FAZLA SANDOSTATIN® LAR® UYGULANMIŞTIR.

Referanslar: 1. Wang Y, Wang Y, et al. Somatostatin analogs in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. J Clin Oncol. 2002; 20:1111-1121. 2. Kuo L, Sun J, et al. Somatostatin analogs in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. J Clin Oncol. 2002; 20:1111-1121. 3. Wang Y, Wang Y, et al. Somatostatin analogs in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. J Clin Oncol. 2002; 20:1111-1121.

** Sandostatin LAR®'in tüm dünyada 600.000'den fazla hasta tedavi yılına ulaştığına ilişkin veriler, 2002 yılında Sandostatin LAR®'in tüm dünyada 600.000'den fazla hasta tedavi yılına ulaştığına ilişkin verilerdir.

*** Sandostatin LAR®'in tüm dünyada 6.000'den fazla yayınlanmış makaleye referans alındığına ilişkin veriler, 2002 yılında Sandostatin LAR®'in tüm dünyada 6.000'den fazla yayınlanmış makaleye referans alındığına ilişkin verilerdir.

Herceptin®

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



Bilimsel Referans: 1. Pegibabti et al. JCO Clinical Practice Guidelines in oncology: Breast Cancer-2020¹

Farklı evrelerdeki HER2-pozitif meme kanserinde Herceptin ile tedavi edilen hastaların sağkalımının artırılması amacıyla yapılan bu çalışmada, HER2-pozitif meme kanserinde Herceptin ile tedavi edilen hastaların sağkalımının artırılması amacıyla yapılan çalışmada, HER2-pozitif meme kanserinde Herceptin ile tedavi edilen hastaların sağkalımının artırılması amacıyla yapılan çalışmada, HER2-pozitif meme kanserinde Herceptin ile tedavi edilen hastaların sağkalımının artırılması amacıyla yapılan çalışmada...



Herceptin ile tedavi edilen hastaların sağkalımının artırılması amacıyla yapılan bu çalışmada, HER2-pozitif meme kanserinde Herceptin ile tedavi edilen hastaların sağkalımının artırılması amacıyla yapılan çalışmada, HER2-pozitif meme kanserinde Herceptin ile tedavi edilen hastaların sağkalımının artırılması amacıyla yapılan çalışmada...

Bizimle iletişime geçmek için bizimle iletişime geçin.
Herceptin®'i sadece yetkili distribütörlerimizden satın alabilirsiniz.
Bilgi için: www.rosenthal.com.tr



Herceptin® ve Herceptin Rosenthal, Rosenthal tarafından tescim edilmiştir.