

ORTADOĞU[®]

TIP

DERGİSİ

ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL



3 Ayda Bir Yayınlanır
Bilimsel Tıp Dergisi
Mart 2014, Cilt:6 Sayı:1
ISSN NO : 1309-3630



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

Meme Kanseri Tedavisinde Bir Adım Önde...

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

Tıbbi ticari ürünün adı: Faslodex 250 mg/5ml enjeksiyonluk çözelti Etkin madde: fulvestrant. Her enjektör: 250 mg fulvestrant içerir. Ticari formun, ambalajın içeriği: Her biri 5 ml Faslodex enjeksiyonluk çözelti içeren, emniyetli kapağa sahip bir veya iki adet berrak nötral cam (Tip 1) enjektör. Enjektörler, polistirenden yapılmış piston çubukları ve her biri enjektöre ilâştirilecek iki güvenli iğne (Safety-Glide™) bir tepsi içinde sunulmaktadır. Endikasyon: Doğal ya da yapay postmenopozal kadınlardaki lokal olarak ilerlemiş veya metastaz yapmış ve endokrin tedaviden sonra ilerlemeye devam etmiş hormon reseptör pozitif meme kanserinin tedavisi. Kullanış şekli ve dozajı, Dozajı ve uygulama yöntemi: Erişkin yaşta kadınlar (yaşlılar dahil): Önerilen doz ayda bir kez iki 5 ml'lik enjeksiyon olarak, her iki kaçağa intramusküler enjeksiyonla uygulanan toplam 500 mg ve bir defaya mahsus olarak ilk dozdan iki hafta sonra verilen ilave bir 500 mg. Enjeksiyonun yavaş uygulanması önerilir (1-2 dakika/enjeksiyon). 0-18 yaş arası çocuk ve adolesanlarda etkinlik ve güvenlik değerlendirilmemiştir Böbrek yetmezliği olan hastalar: Kreatinin klirensi >30 ml/dakika olan hastalarda doz ayarlanması önerilmez. Kreatinin klirensi <30 ml/dakika olan hastalardaki etkinlik ve güvenlik değerlendirilmemiştir. Karaciğer yetmezliği olan hastalar: Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanması önerilmez. Ancak fulvestrant maruziyeti artabileceğinden, Faslodex bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Ciddi derecede karaciğer yetmezliği olan hastalardaki etkinlik ve güvenlik değerlendirilmemiştir. Başlıca yan etkiler ve alınması gereken önlemler: Çok yaygın: bulantı, karaciğer enzimlerinde artış (ALT,AST,ALP), asteni,enjeksiyon bölgesi ağrısı Yaygın: idrar yolu enfeksiyonları, aşırı duyarlılık reaksiyonları, anoreksi, baş ağrısı, venöz tromboembolizm, sıcak basması, kusma, diyare, deri döküntüsü, sırt ağrısı, bilirubin seviyelerinde artış. Yaygın olmayan: vajinal monilyazis, lökore, vajinal hemoraji, enjeksiyon bölgesinde kanama ve şişlik, karaciğer yetmezliği, hepatit, gamma-GT'de yükselme. Başlıca etkileşimleri, geçimsizlikleri: Fulvestrant ile CYP 3A4 inhibitörlerini veya indükleyicilerini eşzamanlı kullanan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Kontrendikasyonlar, uyarılar ve ürün kullanılırken dikkat edilmesi gereken durumlar: Faslodex, etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda, gebelikte ve emzirme döneminde, ileri derecede karaciğer yetmezliğinde kontrendikedir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda, klirensin azalması söz konusu olduğundan dikkatli kullanılmalıdır. İleri derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (kreatinin klirensi dakikada 30 mL'den düşük). İntramusküler uygulama yolu nedeniyle, kanamalı diyatezi veya trombositopenisi olan ya da antikoagülan tedavi altındaki hastalar tedavi edilirken dikkatle kullanılmalıdır. Meme kanseri ilerlemiş kadınlarda tromboembolik taşıyan hastalara Faslodex'i reçete ederken göz önünde bulundurulmalıdır. Fulvestrantın etki mekanizması nedeniyle potansiyel bir osteoporoz riski söz konusudur. İçeriğindeki alkol nedeniyle, alkol bağımlılığı olanlar için zararlı olabilir. Karaciğer hastalığı ya da epilepsi gibi yüksek risk grubundaki hastalar için dikkate alınmalıdır. Gebelik dönemi: gebelik kategorisi D'dir. Laktasyon dönemi: emzirme döneminde kontrendikedir. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler: Hastaların araç veya makine kullanma yeteneği üzerinde etkisi yoktur veya etki ihmal edilebilir düzeydedir. Ancak, Faslodex tedavisi sırasında yaygın olarak asteni bildirildiğinden, araç veya makine kullanırken bu istenmeyen reaksiyonun görüldüğü hastalara dikkatli olmaları önerilmektedir. Doz aşımı: İnsanlarda doz aşımı deneyimi yoktur. Doz aşımının meydana gelmesi durumunda semptomatik destekleyici tedavi önerilmektedir. Saklama koşulları: 2° - 8°C arasında (buzdolabında), ışıktan korumak için orijinal ambalajında saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır. Raf ömrü: 48 ay. Üretim yeri: Vetter Pharma-Fertigung GmbH&Co.KG Almanya. Ruhsat sahibi: AstraZeneca İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti. Büyükdere Cad. Yapı Kredi Plaza, B-Blok Kat 4. Levent - İstanbul. Ruhsat tarihi ve numarası: 22.12.2005 -118/91 Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz (Tel.: (0212) 317 23 00 - www.astrazeneca.com.tr). Reçete ile satılır. KDV dahil perakende satış fiyatı: Faslodex 250 mg/5 ml x 2 enjeksiyonluk çözelti 1239,71TL (24.12.2013 itibarıyla). Güncel KÜB'ün Sağlık Bakanlığı tarafından onay tarihi: 04.07.2013

185139011-MA YIS-2014-ONKO

ORTADOĞU TIP DERGİSİ

ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL

ONURSAL EDİTÖR/HONORARY EDITOR

Dr. Sadi KAYA

EDİTÖR/EDITOR

Dr. Mustafa ALTINBAŞ

EDİTÖR YARDIMCILARI/ CO-EDITORS

Dr. Mustafa PAÇ

Dr. Remzi SAĞLAM

Dr. Süleyman GÖKDUMAN

Dr. Mehmet KAYA

Dr. Mehmet İLERİ

Dr. Metin ÖZSOY

Dr. Mustafa ÖZTÜRK

Dr. İsmail CEYHAN

Dr. Salih CESUR

Dr. Murat ALBAYRAK

Dr. Murat ALPER

YAYIN YÜRÜTME KURULU

Dr. Akın KAYA

Dr. Hatice BODUR

Dr. Mitat KOZ

Dr. Metin GÖRGÜ

İmtiyaz Sahibi

DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.

adına Dr. Eyüp ÖZEREN

Genel Koordinatör

Uğur C. SEVİM

Genel Müdür

Aslı ÇALIŞKAN

Yazı İşleri-Redaksiyon (Redaction)

Dr. Metin ÖZSOY

Yayına Hazırlayan

DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.

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

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

www.dntortadoguyayincilik.com

e-posta: bilgi@dntortadoguyayincilik.com

Mart 2014, Cilt:6 Sayı:1 ÜÇ AYDA BİR YAYINLANIR

DERGİ ABONELİK ÜCRETİ: 100 TL (4 SAYI)

ORTADOĞU TIP DERGİSİ

TÜRK TIP DİZİNİ ve EBSCO KAPSAMINDADIR.

EDİTÖRDEN

Bu Sayımız ile yayın hayatımızdaki beşinci yılımızı tamamlamış bulunuyoruz.

Sizlerin bize gösterdiğiniz teveccühe layık olmaya gayret ediyoruz ve kalbi teşekkürlerimizi sunuyoruz.

Öncelikle iki konuda sehven yapılan hatayı düzeltmek istiyorum;

1-Ortadoğu Tıp Dergisi'nde; 2010 yılı cilt 2 sayı 4'de yayınlanan "*Konka Bulloza Olgularına Cerrahi Yaklaşım*" isimli makalede yazar ismi sehven Seçil KAYABAŞI olarak yazılmıştır.

Doğrusu "Seçil KAYALI"dır.

İlgililerin dikkatine sunularak düzeltilir.

2-Ortadoğu Tıp Dergisi'nde; 2013 yılı cilt 5 sayı 3'de yayınlanan "*Long Term Outcomes of Physical Therapy A Patients With Agenesis of The Corpus Callosum*" adlı yazıda yazar ismi sehven "Ayla Akbal" olarak tek isimle çıkmıştır. Doğrusu "Ayla Akbal, Aydan Kurtaran, Barın Selçuk, Aysel Gürcan, Müfit Akyüz" olacak idi.

İlgililerin dikkatine sunularak düzeltilir.

Değerli Okurlarımız,

Dergimiz gün be gün içerik ve kalite yönünden iyileşmeyi hedeflemektedir. Bu konudak desteğinizin önemi büyüktür. Bize tavsiyelerinizi ve önerilerinizi gönül rahatlığı ile yazabilirsiniz. Yaptığımız çalışmalarını bizimle paylaşabilirsiniz. Türk Tıp Dizinine girdikten sonra uluslararası bir boyut ta kazanmak için uğraşyoruz. Bu gelişimi elbirliği ile yaşacağımızı ve başarılı olacağımızı biliyorum ve buna inanıyorum.

Desteğiniz için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

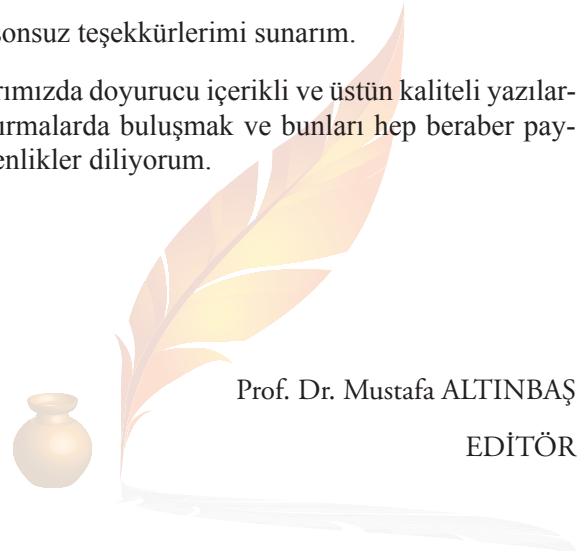
Müteakip sayılarımızda doyurucu içerikli ve üstün kaliteli yazılarda, değerli araştırmalarda buluşmak ve bunları hep beraber paylaşmak üzere esenlikler diliyorum.

Sevgiyle kalın !

Saygılarımla.

Prof. Dr. Mustafa ALTINBAŞ

EDİTÖR



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

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

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

İÇİNDEKİLER

INDEX

EDİTÖRDEN

Original Makale (Original Article)

KASTRASYON DİRENÇLİ PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA DOSETAKSEL TEDAVİSİ ÖNCESİ VE SONRASI1 **CRP İLE PSA DEĞERLERİNİN KIYASLANMASI**

COMPARISON OF PRE AND POST TREATMENT CRP AND PSA IN PATIENTS WITH CASTRATION RESISTANT PROSTATE CANCER UNDER DOCETAXEL TREATMENT

Kürşad ZENGİN, Orhan YİĞİTBAŞI, Nevzat Can ŞENER, İsmail NALBANT, İ. Halil BOZKURT, İnanç İMAMOĞLU

MEME KANSERİ HASTALARINDA TÜRÖR BELİRTEÇLERİYLE EVRE VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER ARASINDAKİ İLİŞKİ6

THE RELATIONSHIP OF TUMOR MARKERS BETWEEN STAGE AND PROGNOSTIC FACTORS IN BREAST CANCER PATIENTS

İlhan HACİBEKİROĞLU, Mustafa ALTINBAŞ, Uğur ERSOY, Semiha URVAY, Ebru SARI, Dilşen ÇOLAK, Tuba HACİBEKİROĞLU, Gökşen İnanç İMAMOĞLU

SENSORYAL HETEROTROPYALI HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ13

CLINICAL CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH SENSORY HETEROTROPIA

Çiğdem COŞKUN, Betül TUĞCU, Şule KESKİN, Ulviye YİĞİT

BENİGN NEDENLERLE OPERE EDİLEN OVARIAN KİTLELERİN HİSTOPATOLOJİSİNİN YAŞA16

GÖRE DAĞILIMI: 4 YILLIK RETROSPEKTİF SONUÇLAR

HISTOPATHOLOGIC PATTERNS OF OVARIAN MASSES OPERATED FOR BENIGN SITUATIONS ACCORDING TO

AGES: 4 YEARS' RETROSPECTIVE RESULTS

Neslihan YEREBASMAZ, Berna DİLBAZ, Sibel ALTINBAŞ, Özlem ŞENGÜL, Oya ALDEMİR, F.Suat DEDE

REDÜKSİYON MAMMOPLASTİ SONRASI FİZİKSEL VE PSİKOLOJİK SEMPTOMLAR İLE POSTÜR VE POSTÜRAL19

SALINIM DEĞİŞİKLİKLERİ

EVALUATION OF DIFFERENCES OF PHYSICAL AND PSYCHOLOGICAL COMPLAINTS, POSTUR AND

POSTURAL SWAY AFTER REDUCTION MAMMOPLASTY SURGERY

Tülay ERÇALIK, Dilek ŞENEN, Tuncay ÇAKIR, Şebnem KOLDAŞ, Füsün TORAMAN

PİTRİAZİS ROZEADA DERMATOLOJİK YAŞAM KALİTESİNİN ARAŞTIRILMASI.....24

INVESTIGATION OF DERMATOLOGICAL LIFE QUALITY IN PITYRIASIS ROSEA

Sevil ALAN, Gaye Devrim ÖZYÜREK, Erol ÇENESİZOĞLU

KRONİK İNFLAMATUAR ORTA KULAK HASTALIKLARINDA TİMpanOSKLERoz VE MİRİNGOSKLERoz SIKLIĞI:28

BT BULGULARI

THE FREQUENCY OF TYMPANOSCLEROSIS AND MYRINGOSCLEROSIS IN CHRONIC INFLAMMATORY MIDDLE EAR DISEASES: CT FINDINGS

Rahşan KARAOĞLANOĞLU DAŞAR, Hatice KAPLANOĞLU, Uğur TOPRAK, Levent ALTIN, Aysun ERDOĞAN OKAY, Mehmet Alp KARADEMİR

BİR HEPATİT B ÇERÇEVESİ.....32

A CONTENT OF HEPATITIS B

Ayşe UYSAL, Serhat UYSAL

ÜRoloJİK BAKIŞ AÇISINDAN METABOLİK SENDROMUN ÖNEMİ38

THE IMPORTANCE OF METABOLIC SYNDROME IN UROLOGICAL PERSPECTIVE

Ali ATAN, Çağdaş ŞENEL, Altuğ TUNCEL, Fazlı POLAT, Süleyman YEŞİL,

Vaka Sunumu (Case Report)

HASHİMOTO ENSEFALOPATİSİ: ÜÇ OLGU SUNUMU43

HASHIMOTO'S ENCEPHALOPATHY : THREE CASE REPORTS

Nihal DOĞAN, Ayşın KISABAY, Serpil SARI, Deniz SELÇUKİ

A RARE CLINICAL ENTITY: RETROPERITONEAL ABSCESS IN AN EXTREMELY LOW BIRTH WEIGHT PREMATURE INFANT.....48

NADİR BİR KLİNİK ANTİTE: ÇOK DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLI PREMATÜRE BİR BEBEKTE RETROPERİTONEAL ABSE

Gamze DEMİREL, Ömer ERDEVE, Nurdan URAS, Şerife Suna OĞUZ, Hüseyin DUMANLI, Ugur DİLMEN

BEL VE BACAK AĞRISININ NADİR SEBEBİ; İZOLE İNTRADURAL LİPOM.....51

RARE CAUSE OF BACK PAIN AND LEG PAIN; ISOLATED INTRADURAL LIPOMA

Alper DİLLİ, Ümit Yaşar AYAZ, Cemile Ayşe GÖRMELİ, Hacer FIRAT, Pınar ÇELTİKÇİ, Baki HEKİMOĞLU

KOMBİNE ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ İLE DÜZELEN ÇOK İLACA DİRENÇLİ ACİNETOBACTER BAUMANNİİ MEDIASİNİTİ OLGUSU54

A CASE OF MEDIASTINITIS DUE TO MULTIDRUG RESISTANT ACINETOBACTER BAUMANNII RECOVERED WITH

COMBINED ANTIBIOTIC THERAPY

Nilgün ALTIN, Salih CESUR, Mehmet S. BAYRAKTAROĞLU, Göknur YAPAR TOROS, İRFAN ŞENCAN, S. Fehmi KATIRCIOĞLU

İndeks

Dergi Yazım Kuralları (Instruction)

ORTADOĞU HASTANESİ

Sağlıklı insan, sağlıklı toplum...



Kastrasyon Dirençli Prostat Kanserli Hastalarda Doksetaksel Tedavisi Öncesi ve Sonrası CRP ile PSA Değerlerinin Kıyaslanması

Comparison of Pre And Post Treatment CRP And PSA In Patients With Castration Resistant Prostate Cancer Under Docetaxel Treatment

Kürşad ZENGİN¹, Orhan YİĞİTBAŞI², Nevzat Can ŞENER³, İsmail NALBANT⁴, İ. Halil BOZKURT⁵, İnanç İMAMOĞLU⁶

¹ Sağlık Bakanlığı, Bozok Üniversitesi, Üroloji Bölümü, Yozgat - TÜRKİYE

² Sağlık Bakanlığı, Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH, Üroloji Kliniği, Ankara - TÜRKİYE

³ Sağlık Bakanlığı, Numune EAH, Üroloji Kliniği, Adana - TÜRKİYE

⁴ Sağlık Bakanlığı, Yenimahalle Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara - TÜRKİYE

⁵ Sağlık Bakanlığı, Bozyaka EAH, Üroloji Kliniği, İzmir - TÜRKİYE

⁶ Sağlık Bakanlığı, Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara - TÜRKİYE

Geliş Tarihi:04.01.2014

Kabul Tarihi: 08.01.2014

Özet

Amaç: Kanserin inflamasyonu indüklediği hipotezinden yola çıkılarak, bu süreçte rol alan belirteçlerin kanser ile ilişkisi uzun zamandır pek çok çalışmaya konu olmuştur. İnflamatuvar belirteçlerden C-Reaktif proteinin (CRP) prostat kanserinin prognozunu öngörebileceğine dair pek çok yayın bulunmaktadır. Kliniğimizde 2010 yılından itibaren kastrasyon dirençli prostat kanseri (KDPK) tanısı almış ve doksetaksel tedavisi başlanan prostat kanserli hastaların tedaviye başlanmadan önceki ve 8 kür tedavi sonrası CRP düzeyleri ile prostat spesifik antijen (PSA) retrospektif olarak dosyaları araştırılarak kıyaslanmıştır.

Yöntem ve Gereçler: KDPK tanısı ile doksetaksel tedavi protokolüne alınan ve 8 kür tedavi verilmesi planlanan 55 hasta dosyası araştırılmıştır. Hastaların 3 tanesinin tedavi protokolünü tamamlayamadan komorbid faktörlere bağlı ex olduğu görülmüştür. Tedavi protokolünü tamamlayan 52 hastanın verileri ile istatistiksel çalışma yürütülmüştür. Hastaların ortalama yaşam süreleri hesaplanmıştır. Hastaların tedavi öncesi CRP ve PSA değerleri tedavi sonrası değerleri ile kıyaslanmıştır.

Bulgular: Hastaların ortalama takip süresi 16.6 aydır (9-40 ay). Hastaların tedavi öncesi PSA ortalaması 82.9 ng/mL (12-150) olarak bulundu. Tedavi öncesi ortalama CRP değeri ise 10.6 mg/dL (3-75) olarak hesaplandı. Hastaların 22'sinin (%42.3) tedavi öncesi CRP değeri normal seviyede iken, 30'unun (%57.7) CRP değeri yüksekti.

Tedavi sonrası ortalama CRP değeri 8.09 mg/dL (3-65) iken ortalama PSA değeri ise 41.76 ng/mL (1.3-150) olarak hesaplanmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası CRP değerleri kıyaslandığında anlamlı bir sonuç bulunmazken ($p=0.24$), PSA için istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğu görülmüştür ($p=0.047$). Tedavi sonrası 17 hastanın (%32.7) CRP değeri normal düzeyde izlenmiş, 8 hastanın (%15.4) CRP düzeyi artmış, ve 27 hastanın (%51.9) CRP düzeyinin ise azalmış olduğu görülmüştür. Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşam süresi 13.2 ay (8-40 ay) olarak hesaplanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda PSA değerleri KDPK'li hastaların kemoterapi esnasında ve sonrasında izlenmesi açısından CRP'den daha değerli bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: CRP, kastrasyon dirençli prostat kanseri, PSA

Abstract

Introduction: Having the hypothesis of cancer originating from inflammation, various authors searched whether inflammatory markers were involved in cancer process. C-reactive protein (CRP) has been researched many times to foresee prostate cancer outcome. In this study, we aimed to evaluate the data of CRP and prostate specific antigen (PSA) levels of Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC) patients treated with 8 cycles of docetaxel before and after treatment in our clinic between 2010-2013 and compare whether they have an effect on performance status.

Material and Methods: Files of 55 patients in docetaxel protocol and aimed to manage by 8 cycles were analyzed. Three of these patients died by accompanying factors. The remaining 52 patients were included in the study. Mean CRP and PSA values before and after treatment were compared according to performance status.

Results: Mean follow-up duration was 16.6 months (9-40 months). Pre-treatment mean PSA and CRP were 82.9 ng/mL (12-150) and 10.6 mg/dL (3-75), respectively. 22 of these patients (42.3%) had normal CRP and 30 patients (57.7%) had elevated CRP. Post-treatment CRP and PSA were 8.09 mg/dL (3-65) and 41.76 ng/mL (1.3-150), respectively. Even though CRP levels before and after treatment did not differ ($p=0.24$), PSA rise was statistically significant ($p=0.047$). CRP of 17 patients (32.7%) was normal, 8 patients (15.4%) were elevated and 27 patients (51.9%) were diminished. Mean survival was 13.2 months (8-40).

Conclusion: Serum PSA was more worthy than CRP in the follow-up of CRPC patients.

Keywords: CRP, castration resistant prostate cancer, PSA

Giriş

Metastatik prostat kanserinde, sağ kalım diğer metastatik kanserlere oranla görece daha yüksektir. Bu durum, prostat kanserinin hormon tedavisine çok duyarlı olmasından ileri gelmektedir. Yeni tanı almış prostat kanserli hastaların %90'ı LHRH analogu veya orşiektomi ile tedaviye yanıt vermektedir (1). Hastalar ortalama 3 yılda progrese olurken, ilk hormon tedavisi sonrasında ise ortalama sağ kalım süresi 18 aya düşmektedir (2).

Kastrasyona dirençli prostat kanseri (KDPK), serum testosteron seviyeleri normal olmasına rağmen, Prostat Spesifik Antijen (PSA) seviyelerinde yükselme veya radyolojik olarak gösterilebilen ilerleyici hastalık olarak tanımlanır (3). KDPK'de tedavide etkisi ortaya konulmuş ilk ajan Dosetaksel'dir ve etkisi hastadan hastaya farklılık göstermektedir (4).

Son yıllarda, akut faz reaktanları ile ölçülen sistemik enflamatuar cevabın, kanser hastalarındaki prognoz ile ilişkisini ortaya koymaya çalışan yayımlar mevcuttur (5-7). Bu yayımlar özellikle böbrek ve mesane kanseri ile C-reaktif protein (CRP) ilişkisine odaklanmıştır (8,9). KDPK'de de, CRP'nin bağımsız bir prognostik faktör olduğu da gösterilmiştir (10).

Biz bu çalışmada, 8 kür Dosetaksel uyguladığımız KDPK hastalarında, performans skorlarını ve bu skorlar üzerinde PSA ve CRP'nin prognostik başarısını ölçmeyi amaçladık.

Yöntem ve Gereçler

Kliniğimizde KDPK tanısı ile dosetaksel tedavi protokolüne alınan ve 8 kür tedavi verilmesi planlanan 55 hastanın dosyası geriye dönük olarak incelenmiştir. Hastaların 3 tanesinin tedavi protokolünü tamamlayamadan komorbid faktörlere bağlı kaybedildiği görülmüştür. Tedavi protokolünü tamamlayan 52 hastanın verileri ile istatistiksel çalışma yürütülmüştür. Hastaların ortalama yaşam süreleri hesaplanmıştır.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası PSA ve CRP değerleri elde edilmiştir. Ayrıca tedavi öncesi ve 8. kür sonrası hastaların ECOG performans skorları değerlendirilmiştir (0 – Asemptomatik. Tamamen aktif, hastalık öncesi tüm aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yürütür; 1: Semptomatik, ama tamamen ayakta. Günlük tüm ev ve ofis işlerini yürütür; 2: Semptomatik, gününün % 50'den azını yatakta geçirir; 3: Semptomatik, gününün % 50'den fazlasını yatakta geçirir; 4: Yatağa bağımlı). Hastaların tedavi öncesi CRP ve PSA değerleri tedavi sonrası değerleri ile kıyaslanmıştır. CRP ve PSA değerleri performans skorlarına göre değerlendirilerek performans skorunu yükseltmede hangi belirtecin daha etkin olduğu araştırılmıştır.

Medikal Tedavi

Tüm hastalar, 21 günlük tedavi siklusunun ilk günü 75 mg/m² docetaksel (Taxotere®, Aventis, Essex, Birleşik Krallık) infuzyonu, ve siklusun devamında da günde iki kez 5 mg oral prednisone uygulaması ile tedavi edildi. Siklusun

birinci ve üçüncü günlerinde, günde iki kez 10 mg deksametazon uygulaması yapıldı.

Bulgular

Hastaların ortanca takip süresi 16,6 aydı (9–40 ay). Hastaların tedavi öncesi PSA ortalaması 82,9 ng/mL (12–150) olarak bulundu. Tedavi öncesi ortalama CRP değeri ise 10,6 mg/dL (3–75) olarak hesaplandı.

Hastaların 22'sinin (%42,3) tedavi öncesi CRP değeri normal seviyede iken, 30'unun (%57,7) CRP değeri yüksekti. Tedavi sonrası ortalama CRP değeri 8,09 mg/dL (3–65) iken ortalama PSA değeri ise 41,76 ng/mL (1,3–150) olarak hesaplandı. Tedavi öncesi ve sonrası CRP değerleri kıyaslandığında anlamlı bir sonuç bulunmazken ($p=0,24$), PSA için istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p=0,047$). Tedavi sonrası 17 hastanın (%32,7) CRP değeri normal düzeyde izlendi, 8 hastanın (%15,4) CRP düzeyi artmış ve 27 hastanın (%51,9) CRP düzeyinin ise azalmış olduğu görüldü.

Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşam süresi 13,2 ay (8–40 ay) olarak hesaplandı.

Hastaların CRP ve PSA değerleri, prognostik öngörü için değerlendirildi. Sonuç ölçütü olarak, hastaların başlangıç ve 8. kür sonu ECOG performans değerleri değerlendirilmeye alındı. Hastaların başlangıç ECOG performans skalası ortalama değeri 1,15 iken 8. kür sonu ortalama değeri 0,32 olarak hesaplanmıştır. Tedavi başlangıcı ve sonu ECOG değerleri kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p=0,032$). Hastaların tedavi başlangıcı ve sonunda ortalama CRP ve PSA değerleri, tedavi öncesi ve sonrası ECOG performans skalası sonuçlarına göre değerlendirildiğinde, CRP değişiminin istatistiksel olarak anlamsız ($p=0,21$), PSA değişiminin ise istatistiksel olarak anlamlı olduğu izlendi ($p=0,041$).

Tartışma

Bu çalışmada, sınırlı sayıda hasta olmasına rağmen, doseksel tedavisi alan KDPK hastalarında prognostik faktör olarak CRP'nin etkisi olmadığını, ancak PSA'nın prognostik bir faktör olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), iki adet çalışma (11,12) ile KDPK'de sağkalımın arttığı gösterildikten sonra doseksel tedavisini birinci seçenek tedavi olarak onaylamıştır. Tedavinin sağkalımı uzattığı gerçeği ortadadır ancak pek çok hasta, 7 ay içinde progrese olmakta ve hastalar kaybedilmektedir (13). Bu sebepten dolayı, bu tedaviden fayda görecektir veya görmeyecek hastaları ortaya koyacak, prognostik faktörler ortaya konulmaya çalışılmaktadır.

Örneğin Halabi ve arkadaşları (14), KDPK olan hastaları

tedavi altında incelemişler ve prognostik faktörler olarak üçüncü ayda progresyon, yaş, performans durumu, beden kitle endeksi, Gleason skoru, hemoglobin seviyesi, ırk, geçirilmiş radyoterapi, alkalen fosfataz seviyesi, PSA ve laktat dehidrogenaz seviyeleri olarak belirlemişlerdir. Armstrong ve arkadaşları (15) ise KDPK'li hastaları inceledikleri TAX327 çalışmalarında, pek çok post kemoterapi faktörünün progresyonu etkilediğini ileri sürmüşlerdir. Bu faktörler arasında, ağrı, Karnofsky performans skoru, alkalen fosfataz, metastaz sayısı, karaciğer metastazı, hemoglobin ve tanıdan sonraki zaman olarak sayılmıştır. TAX327 çalışmasını değerlendiren Pond ve arkadaşları (16) ise taksan kemoterapisinin uzamasını prognozun kötüleşmesi lehine yorumlamışlardır.

Sistemik enflamatuvar cevap, salınan sitokinler ile oluşturulur. Özellikle salınan interlokin-6 (IL-6), CRP oluşumunda etkili ajandır (17). In vitro çalışmalarda (18–20), IL-6'nin prostat kanseri hücrelerinin büyümesinde etkin olduğu, aynı zamanda prostat kanser hücrelerinin de IL-6 ürettiği gösterilmiştir. Kemik metastazı sırasında da prostat kanseri hücrelerinin IL-6 ürettiği ortaya konulmuştur (21).

Prins ve arkadaşları (22), 119 hastalık çalışmalarında, KDPK olan hastalarda yüksek CRP ile daha düşük sağkalım oranları olduğunu belirtmişler ve CRP'nin bir belirteç olarak kullanılabileceğini ortaya koymuşlardır. Ancak CRP'nin prostat kanseri olan hastalarda uygun bir belirteç olmadığını öne sürüldüğü yayınlar da mevcuttur. Toriola ve arkadaşları (23), Finlandiya'da prostat kanseri riski ile CRP ilişkisini araştırmışlar, ve sonuç olarak prostat kanser riskinde CRP'nin etkili olmadığını belirtmişlerdir. Başka bir çalışmada ise 34891 erkek hasta taranmış ve prostat kanseri riski ortaya konulmaya çalışılmıştır. Ancak yazarlar (24), araştırdıkları belirteçler arasında CRP ile prostat kanseri arasında ilişki bulamamışlardır. Biz de çalışmamızda KDPK'nde CRP ile hastanın performans skoru arasında herhangi bir ilişki tespit edemedik.

Bizim çalışmamızda ise hastaların doseksel tedavisi öncesi ve sonrası CRP değerleri kıyaslanmış ve istatistiksel açıdan anlamlı bir fark izlenmemiştir. Ayrıca hastaların tedavi öncesi ve sonrası ECOG skorları ile de karşılaştırıldığında yine istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuç çıkmadığı görülmüştür.

Serum PSA, prostat kanserli hastaların tanı ve takibinde kullanılan en çok bilinen ve kullanılan belirteçtir. KDPK'li hastalarda da prognostik bir önemi olabileceği düşünülmekte ve bu yönde çalışmalar ile desteklemeye çalışılmaktadır. Örneğin Saad ve arkadaşları (25), Zoledronik Asit tedavisi verdikleri Faz 3 çalışma sonuçlarını bildirmişler ve bu 434 hastalık grubu 202 hastalık placebo uygulanmış grupla karşılaştırmışlar. Her iki grupta da PSA artışının

ölüm riskini, kemik ilişkili olayları ve kemik hastalığının progresyon riskini ortaya koyan bir belirteç olduğunu ortaya koymuşlardır. Ayrıca literatürde (26,27) PSA ikilenme zamanının, KDPK'de önemli bir belirteç olduğunu ortaya koyan yayınlar da mevcuttur. Bizim çalışmamızın sonuçlarında da, PSA'nın, hastaların performans skorunun kötüleşmesinde, öngörüsü yüksek bir belirteç olduğu görülmektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları olarak, geriye dönük olması, görece az hasta sayısı, ve multivariate analiz yapılmaması sayılabilir.

Sonuç olarak, dosetaksel tedavisi alan KDPK hastalarında, CRP'nin prognostik bir belirteç olmayabileceği, buna karşın PSA'nın daha kuvvetli bir belirteç olarak kullanılabilceğini düşünmekteyiz. Bu tezi doğrulamak için daha geniş hasta popülasyonları üzerinde randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemektedir.

Kaynaklar

1. Lam JS, Leppert JT, Vemulapalli SN, Shvarts O, Belldegrun AS. Secondary hormonal therapy for advanced prostate cancer. *J Urol* 2006;175:27–34.
2. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2008 10;26:242–5.
3. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason MD, et al. Guidelines on Prostate Cancer. 2013; www.uroweb.org
4. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002 Dec 19;420:860–7.
5. Legouffe E, Rodriguez C, Picot MC, Richard B, Klein B, Rossi JF, et al. C-reactive protein serum level is a valuable and simple prognostic marker in non Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 1998 Oct;31:351–7.
6. Tartour E, Dorval T, Mosseri V, Deneux L, Mathiot C, Brailly H, et al. Serum interleukin 6 and C-reactive protein levels correlate with resistance to IL-2 therapy and poor survival in melanoma patients. *Br J Cancer* 1994;69:911–3.
7. Nozoe T, Matsumata T, Kitamura M, Sugimachi K. Significance of preoperative elevation of serum C-reactive protein as an indicator for prognosis in colorectal cancer. *Am J Surg* 1998;176:335–8.
8. Eggers H, Seidel C, Schrader AJ, Lehmann R, Wegener G, Kuczyk MA, et al. Serum C-reactive protein: a prognostic factor in metastatic urothelial cancer of the bladder. *Med Oncol Northwood Lond Engl* 2013;30:705.
9. Steffens S, Köhler A, Rudolph R, Eggers H, Seidel C, Janssen M, et al. Validation of CRP as prognostic marker for renal cell carcinoma in a large series of patients. *Bmc Cancer* 2012;12:399.
10. Ito M, Saito K, Yasuda Y, Sukegawa G, Kubo Y, Numao N, et al. Prognostic impact of C-reactive protein for determining overall survival of patients with castration-resistant prostate cancer treated with docetaxel. *Urology* 2011;78:1131–5.
11. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004 7;351:1502–12.
12. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004 ;7;351:1513–20.
13. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J-P, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010 ;376:1147–54.
14. Halabi S, Vogelzang NJ, Ou S-S, Owzar K, Archer L, Small EJ. Progression-free survival as a predictor of overall survival in men with castrate-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2009;27:2766–71.
15. Armstrong AJ, Garrett-Mayer ES, Yang Y-CO, de Wit R, Tannock IF, Eisenberger M. A contemporary prognostic nomogram for men with hormone-refractory metastatic prostate cancer: a TAX327 study analysis. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2007 1;13:6396–403.
16. Pond GR, Armstrong AJ, Wood BA, Brookes M, Leopold L, Berry WR, et al. Evaluating the value of number of cycles of docetaxel and prednisone in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2012;61:363–9.
17. Mori K, Fujimoto-Ouchi K, Onuma E, Noguchi M, Shimonaka Y, Yasuno H, et al. Novel models of cancer-related anemia in mice inoculated with IL-6-producing tumor cells. *Biomed Res Tokyo Jpn* 2009;30:47–51.
18. Chun JY, Nadiminty N, Dutt S, Lou W, Yang JC, Kung H-J, et al. Interleukin-6 regulates androgen synthesis in prostate cancer cells. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* 2009 1;15:4815–22.
19. Jacober MLV, Mamoni RL, Lima CSP, Dos Anjos BL, Grotto HZW. Anaemia in patients with cancer: role of inflammatory activity on iron metabolism and severity of anaemia. *Med Oncol Northwood Lond Engl* 2007;24:323–9.
20. Culig Z, Steiner H, Bartsch G, Hobisch A. Interleukin-6 regulation of prostate cancer cell growth. *J Cell Biochem* 2005 1;95:497–505.
21. Steiner H, Godoy-Tundidor S, Rogatsch H, Berger AP, Fuchs D, Comuzzi B, et al. Accelerated in vivo growth of prostate tumors

- that up-regulate interleukin-6 is associated with reduced retinoblastoma protein expression and activation of the mitogen-activated protein kinase pathway. *Am J Pathol* 2003;162 :655–63.
22. Prins RC, Rademacher BL, Mongoue-Tchokote S, Alumkal JJ, Graff JN, Eilers KM, et al. C-reactive protein as an adverse prognostic marker for men with castration-resistant prostate cancer (CRPC): confirmatory results. *Urol Oncol* 2012;30 :33–7.
23. Toriola AT, Laukkanen JA, Kurl S, Nyssönen K, Ronkainen K, Kauhanen J. Prediagnostic circulating markers of inflammation and risk of prostate cancer. *Int J Cancer J Int Cancer* 2013: 10.
24. Van Hemelrijck M, Jungner I, Walldius G, Garmo H, Binda E, Hayday A, et al. Risk of prostate cancer is not associated with levels of C-reactive protein and other commonly used markers of inflammation. *Int J Cancer J Int Cancer* 2011: 15;129:1485–92.
25. Saad F, Segal S, Eastham J. Prostate-Specific Antigen Kinetics and Outcomes in Patients with Bone Metastases from Castration-Resistant Prostate Cancer Treated with or Without Zoledronic Acid. *Eur Urol* 2012: 12.
26. Smith MR, Saad F, Oudard S, Shore N, Fizazi K, Sieber P, et al. Denosumab and Bone Metastasis-Free Survival in Men With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Exploratory Analyses by Baseline Prostate-Specific Antigen Doubling Time. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2013 :16.
27. Thomas BM, Smith C, Evans J, Button MR, Kumar S, Palaniappan N, et al. Time to prostate specific antigen (PSA) nadir may predict rapid relapse in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) receiving docetaxel chemotherapy. *Med Oncol Northwood Lond Engl* 2013;30:719.

Sorumlu Yazar: Dr. Nevzat Can ŞENER

Adana Numune E.A.H. Üroloji Kliniği Yüreğir, Adana

Gsm: 0 505 332 84 74

E-mail: cansener14@gmail.com

Meme Kanseri Hastalarında Tümör Belirteçleriyle Evre ve Prognostik Faktörler Arasındaki İlişki

The Relationship of Tumor Markers Between Stage And Prognostic Factors In Breast Cancer Patients

İlhan HACİBEKİROĞLU¹, Mustafa ALTINBAŞ², Uğur ERSOY³, Semiha URVAY⁴, Ebru SARI², Dilşen ÇOLAK², Tuba HACİBEKİROĞLU⁵, Gökşen İnanç İMAMOĞLU²

¹ Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD Tıbbi Onkoloji BD, Edirne - TÜRKİYE

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

³ Mardin Devlet Hastanesi, Onkoloji Bölümü, Mardin - TÜRKİYE

⁴ Sivas Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Onkoloji Bölümü, Sivas - TÜRKİYE

⁵ Edirne Devlet Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Edirne - TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 07.01.2014

Kabul Tarihi: 20.02.2014

Özet

Amaç: Meme kanseri hastalarında tümör belirteçleri, prognozun belirlenmesinde, metastazların erken saptanmasında ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, görüntüleme tetkiklerinin yanında yardımcı olur. Yapılan çalışmalarda, erken evre meme kanserinde, preoperatif ölçülen Karsinoembriyonik antijen(CEA) ve Kanseri antijen 15-3 (CA15-3) düzeylerinin, prognostik ve prediktif değer taşıdığı gösterilmiştir. Çalışmamızda, preoperatif ölçülen tümör belirteçleri (CEA, CA 15-3) ile prognostik faktörler arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Yöntem ve Gereçler: Preoperatif tümör belirteci düzeyleri mevcut, opere Evre I-III meme kanseri, 114 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, soygeçmişte kanser öyküsü, menopoz statüsü, histolojik tip, tümör büyüklüğü, aksiller lenf nodu metastazı, histolojik grad, lenfovasküler invazyon varlığı, östrojen reseptörü(ER), progesteron reseptörü(PR), insan epitelyal büyüme faktörü reseptörü-2(Her2) durumu, immünohistokimya (İHK) ile belirlenen moleküler subtip klasifikasyonu ve patolojik evre ile pre-operatif ölçülen CEA, CA 15-3 yüksekliği arasındaki ilişki belirlenmeye çalışıldı.

Bulgular: Çalışmamızda hastaların %19.3'ü Evre I, %47.4'ü Evre II, %33.3'ü Evre III olarak evrelendirildi. Hastaların %8.8'inde CA 15-3 düzeyi yüksek ve %27.4'ünde CEA düzeyi yüksek saptandı. Preoperatif CEA yüksekliği ile prognostik faktörler arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Preoperatif CA 15-3 yüksekliği ile tümör boyutu, nodal tutulum ve patolojik evre arasında anlamlı ilişki saptanırken, yaş, Her2, ER, menopoz statüsü, lenfovasküler invazyon, grad ve meme subtipleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda, preoperatif ölçülen CEA düzeyinin prognostik faktörlerle anlamlı ilişkisi saptanmazken, preoperatif olarak ölçülen CA 15-3 düzeyinin, tümör büyüklüğü.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, tümör markerleri, evre, prognostik faktörler

Abstract

Objective: Tumor markers are useful in prediction of prognosis, early detection of metastasis and treatment response evaluation besides imaging techniques in breast cancer patients. Studies have shown that; in early stage breast cancer, preoperative Carcinoembryonic Antigen(CEA) and Cancer Antigen 15-3(CA15-3) levels have prognostic and predictive value. In our study we investigated the relationship between preoperative tumor markers (CEA and CA15-3) and other prognostic factors.

Material and Methods: 114 operated stage I-III breast cancer patients whose preoperative tumor markers have been recorded are included to the study. We tried to find out the relationship between preoperative CEA and CA15-3 levels with the patient's age, and family history of cancer, menopausal status, tumor's histologic type, grade, size, axillary lymph node status, lymphovascular invasion, Estrogen receptor(ER), Progesterone receptor(PR), Human epidermal growth factor receptor-2(Her2) status, immunohistochemical molecular subtype and pathological staging.

Results: In our study, 19.3 % of the patients were stage I, 47.4 % were stage II, 33.3% were stage III. 8.8 % of the patients had high levels of CA15-3 while 27.4 % had high levels of CEA. We couldn't find any relationship between preoperative CEA levels and other prognostic factors. We found out a statistically significant relationship between preoperative CA15-3 level and tumor size, nodal status, and pathological stage but there wasn't any significant relationship between CA15-3 level and age, Her2, ER, menopausal status, lymphovascular invasion, grade, molecular subtypes.

Conclusion: In our study, preoperative CEA levels did not have any relationship with prognostic factors but we found out that preoperative CA15-3 levels can be used in predicting tumor size, nodal status and pathological staging.

Keywords: Breast cancer, tumor markers, stage, prognostic factors

Giriş

Meme kanseri tüm dünyada, kadınlarda en sık görülen kanserdir ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (1). Meme kanseri insidansında mamografinin yaygın kullanımına bağlı artış olsa da, tarama programlarının yaygınlaşması, daha etkin tedavi seçeneklerinin kullanılmaya başlaması, cerrahi ve radyoterapi yöntemlerindeki gelişmelerle beraber, meme kanseri mortalitesinde azalma gözlenmektedir (2).

Tümör markırları, kanserli doku tarafından sentezlenen ya da kanserli dokunun tahribi sonucunda dokuda veya serumda artışa yol açan protein, karbonhidrat, lipid ve mineral içerebilen yapılardır (3). Meme kanserinde tümör markırları prognozun belirlenmesinde, metastazların ve nükslerin saptanmasında, görüntüleme tetkiklerinin yanında yardımcı olur (4,5). Erken evre meme kanserinde preoperatif CEA, CA15-3 düzeyleri, prognostik ve prediktif değer taşır (6,7).

Çalışmamızda, kliniğimizde meme kanseri ile takip edilen hastalarda, yaş, sigara, soy geçmişte kanser öyküsü, menopoz statüsü, histolojik tip, tümör büyüklüğü, aksiler lenf nodu metastaz sayısı, histolojik grad, lenfovasküler invazyon varlığı, ER, PR, HER2 durumu, İHK ile belirlenen moleküler subtip klasifikasyonu ve patolojik evre ile preoperatif ölçülen tümör markerları (CEA, CA15-3) arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Yöntem ve Gereçler

Çalışmaya 2008-2012 yılları arasında, histolojik olarak invaziv meme kanseri tanısı almış olan ve pre-operatif CEA ve CA15-3 düzeylerine ulaşılabilen 114 hasta dahil edildi. Çoklu primer kanser hastaları, lokal ileri meme kanseri tanısı ile neoadjuvan kemoterapi alan hastalar, hepatik ve renal fonksiyon bozukluğu bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların yaşları, menopoz durumu, soy geçmişlerinde kanser öyküleri, tümör boyutu, lenf nodu tutulumu, ER, PR, HER2 sonuçları, tümör gradı, lenfovasküler invazyon durumları kaydedildi. Evrelemede American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging manuel, 7.baskı (2010) esas alındı.

ER ve PR durumu İHK ile belirlendi. Her2 durumu, eğer İHK boyamasında 3+ ise veya İHK'da 2+ olup FISH yöntemi ile (+) saptandıysa pozitif olarak kabul edildi.

Derecelendirmede (Grad) Bloom-Scarff-Richardson'un Elston-Ellis modifikasyonu kullanıldı.

Serum CEA düzeyleri, sandwich immun chemiluminescence yöntemi ile çalışıldı.

CA15-3 düzeyleri, iki basamaklı sandwich immun chemiluminescence yöntemi ile çalışıldı. Cut-off değeri CEA için 2.5 ng/ml, CA15-3 için 32.4 U/ml olarak belirlendi.

Meme kanseri, tüm dünyada, kadınlarda en sık görülen kanserdir ve kadınlarda kansere bağlı ölümlerde, akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (1). Meme kanseri insidansında, mamografinin yaygın kullanımına bağlı artış olsa da, tarama programlarının yaygınlaşması, daha etkin tedavi seçeneklerinin kullanılmaya başlaması, cerrahi ve radyoterapi yöntemlerindeki gelişmelerle beraber, meme kanseri mortalitesinde azalma gözlenmektedir (2).

Tümör belirteçleri, kanserli doku tarafından sentezlenen ya da kanserli dokunun tahribi sonucunda dokuda veya serumda artışa yol açan protein, karbohidrat, lipid ve mineral içerebilen yapılardır (3). Meme kanserinde tümör belirteçleri, prognozun belirlenmesinde, metastazların ve nükslerin saptanmasında, görüntüleme tetkiklerinin yanında yardımcı olur (4,5). Erken evre meme kanserinde, preoperatif karsinoembriyonik antijen(CEA)ve kanser antijen 15-3(CA 15-3) düzeyleri, prognostik ve prediktif değer taşır (6,7).

Çalışmamızda, kliniğimizde meme kanseri ile takip edilen hastalarda, yaş, sigara, soygeçmişte kanser öyküsü, menopoz statüsü, histolojik tip, tümör büyüklüğü, aksiller, lenf nodu metastaz sayısı, histolojik grad, lenfovasküler invazyon varlığı, östrojen reseptörü(ER), progesteron reseptörü(PR), insan epitelyal büyüme faktörü reseptörü(Her2) durumu, İHK ile belirlenen moleküler subtip klasifikasyonu ve patolojik evre ile preoperatif ölçülen tümör belirteçleri (CEA, CA 15-3) arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Yöntem ve Gereçler

Çalışmaya, 2008-2012 yılları arasında, histolojik olarak invaziv meme kanseri tanısı almış olan, ve pre-operatif CEA ve CA 15-3 düzeylerine ulaşılabilen 114 hasta dahil edildi. Çoklu primer kanser hastaları, lokal ileri meme kanseri tanısı ile neoadjuvan kemoterapi alan hastalar, hepatik ve renal fonksiyon bozukluğu bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların yaşları, menopoz statüleri, soygeçmişlerindeki kanser anamnezleri, tümör boyutları, lenf nodu tutulumları, ER, PR, Her2 sonuçları, tümör gradı, lenfovasküler invazyon durumları kaydedildi. Evrelemede American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging manuel, 7.baskı (2010) esas alındı.

ER ve PR durumu İHK ile belirlendi.

Her2, eğer İHK boyamasında 3+ ise veya İHK'da 2+ olup FISH yöntemi ile pozitif saptandıysa pozitif olarak kabul edildi.

Derecelendirmede (Grad) Bloom-Scarff-Richardson'un Elston-Ellis modifikasyonu kullanıldı.

Serum CEA düzeyleri, sandwich immun chemiluminescence yöntemi ile çalışıldı.

CA 15-3 düzeyleri, iki basamaklı sandwich immun chemiluminescence yöntemi ile çalışıldı. Üst limit değeri, CEA için 2.5 ng/ml, CA 15-3 için 32.4 U/ml olarak belirlendi.

Meme kanseri tümör subtiplerinin belirlenmesi (8)

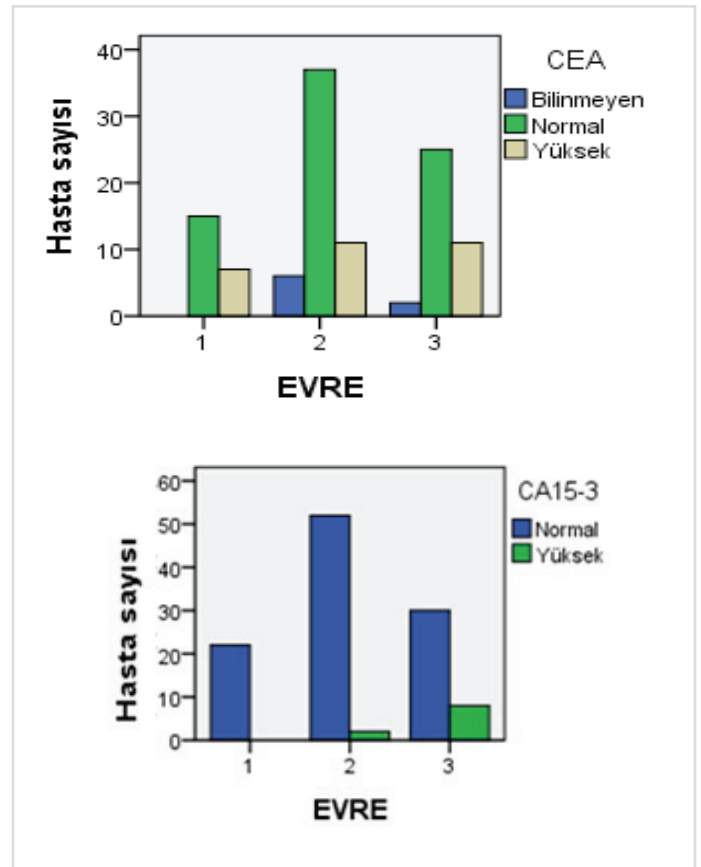
Önceki çalışmalarda belirtildiği üzere, hastalar primer tümörün reseptör durumuna göre 4 alt gruba ayrıldı;

- HR(+)/Her2(-) : ER + veya PR+ ve HER2 -
- HR(+)/Her2(+) : ER + veya PR+ ve HER2 +,
- HR(-)/Her2(+) : ER - ve PR- , Her2 +
- HR(-)/Her2(-) : ER - ve PR- , Her2 -

İstatistik

Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda Ki-kare testi, kategorik verilerin karşılaştırılmasında Fisher's exact testi kullanıldı. Odds oranları (OR), %95 güven aralığı (confidence intervalleri) (CI) ve p değerleri hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi. Veri analizleri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versiyon 18.0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı.

Şekil 1: Hastaların evre ve tümör markır yüksekliklerine göre dağılımları



Bulgular

Hastalar tümör belirteç düzeyleri normal saptananlar ve yüksek saptananlar olarak iki guruba ayrıldı. 114 hastanın 10 (%8,8) 'unda CA 15-3 düzeyi yüksek ve CEA düzeyi bilinen 106 hastanın 29 (%27,4)'unda CEA düzeyi yüksek saptandı.

Hastaların ortalama tanı yaşı 54.9 idi.

Preoperatif CEA düzeyi bulunan 106 hastada yaşı 55 ve altındaki 60 hastanın 12(%20.0)'sinde, yaşı 55 üstü 46 hastanın 17(%36.9)'sinde CEA yüksekliği mevcuttu. Toplam 114 hastada ise yaşı 55 ve altındaki 66 hastanın 4(%6.2)'ünde, yaşı 55 üstü 48 hastanın 6(%12.5)'sında CA 15-3 yüksekliği mevcuttu. Yaş grupları arasında, CEA ve CA 15-3 yükseklikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.(p:0.278, p:0.172).

Hastaların 38 (%33,3)' inde soygeçmişte kanser öyküsü var, 76 (%66,7) 'sında soygeçmişte kanser öyküsü yoktu. Soygeçmişte kanser öyküsü olan ve olmayan guruplar arasında CEA ve CA 15-3 yükseklikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p: 0,945, p: 0,242).

Hastaların 41 (%36)'i pre-perimenapozal , 73(%64) 'ü postmenapozal dönemde idi. Preoperatif CEA düzeyi mevcut 106 hastada, pre-perimenapozal 38 hastanın 11'inde (%28.9) CEA yüksekliği tespit edilirken, postmenapozal 68 hastanın 18'inde (%26.5) CEA yüksekliği mevcuttu. Toplam 114 hastada ise pre-perimenapozal 41 hastanın 2'sinde (%4.9) CA 15-3 yüksekliği tespit edilirken, postmenapozal 73 hastanın 8'inde (%11.0) CA 15-3 yüksekliği mevcuttu.

Pre-perimenapozal ve postmenapozal guruplar arasında, CEA ve CA 15-3 yükseklikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0,784, p:0,271).

Histolojik alt tip olarak invaziv duktal karsinom olguların 99'ünde (% 86.8) en sık tespit edilen alt tip idi. Olguların 4'ünde (%3.5) invaziv lobüler karsinoma ve 11'ünde (%9.6) diğer alt tipler tespit edildi. Histolojik alt tipler arasında CEA ve CA 15-3 yüksekliği açısından anlamlı fark yoktu (p:0,436, p:0,417).

Hastaların 22 'si (%19.3) evre I, 54'ü (%47.4) Evre II, 38'i (%33.3) Evre III olarak evrelendirildi.

Preoperatif CEA düzeyi bilinen 106 hastada, Evre I tümörü olan 22 hastanın 7(%31,8)'sinde, Evre II tümörü olan 48 hastanın 11(%22,9)'inde ve Evre III tümörü olan 36 hastanın 11(%30,6)'inde CEA düzeyleri yüksek saptandı. Hastalık evreleri ile CEA yüksekliği arasında istatistiki açıdan anlamlı ilişki saptanmadı (p:0,643).

Preoperatif CA 15-3 düzeyi bilinen 114 hastadan, Evre

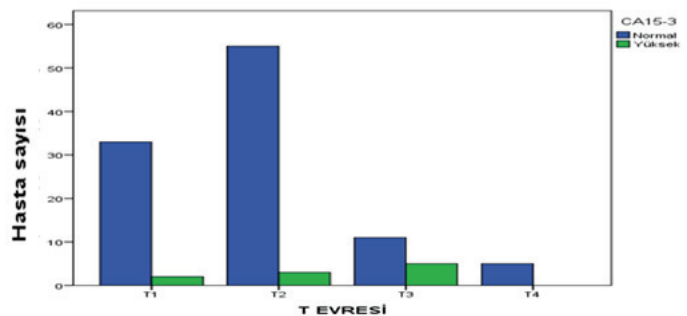
I tümörü olan 22 hastada CA15-3 yüksekliği saptanmazken, Evre II tümörü olan 54 hastanın 2(%3.7)'sinde ve Evre III tümörü olan 38 hastanın 8(%21.1)'inde CA 15-3 düzeyleri yüksek saptandı. Hastalık evresi arttıkça CA 15-3 yüksekliği yüzdesi artmakta idi. Hastalık evreleri ile CA 15-3 yüksekliği arasında istatistiki açıdan anlamlı ilişki saptandı (p:0,004).(Şekil 1)

Hastalar tümör büyüklüğüne (T) göre evrelendiğinde, hastaların 35(%30,7)'i T1, 58(%50,9)'i T2, 16(14.0)'sı T3 ve 5(%4.4)'i T4 idi.

Preoperatif CEA düzeyi mevcut 106 hastadan, T1 tümörü olan toplam 34 hastanın 10'unda (%29.4), T2 tümörü olan 52 hastanın 11'inde (%21.2), T3 tümörü olan 15 hastanın 5'inde (%33.3) ve T4 tümörü olan 5 hastanın 3'ünde (%60.0) CEA değerleri yüksekti. Hastaların T evresi grupları ile CEA yüksekliği arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (p:0,258). Ancak, hastalarda tümör büyüklüğü arttıkça CA 15-3 yüksekliği oranları artmakta idi.

Toplam 114 hastada, T1 tümörü olan toplam 35 hastanın 2'sinde (%5.7), T2 tümörü olan 58 hastanın 3'ünde (%5.2), T3 tümörü olan 16 hastanın 5'inde (%31.2) CA 15-3 değerleri yüksekti. T4 tümörü olan 5 hastada CA 15-3 yüksekliği saptanmadı. Hastaların T evresi grupları ile CA 15-3 yüksekliği arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı (p:0.008). (Şekil 2).

Şekil 2: Tümör büyüklüğüne göre CA15-3 düzeyi yüksek hastaların dağılımı

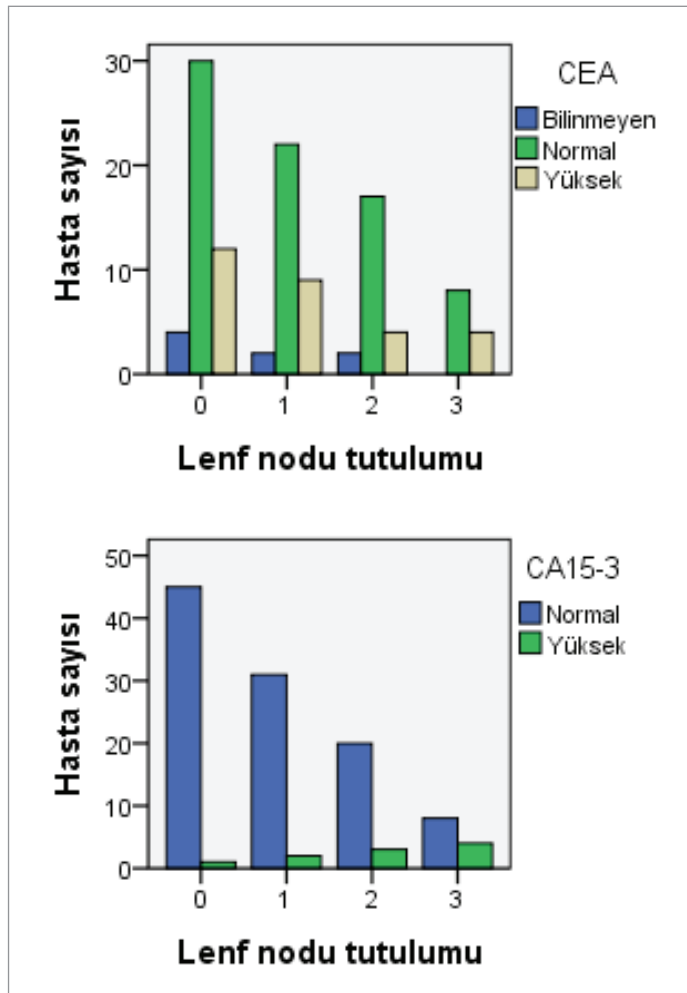


Hastalar lenf nodu tutulumuna (N) göre evrelendiğinde, hastaların 46 (%40.4)'sı N0, 33(%28.9)'ü N1, 23 (%20.2)'ü N2 ve 12 (%10.5)'si N3 idi.

Preoperatif CEA düzeyi mevcut 106 hastada, Lenf nodu evrelemesi N0 olan toplam 42 hastanın 12'sinde (%28.6), N1 olan 31 hastanın 9'unda (%29.0), N2 olan 21 hastanın 4'ünde (%19.0) ve N3 olan 12 hastanın 4'ünde (%33.3) CEA değerleri yüksekti. Hastaların lenf nodu evresi ile CEA yüksekliği arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (p:0,796).

Toplam 114 hastada, lenf nodu evrelemesi N0 olan toplam 46 hastanın 1'inde (%2.2), N1 olan 33 hastanın 2'sinde (%6.1), N2 olan 23 hastanın 3'ünde (%13.0) ve N3 olan 12 hastanın 4'ünde (%33.3) CA 15-3 değerleri yüksekti. Hastaların lenf nodu evresi ile CA15-3 yüksekliği arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı (p:0,006). (Şekil 3).

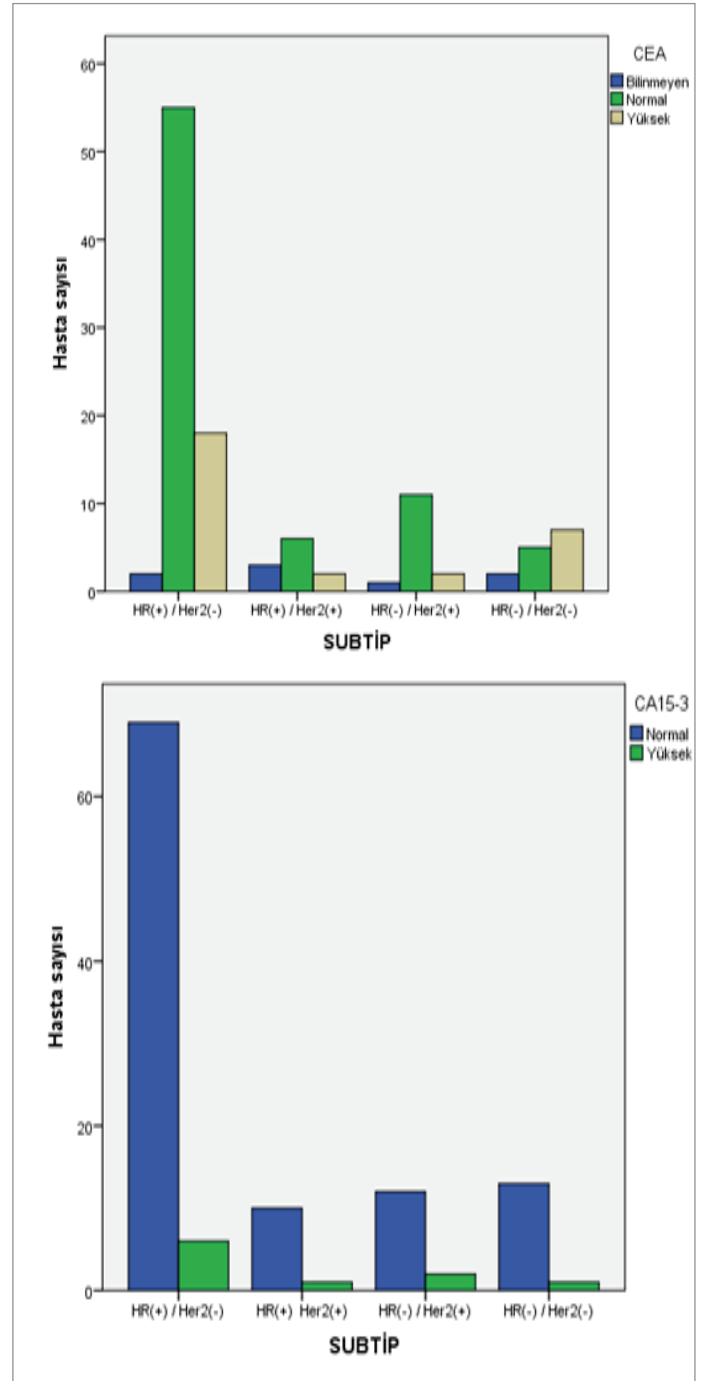
Şekil 3: Nodal evre ve tümör marker yüksekliklerine göre hasta dağılımları.



Histolojik grad, 114 hastanın 98'inde (%86.0) bilinmekteydi. 98 olgunun, 10'u (%8.8) grad 1, 54'ü (%47.4) grad 2 ve 34'ü (%29.8) grad 3 olarak tespit edildi. *

ER, 85 (%74.6) hastada pozitif, 29 (%25.4) hastada negatifti. Preoperatif CEA düzeyi mevcut 106 hastada, ER pozitif olan 80 hastanın 25'inde (%29.4) CEA yüksekliği saptanırken, ER negatif olan 26 hastanın 10'ünde (%38.5) CEA yüksekliği mevcuttu. Toplam 114 hastada ise, ER pozitif olan 85 hastanın 7'sinde (%8.2) CA 15-3 yüksekliği tespit edilirken, ER negatif olan 29 hastanın 3'ünde (%10.3) CA 15-3 yüksekliği mevcuttu. ER pozitif ve negatif gruplar

Şekil 4: Histolojik subtip ve tümör marker yüksekliklerine göre hasta dağılımları



arasında CEA ve CA 15 3 yükseklikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0,144,p:0,729)

Hastalarımızda median takip süresi 45 ay olup, toplam 114 hastanın 10'unda (% 8.8) rekürrens izlendi. Rekürrens izlenen 10 hastanın 3'ünde (%30) preoperatif CEA yüksekliği, ve 3'ünde (%30) pre operatif CA 15-3 yüksekliği mevcuttu. Tanı esnasında normal CA 15-3 düzeyine sahip 7 hastanın 2'sinde (%28.6) rekürrens anında CA 15-3 yükselmesi gözlemlendi. Tanı esnasında normal CEA düzeyine

sahip 7 hastanın 2'sinde (%28.6) rekürrens anında CEA yükselmesi gözlemlendi.

Tartışma

Meme kanseri, son zamanlarda mortalite oranları düşmekle beraber, Kuzey Amerika ve Avrupa'da halen kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (9). Tarama yöntemlerindeki gelişmelerle beraber, meme kanseri hastaları daha erken evrelerde tanı almaktadır. 1995 ile 2005 tarihleri arasındaki Amerikan verilerine göre, hastaların %60'ı erken evrede, %33'ü lokal ileri evrede, %5'i ise metastatik evrede tanı almaktadır (1). İzmir'den yayınlanan ve 1995-2008 yılları arasında meme kanseri tanısı konmuş 1746 hastaların değerlendirildiği çalışmada, hastaların %14.8'ine evre I, %43.7'ine evre II, %37.2'sine evre III'de tanı konulmuştur (10).

Çalışmamızda hastaların %19.3'ü evre I, %47.4'ü evre II, %33.3'ü evre III olarak evrelendirildi. Gelişmiş ülkelerin verileri ile karşılaştırıldığında, çalışmaya alınan hastalarımıza daha geç evrede tanı konulabilmiş, ancak Türkiye verileri ile de uyumlu bulunmuştur.

Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsünün, SEER veri tabanı taranarak yapılan çalışmaya göre, 1992 ile 2001 yılları arasında invaziv meme karsinomu tanısı konulan 135.157 hastanın histolojik subtiplerinin yüzdesel dağılımı; İnfiltratif Duktal Karsinom %76, İnvaziv Lobüler Karsinom %8, Duktal/Lobüler Karsinom %7, Musinöz (kolloid) Karsinom %2.4, Tübüler Karsinom %1.5, Medüller Karsinom %1.2, Papiller Karsinom %1 şeklindedir (11).

Agrawal ve ark.'nın 428 hasta ile yapmış oldukları preoperatif tümör belirteci düzeyleri ile histolojik tip arasındaki ilişkiyi araştırdığı çalışmada invaziv duktal karsinom, invaziv lobüler karsinom ve diğer tipler ile preoperatif CEA ve CA 15-3 yüksekliği arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir (12).

Çalışmamızda hastalarımızın histolojik alt tip olarak yüzdesel dağılımı; invaziv duktal karsinom olguların% 86.8, invaziv lobüler karsinoma %3.5 ve diğer alt tipler %9.6 şeklinde tespit edildi. Çalışmamızda histolojik alt tipler ile preoperatif tümör belirteçleri yüksekliği arasında anlamlı ilişki tespit edilememiştir ($p>0.05$). Sonuçlar literatürle uyumludur.

Meme kanserinde bir çok tümör belirteci mevcut olsa da en yaygın kullanılan CA 15-3 ve CEA'dır (13). Sensitivite ve spesifitelerinin düşük olmasına rağmen, preoperatif tümör belirteçleri prognostik ve prediktif değer taşımaktadır (4,14).

ASCO expert panelinin hasta izleminde CA 15-3 kullanılan 12 çalışmayı inceleyerek sunduğu derlemede, evre I hastaların yaklaşık %10'unda, evre II hastaların %19'unda, evre III hastaların %38'inde ve evre IV hastaların %75'inde CA

15-3 değerleri yükselmiş olarak saptanmıştır (15).

Çalışmamızda Evre I %31,8'inde, Evre II hastaların %22.9'unda ve Evre II hastaların %30.6'sında CEA düzeyleri yüksek saptandı. Evre I hastalarda CA15-3 yüksekliği saptanmazken, Evre II hastaların %3.7'sinde ve Evre III hastaların %21.1'inde CA 15-3 düzeyleri yüksek saptandı. Hastalık evresi arttıkça, tümör belirteci yüksekliği oranı artmakta olup sonuçlar literatürle uyumludur.

Park ve ark.'nın 740 hasta ile yaptığı ve preoperatif CEA ve CA 15-3'ün prediktif rolünün araştırıldığı çalışmada, CA 15-3 yüksekliği %12.4, CEA yüksekliği %10.7 olarak saptanmıştır. Çalışmada, hem preoperatif CEA, hem de preoperatif CA 15-3 düzeyi ile aksiller lenf nodu tutulumu, hastalık evresi ve tümör büyüklüğü arasında anlamlı ilişki saptanırken, Her2 durumu, ER statusu, yaş, histolojik grad arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (16).

Lee ve ark.'ın 1681 hasta ile yaptığı ve preoperatif tümör belirteçlerinin meme kanserindeki prognostik önemini belirlediği çalışmada, CA 15-3 yüksekliği %10.5, CEA yüksekliği %7.8 olarak saptanmıştır. Çalışmada, yüksek saptanan preoperatif CEA ve CA 15-3 düzeyleri ile, aksiller nodal tutulum, tümör boyutu ve hastalık evresi arasında anlamlı ilişki saptanırken, yaş, grad, ER, Her2 arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (17).

Aksu ve ark.'ın 123 hasta ile yaptıkları, erken evre ve lokal ileri meme kanserinde, preoperatif tümör belirteçleri ile prognostik faktörler arasındaki korelasyonun değerlendirildiği çalışmada, preoperatif CA 15-3 yüksekliği %10.4, CEA yüksekliği %24 olarak saptanmıştır. Her iki belirteçteki preoperatif yüksek değerleri ile evre, aksiller nodal tutulum ve tümör boyutu arasında anlamlı ilişki saptanırken, lenfovasküler invazyon, Her2, grad, ER arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (18).

Çalışmamızda, hastaların %8.8'inde CA 15-3 düzeyi yüksek ve %27.4'ünde CEA düzeyi yüksek saptandı. Çalışmamızda preoperatif CEA düzeyi yüksekliği ile prognostik faktörler arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak preoperatif CA 15-3 yüksekliği ile hastalık evresi, aksiller nodal tutulum ve tümör boyutu arasında istatistiki açıdan anlamlı ilişki saptandı ($p<0.05$). Preoperatif CEA düzeyi ile prognostik faktörler arasındaki ilişki, çalışmamızda saptanmasına rağmen, preoperatif CA 15-3 düzeyi ile prognostik faktörler arasındaki ilişki literatürle uyumludur.

Yerushalmi ve ark.'ın 810 yeni tanı metastatik meme kanseri hastası ile yaptığı, meme kanseri subtipleri ile tümör markörleri arasındaki prognostik ilişkiyi araştırdığı çalışmada, luminal tip meme kanserli hastalarda, tümör belirteçleri (CEA, CA 15-3) non-luminal tiplere oranla anlamlı olarak yüksek saptanmış. Yüksek CEA ve CA 15-3

düzeyleri kötü prognostik faktör olarak belirlenmişti (19). Çalışmamızda hastalar ER, PR ve Her2 parametreleri gözönüne alınarak dört meme subtipine ayrılmıştır. İHK parametreleri ile oluşturulan meme subtip grupları ile preoperatif CEA ve CA 15-3 yüksekliği arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

ASCO expert panelinin hasta izleminde CA 15-3 kullanılan 12 çalışmayı inceleyerek sunduğu derlemede, hastaların %67'sinde rekürrens anında veya öncesi CA 15-3 değerleri yüksek saptanmış. Rekürrens saptanmayan 1320 hastanın %92 'sinde CA 15-3 düzeyleri normal sınırlarda saptanmış (20). Çalışmamızda rekürrens saptanan hastaların rekürrens izlenen hastaların %30'unda preoperatif CEA yüksekliği, ve %30'unda preoperatif CA 15-3 yüksekliği mevcuttu. Rekürrens anında hastaların %50'sinde CA 15-3 değeri yüksek ve %40'ında CEA düzeyi yüksek saptanmış olup, hasta sayısı düşük olmakla birlikte sonuçlar literatürle uyumludur.

Sonuç olarak, meme kanserinde güncel kullanılan prognostif faktörlerin (tümör boyutu, gradı, histolojik tip, ER, PR durumu gibi) saptanması için tümör dokusuna yani cerrahi girişim veya biyopsiye ihtiyaç vardır. Kanda ölçülebilen tümör belirteçleri, meme kanserli hastaların prognozunu belirlemede kolaylık sağlar. CEA ve CA 15-3'ün güvenilir prognostik ve prediktif olup olmadığı yapılacak prospektif büyük ölçekli çalışmalarda kesinlik kazanabilir.

Kaynaklar

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010;60(5):277-300.
2. Autier P, Boniol M, La Vecchia C, ve diğ. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. *BMJ.* 2010;341:c3620.
3. Diamandis EP. Tumor markers: Past, present, and future. In: Diamandis EP, Fritsche EP H Jr, Lilja H, Chan D, Schwartz M, editors. *Tumor markers: Physiology, pathobiology, technology, and clinical applications.* Washington DC: AACCC Press; 2002. pp. 3-8.
4. Duffy MJ. CA 15-3 and related mucins as circulating markers in breast cancer. *Ann Clin Biochem* 1999;36:579-86.
5. Gion M, Boracchi P, Dittadi R, Biganzoli E, Peloso L, Mione R, et al. Prognostic role of serum CA 15.3 in 362 node-negative breast cancer. An old player for a new game. *Eur J Cancer* 2002;38:1181-8.
6. Duffy MJ, Duggan C, Keane R, Hill ADK, McDermott E, Crown J, et al. High preoperative CA 15-3 concentrations predict adverse outcome in node-negative and node-positive breast cancer: study of 600 patients with histologically confirmed breast cancer. *Clin Chem* 2004;50:559-63.
7. Shering S, Sherry F, McDermott E, O'Higgins N, Duffy MJ. Preoperative CA 15-3 concentrations predict outcome in breast cancer. *Cancer* 1998;83:2521-7
8. Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS, ve diğ. Breast Cancer Subtype Approximated by Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and HER-2 Is Associated With Local and Distant Recurrence After Breast-Conserving Therapy. *Journal of Clinical Oncology.* 2008;26(14):2373 -2378
9. Jemal A, Bray F, Center MM, ve diğ. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):69-90.
10. Gokce T, Akçay C, Karadogan I. A long-term survival pattern for breast cancer treated in a single institution. *Indian Journal of Cancer.* 2011;48(2):187.
11. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer.* 2005;93(9):1046-1052.
12. Agrawal AK, Jelen M, Rudnicki J, Grzebieniak Z, Zyśko D, Kielan W, Słonina J, Marek G. The importance of preoperative elevated serum levels of CEA and CA15-3 in patients with breast cancer in predicting its histological type. *Folia Histochem Cytobiol.* 2010 Jan 1;48(1):26-9.
13. Duffy MJ. Biochemical markers in breast cancer: which ones are clinically useful? *Clin Biochem* 2001; 34: 347-52.
14. Rosselli del Turco M, Palli D, Cariddi A, Ciatto S, Pacini P, Distante V. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. *JAMA* 1994;271:1593-7.
15. Molina R, Barak V, D.A. van, Duffy MJ, Einarsson R, Gion M, et al. Tumor markers in breast cancer - European Group on Tumor Markers recommendations. *Tumour Biol* 2005;26:281-93.
16. Park BW, Oh JW, Kim JH, Park SH, Kim KS, Kim JH, Lee KS. Preoperative CA 15-3 and CEA serum levels as predictor for breast cancer outcomes. *Ann Oncol.* 2008 Apr;19(4):675-81. Epub 2007 Nov 23
17. Lee JS, Park S, Park JM, Cho JH, Kim SI, Park BW. Elevated levels of preoperative CA 15-3 and CEA serum levels have independently poor prognostic significance in breast cancer. *Ann Oncol.* 2012 Dec 9
18. Aksu G, Duman C, Gurbuz Y, Ercin C, Canturk Z, Utkan Z, Dulger M. Correlation between c-erbB2 expression, lymphovascular invasion and other biological and clinical prognostic factors and preoperative tumor markers in patients with early-stage and locally advanced breast cancer. *J Buon* 2011 Jan-Mar;16(1):52-7
19. Yerushalmi R, Tyldesley S, Kennecke H, Speers C, Woods R, Knight B, Gelmon KA. Tumor markers in metastatic breast cancer subtypes: frequency of elevation and correlation with outcome. *Ann Oncol.* 2012 Feb;23(2):338-45.
20. Anonymous. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. Adopted on May 17, 1996 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1996;14:2843-77.

Sorumlu Yazar: Uz. Dr. İlhan HACİBEKİROĞLU

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Onkoloji Ana Bilim Dalı, Edirne, TÜRKİYE

Gsm: 0505 478 55 76

E-Mail: ilhanhb@hotmail.com

Sensoryal Heterotropanyalı Hastaların Klinik Özellikleri

Clinical Characteristics In Patients With Sensory Heterotropia

Çiğdem COŞKUN¹, Betül TUĞCU², Şule KESKİN³, Ulviye YİĞİT²

¹ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, Ankara - TÜRKİYE

² Bakırköy Dr.Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, İstanbul - TÜRKİYE

³ Keşan Devlet Hastanesi, Göz Kliniği, Edirne - TÜRKİYE

Geliş Tarihi:23.08.2012

Kabul Tarihi: 20.02.2014

Özet

Amaç: Sensoryal heterotropanyalı hastaların klinik özelliklerini değerlendirmek

Yöntem ve Gereçler: Sensoryal heterotropya tanısı alan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Kaymanın tipi, etyolojisi, organik patoloji varlığı ve görme kaybının geliştiği yaş kaydedildi.

Sonuçlar: Toplam 164 olgunun 120 (%73.2)' sinde ezotropya, 44 (%26.8)' ünde ekzotropya saptandı. 102 (%62.2) hastada konjenital görme kaybı var idi; 73 (%71.6)' ünde ezotropya, 29 (%28.4)' unda ekzotropya gelişti. 62 (%37.8) hastada edinsel görme kaybı var idi; 7 (%11.3)' sinde ezotropya, 55 (%88.7)' inde ekzotropya gelişti. Kayma başlangıç yaş ortalaması ezotropanyalarda 4,8 iken ekzotropanyalarda 9,1 idi. Başlangıç yaşı ve kaymanın tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0,05).

Tartışma: Sonuç olarak görme kaybının erken yaşta başlamasından dolayı ezotropanyanın daha sık olduğu saptandı. Sensoryal heterotropanyada horizontal kaymanın tipinin, hastanın görme kaybının geliştiği yaşa bağlı olduğu düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Sensoryal heterotropya, klinik özellikler.

Abstract:

Aim: Assess the clinical characteristics of patients with sensory heterotropia.

Material And Method: The records of the patients diagnosed with sensory heterotropia were assessed as retrospectively. Type of strabismus, etiology, organic pathology and the age of onset at visual loss were recorded.

Results: Of the 164 patients, 120 (73.2%) developed esotropia, 44 (26.8%) developed exotropia. 102 (62.2%) patients had congenital vision loss; 73 (71.5%) developed esotropia, 29 (28.4%) developed exotropia. 62 (37.8%) patients had acquired vision loss; 7 (11.3%) developed esotropia, 55 (88.7%) developed exotropia. The average age at onset of deviation was 4,8 in esotropia and 9,1 in exotropia. A significant difference was noted between age at onset and type of horizontal strabismus (p<0,05).

Conclusion: As a conclusion esotropia was found more frequently due to early onset of visual impairment. The type of horizontal deviation in sensory heterotropia was thought to depend on patient age at the time of vision loss.

Keywords: Sensory heterotropia, clinical characteristics

Giriş

Sensoryal heterotropya, tek gözde veya her iki gözde gelişen asimetric görme kaybına ikincil gelişen kayma olarak tanımlanmaktadır (1). Tek gözde görme azlığı füzyon gelişimi için gereken refleks uyarıyı baskılamakta olup, görme kaybının olduğu göz, pozisyonunu değiştirerek içe veya dışa kayma geliştirmektedir (2).

Sensoryal heterotropyalı hastaların bazılarında ezotropyaya gelişirken, bazılarında ekzotropyaya gelişmesi literatürde halen tartışma konusudur (2). Bielschowsky, ilerleyen yaşla birlikte sensoryel ekzotropyanın insidansındaki artışın adolesanda artmış diverjans ve azalmış konverjans ile sonuçlanan topografik-anatomik-orbital faktörlerin değişikliği sonucu geliştiğini bildirmiştir (3). Füzyonel inervasyondan yoksun ambliyopik gözün anatomik faktörlerle belirlenen relatif istirahat pozisyonuna kaydığı görüşü, bu istirahat pozisyonunda niçin bir grup hastada ezotropyaya diğerlerinde ise ekzotropyaya geliştiğini açıklayamamaktadır (2).

Literatürde sensoryal heterotropyalı olgularda gözlerdeki kaymanın yönünü etkileyebilecek faktörler olarak görme kaybının derecesi ve başlangıç yaşı, diğer gözdeki refraksiyon kusuru araştırılmış, fakat farklı sonuçlar bildirilmiştir (2,4,5). Çalışmamızda kliniğimizde takip ettiğimiz sensoryal heterotropyalı olgularda kaymanın yönünü etkileyebilecek faktörleri ortaya koymak amacıyla hastaların klinik bulgularını ayrıntılı olarak inceledik.

Yöntem ve Gereçler

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği şaşılık polikliniğinde sensoryal heterotropya tanısı alan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma grubunu oluşturan 164 hastada kaymanın tipi, etyolojisi, organik patoloji varlığı ve görme kaybının başlangıç yaşı kaydedildi. Kayma miktarı, ambliyopi hafif veya orta düzeyde olduğunda prizma örtme testi ile, ağır ambliyopi varlığında ise Krimsky refleks testi ile değerlendirildi.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare test kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Sensoryal heterotropyalı 164 hastanın 98 (%59.7)'i kadın, 66 (%46.3)'ü erkek idi. Yaş aralığı 3 ay ile 68 yaş (ortalama $17.2\pm 10,6$) arasında idi. Olguların 120 (%73.2)'sinde ezotropyaya, 44 (%26.8)'inde ekzotropyaya saptandı. 102 (%62.2) hastada konjenital görme kaybı var idi; bu has-

taların 73 (%71.5)'ünde ezotropyaya, 29 (%28.4)'ünde ekzotropyaya gelişti. 62 (%37.8) hastada edinsel görme kaybı var idi; bu hastaların ise 7 (%11.3)'ünde ezotropyaya, 55 (%88.7)'inde ekzotropyaya gelişti. Kayma başlangıç yaş ortalaması ezotropyalarda 4.8 iken ekzotropyalarda 9.1 idi ($p<0,05$) (Tablo 1).

Hastaların 124 (%75.6)'ü hipermetrop, 30 (%18.2)'ü miyop, 10 (%6)'ü emetrop idi. Kayan gözde ortalama refraksiyon değerleri hipermetroplarda sferik değer için +1.95 Dioptri (D); silindirik değer için +0.56 D; miyoplarda sferik değer için -4.82 D; silindirik değer için -1.45 D iken sağlam gözdeki ortalama refraksiyon değeri ise +0.3 D olarak saptandı.

Hastaların 66 (%40,2)'sında anizometri, 33 (%20, 1)'ünde travmatik göz, 26 (%15,9)'sında konjenital katarakt, 18 (%11)'inde korneal opasite, 13 (%7,9)'ünde optik sinir lezyonları, 8 (%4,9)'inde ise diğer nedenler (toksoplazma skarı, kolobom, sublukse lens, üveit, prematüre retinopatisi) tespit edildi (Tablo 2).

Tartışma

Sensoryal heterotropyada tek taraflı görme azlığı yaparak füzyonu engelleyip kaymaya yol açan nedenler; optik alandaki opasiteler, foveayı etkileyen patolojiler, santral sinir sistemi ve görme yollarındaki patolojilerdir (1,6). Von Noorden ve Sidirako, sensoryal heterotropya yapan nedenler arasında ilk sırada anizometri olduğunu saptamışlar (2). Çalışmamızda da benzer şekilde en sık sebep anizotropik ambliyopi olarak saptandı. Literatürde farklı olarak sensoryal heterotropya nedeninin en sık katarakt olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (3,8). Kim ve arkadaşlarının strabismik ve anizotropik ambliyopları çalışma dışı bıraktıkları çalışmalarında ise konjenital kataraktların en sık sebep olduğu bildirilmiştir (8). Literatürde ayrıca en sık sebep olarak kornea opasiteler de bildirilmiştir (7,8).

Sensoryal heterotropya horizontal, vertikal veya torsiyonel olabilmekle birlikte ezotropyaya ve ekzotropyaya sıklığı değişkenlik göstermektedir (2,9). Horizontal tip en sık rastlanılan klinik tip olup etnik gruplar arasında farklılık göstermektedir. Bu farklılığın irksal anatomik varyasyonlardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Asya ırkında ezotropyaya/ekzotropyaya oranı 33/67 iken beyaz ırkta 60/40 olarak bildirilmiştir (10) Çalışmamızda ise bu oran 73/27 olup beyaz ırkın sonuçlarına benzer bulunmuştur.

Sensoryal heterotropyada görme kaybının ortaya çıkış yaşı ile gelişecek kayma tipi arasında bir ilişki olduğu kabul edilmekle birlikte hangi yaş grubunda hangi tür kayma geliştiği konusunda literatürde çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (1,2,6,11,12). Sidikaro ve Noorden'ın yapmış oldukları çalışmalarında, 5 yaş ve altında görme kaybı başlayan

olgularda ezotropy ve ekzotropyanın aynı oranlarda geliştiği, 5 yaş ve üzerindeki olgularda ise ekzotropyanın daha baskın olduğu sonucu elde edilmiştir (2). Chavasse, görme doğumda veya doğumdan kısa süre sonra kaybedildiğinde gözlerin dışa kaydığını belirtirken; Hamburger ise konjenital tek taraflı görme bozukluğu olanlarda veya erken çocuklukta bir gözde görmesi azalanlarda gözlerin içe kaydığını belirtmiştir (4,5). Farklı olarak Duke-Elder, erken çocuklukta binokülerite kaybolursa beş kez daha sık ezotropyya geliştiğini, erişkin yaşta bir gözün görme kaybının ise daha çok ekzotropyya ile sonuçlandığını bildirmiştir (6) Havertape ve arkadaşlarının çalışmalarında ise konjenital olguların %67'si ezotropyya; %33'ü ekzotropyya olarak; kazanılmış görme bozukluğu olanların ise %90'ı ekzotropyya olarak izlenmiştir (9). Çalışmamızda da benzer şekilde konjenital görme kaybı olan olguların %71.5'inde ezotropyya, %28.4'ünde ekzotropyya geliştiği; edinsel görme kaybı olanlarda ise %11.3'ünde ezotropyya, %88.7'sinde ekzotropyya geliştiği saptandı. Ayrıca literatürde görme kaybı süresi ile kaymanın gelişimi arasında ilişki olmadığı da gösterilmiş (13). Çalışmamızda olguların bir kısmında görme kaybı başlangıcı hasta tarafından fark edilmediğinden dolayı, olgularımızın sadece kayma başlangıç yaşlarını belirleyebildik, buna göre çalışmamızda ezotropyalı olguların kayma başlangıç yaşları, ekzotropyalılarınkine göre daha küçük olarak bulunmuştur.

Literatürde sensoryel şaşılığın kayma tipinin, sağlam gözün refraksiyon değeri ile ilişkisi ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir. Von Noorden, normal göz emetropik veya miyopik ise ekzotropyya, hipermetropik ise ezotropyya gelişeceğini öne sürmüştür (1). Bundan farklı olarak sensoryel şaşılık olgularında sağlam gözde refraksiyon değerlerinin farklı olmadığı gösterilmiştir (2,9). Ayrıca Kim ve arkadaşlarının çalışmalarında bu olgulardaki aksiyel uzunluklar araştırılmış, fakat anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (13). Çalışmamızda ise hastaların sağlam gözlerinde refraksiyon farkı tespit edilmedi.

Sonuç

Olgularımızda görme kaybı küçük yaşta geliştiği için ezotropyya daha sık olarak saptanmıştır. Sensoryal heterotropyalarda görme kaybının geliştiği yaş ile ilişkili olarak ezotropyya veya ekzotropyya gelişebilmektedir.

Kaynaklar

1. von Noorden GK. Binocular Vision and Ocular Motility: Theory and Management of Strabismus, cd 4. St Louis, CV Mosby, 1996.
2. Sidirako Y, von Noorden GK. Observations in sensory heterotropia. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1982;19:12-19.
3. Bielschowsky A: Über die relative Ruhelage der Augen. Ber Vers Deutsch Ophthal Ges 1913;34:67.

Tablo 1: Kayma başlangıç yaşı ve tipi arasındaki ilişki

Kayma tipi	Başlangıç yaşı (yıl)	^a p
Ezotropyya	4,8	<0,05
Ekzotropyya	9,1	

a Ki-Kare test

Tablo 2 : Sensoryal heterotropyalı hastalarda görme azalmasının etyolojisi

Etyoloji	Hasta	%
Anizometri	66	40,2
Travmatik göz	33	20,1
Konjenital katarakt	26	15,9
Korneal opasite	18	11,0
Optik sinir lezyonları	13	7,9
Diğer	8	4,9

4. Chavasse FB: in Worth's Squint. London, Bailliere, Tindall&Cox, 1939, pp 172-176.
5. Hamburger FA: Stellungsanomalien, in Velhagen K: Der Augenarzt. Stuttgart, G Thieme, 1960, vol 3, p 88.
6. Duke Elder S, Wybar K. Ocular Motility and Strabismus, System of Ophthalmology. St Louis, CV Mosby, 1973;6:238.
7. Yoon KC, You IC, Park YG. Clinical Analysis of Sensory Strabismus. J Korean Ophthalmol Soc 2002; 43 No.12:2483-2488.
8. Kim KS, Park SC. The Clinical Consideration of Sensory Strabismus. J Korean Ophthalmol Soc. 2005 Feb;46(2):316-322.
9. Havertape SA, Cruz OA, Chu FC. Sensory Strabismus- Eso or Exo?. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2001;38:327-330.
10. Ing MR, Pang SW. The racial distribution of strabismus. Proceedings of the 3rd meeting of the International Strabismological Association;1978; p:107-10.
11. Bielschowsky A. Lectures on motor anomalies II. The theory of heterotropia. Am J Ophthalmol 1938;21:1129-1936.
12. Jampolsky A. Ocular divergence mechanisms. Trans Am Ophthalmol Soc 1970;68:730-822.
13. Kim IG, Park JM, Lee SJ. Factors associated with the direction of ocular deviation in sensory horizontal strabismus and unilateral organic ocular problems. Korean J Ophthalmol 2012;26(3):199-202.

Sorumlu Yazar: Dr. Çiğdem COŞKUN

Bakırköy Dr.Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, İstanbul - TÜRKİYE

Gsm: 0 505 6405212

E-mail: cigdemtanriverdi80@gmail.com

Benign Nedenlerle Opere Edilen Ovarian Kitlelerin Histopatolojisinin Yaşa Göre Dağılımı: 4 Yıllık Retrospektif Sonuçlar

Histopathologic Patterns Of Ovarian Masses Operated For Benign Situations According To Ages: 4 Years' Retrospective Results

Neslihan YEREBASMAZ, Berna DİLBAZ, Sibel ALTINBAŞ, Özlem ŞENGÜL, Oya ALDEMİR, F.Suat DEDE
Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları E.A.H. Endoskopik Cerrahi Kliniği, Ankara-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 25.08.2012

Kabul Tarihi: 20.02.2014

Özet

Amaç: Benign nedenlerle opere edilen over kitlelerinin yaşa göre histopatolojik dağılımının incelenmesi

Yöntem ve Gereçler: Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Endoskopik Cerrahi Kliniği'nde Ocak 2008-Temmuz 2012 tarihleri arasında benign ovaryan tümör nedeni ile laparotomi veya laparoskopisi ile opere edilen 491 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların frozen sonuçları ve yaşlarına göre kitlelerin histopatolojik sonuçlarının dağılımı incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 29.02 ± 10.7 (12-80) idi. Yirmi yaşından küçük hasta grubunda en sık dermoid kist 159 (%32.4) görülürken, 2. sıklıkta seröz kistadenom 138 (%28.2) tespit edildi. 20-39 yaş ve 40-48 yaş gruplarında en sık endometrioma (%55.7; %32.6, sırasıyla), postmenopozal hasta grubunda (>48 yaş) en sık seröz kistadenom (%3.7) saptandı. Tüm yaş gruplarında toplam malign olgu oranı %2.6 olup, adolesan grupta maligniteye rastlanmamıştır. Tüm olgularda malignite saptanması açısından frozen sonuçları kesin histopatolojik sonuçlarla uyumlu idi.

Sonuç: Over kistlerinin dağılımı yaş gruplarında farklılık göstermektedir. Benign nedenlerle opere edilen over kistlerinde malign histopatolojik sonuç olasılığı sebebiyle patoloji materyalinin frozen incelemesi yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: ovaryan kitle, yaş, histopatoloji

Abstract

Aim : We aimed to evaluate and compare histopathologic results of ovarian tumours in women with different ages.

Material and methods: This retrospective study was performed at Etlik Zübeyde Hanım Woman Health and Training Hospital ,Endoscopic Surgery Clinic,from January 2008 to July 2012. 491 patients were evaluated. The data were collected from hospital records and patients files. All of the cases were subjected to laparotomy or laparoscopy. The frozen section results and final pathologies were investigated.

Results: The mean age of the study group was 29.02 ± 10.7 (12-80). Before 20 ages the most common histopathology was dermoid cyst 159(32.4%),second was serous cystadenom 138 (28.2%). At the age group 20-39 and 40-48 endometrioma was common (55.7%). The serous cystadenom (31.7%) was often seen in postmenopausal ages. There were 2.6% women that had malign frozen and histopathology in all the groups except adolescence. No malignancy was found in this group. The frozen section evaluation was in concordance with definitive histopathological results in terms of detection of malignancy.

Conclusion: Histopathology of ovarian cysts are different at different age groups. For all the cysts that will be operated for benign reasons frozen section should be used.

Keywords: Ovarian mass, age, histopathology

Giriş

Adolesan yaş grubunda rastlanan en sık jinekolojik patoloji ovarian kistlerdir (1). Bu grupta fonksiyonel over kistleri genelde tedavisiz regrese olan en sık rastlanan kistlerdir.(2).Overin fonksiyonel ve organik tümörleri genelde benign olup yaşla birlikte insidansı artar(3). Semptomatik ovarian kistlerinin büyüklüklerine göre cerrahiye kadar uzanan tedavi seçenekleri vardır. Reprodüktif çağda, perimenopoz ve postmenopozda kistlerin patolojisi değişiklik gösterip malignite riski de her yaş grubunda mevcuttur.

Yöntem ve Gereçler

Bu çalışmada Ocak 2008-Temmuz 2012 tarihleri arasında Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi İnfertilite ve Endoskopik Cerrahi Kliniği'nde benign adnexial kitle öntanısı ile operasyona alınan 491 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaşlarına göre over kistlerinin dağılımı, operasyon sırasındaki frozen patoloji sonuçları ile operasyon sonrası kesin histopatolojik sonuçları incelendi.Elde edilen veriler SPSS (Statistics for Social .. Inc., Chicago, IL, USA) veri tabanında paket programı ile değerlendirildi. Devamlılık gösteren veriler ortalama (minimum-maksimum) ile verilerin genel içindeki durumları oran (%) ve sayı olarak verilmiştir.

Bulgular

Çalışmada benign nedenlerle opere edilen ovarian kitlesi olan 491 hasta değerlendirildi. Hastaların ortalama yaşı 29.02 ± 10.7 (min:12, max:80) idi. Bu hastaların %14'ünün(71) yaşı 20'den küçük, %68.4 'ü (336) 20 ile 40 yaş arasında, %8.8'i(43) 40-48 yaş arasında, %8.4'ü(41) 48 yaşından büyüktü (Tablo 1).

Tablo 1: Hasta grubunun (N:491) yaşlara göre gruplandırılması

	Hasta sayısı (n)	Oran (%)
20den küçük	71	14,5
20-39	336	68,4
40-48	43	8,8
48den büyük	41	8,4
Total	491	100,0

Tüm hastalar içinde en sık rastlanan patolojinin endometrioma %44(216 hasta), 2. sıklıkta dermoid kist %20(99 hasta) olduğu tespit edildi.(Tablo 2).Yirmi yaşından küçük hasta grubunda en sık dermoid kist görülürken (%32.4), bunu %28.2 ile seröz kistadenomun takip ettiği saptandı. Bu grupta fonksiyonel kistlerin oranı %26.8 idi. 20-39 yaş grubunda en sık endometrioma (%55.7), 2. sıklıkta dermoid kist (%18.5), 40-48 yaş grubunda %32.6 endometrioma, %27.9 seröz kistadenom tespit edildi. Postmenopozal hasta grubunda en sık seröz kistadenom (%27.9)

saptandı.(Tablo 3) Hastaların yaşlarına göre histopatoloji sonuçları ile yapılan incelemede, yaş ile histopatoloji arasında anlamlı bir ilişki ($p < 0,000$) tespit edildi.

Tablo 2: Ovarian kitlelerin histopatolojilerine göre dağılımı

Histopatoloji	Hasta sayısı (n)	Oran(%)
Endometrioma	216	44
Dermoid	99	20
Seröz kist adnenom	82	16,7
Malign	9	1,8
Borderline	4	,8
Musinoz kistadenom	21	4,3
Hemorajik	27	5,5
Diğer*	33	6,7
Total	491	100

*Fonksiyonel kist,

Tablo3: Yaş gruplarına göre en sık görülen over tümörlerinin dağılımı

Yaş grubu	Histopatoloji	Sayı (%)
<20	Dermoid kist	23(32,4)
20-39	Endometrioma	187(55,7)
40-48	Endometrioma	14 32,6)
>48	Seröz kistadenom	13(31,7)

Hastaların 243'ünde (%49.5) kitle sağ overde, 167'inde (%34) sol overde, 81'inde (%16.5) bilateraldi. Yaşa göre kitlelerin lokalizasyonu arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Hastaların %97.4'de frozen inceleme sonucu benign iken, 9 (%1,8) hastada malign patoloji, 4(%0,8) hastada ise borderline over tümörüsaptandı. Malign patoloji saptanan hastaların 3'ü (3/336) 20-39 yaş grubunda, 3'ü (3/43) 40-48 yaş grubunda, 3'ü(3/41) >48grubunda iken ayrıca 20-39 yaş grubundaki 4(4/336) hastanın patolojisi borderline tümör olarak rapor edildi. Malign-benign ayırımında frozen incelemesi ve kesin patoloji sonuçları uyumlu idi. Benign hasta grubunda yaş ortalaması 28 iken malign grupda 36(min:21 maks:66) idi. 20 yaşından küçük hasta grubunda maligniteye rastlanmadı.

Tartışma

Over neoplazmalarının olası malignite riski nedeni ile dikkatle takip edilmesi gerekir. Benign over patolojilerinin insidansı yaşa göre değişiklik gösterir. Tüm yaş gruplarında en sık fonksiyonel over kistleri görülür. Bu kistler genelde 4-6 hafta içinde spontan regrese olurlar (4). Regrese olmayan, takiplerde persiste eden, boyutları artan ve semp-

tomatik hale gelen kistlerle, teşhis sırasında malignite olasılığı olan neoplazmların opere edilip değerlendirilmesi uygundur.

Benign ovarian tümörlerin %47,2'si 21-40 yaş grubunda, malign tümörlerin %73,1'i 40 yaşından sonra görülmektedir(5). Grupta ve ark.'nın çalışmalarının patoloji sonuçları %72,9 benign, %4,1 borderline,%22,9 malign tümör olarak bildirilmiştir(6).Borderline tümör oranları %20 olan farklı çalışmalar da bulunmaktadır (7,8,9).

Abdullah ve ark. inceledikleri 618 ovarian kitle olgusunda %61,8 ovaryan neoplazi, %38,2 non-neoplastik fonksiyonel kist tespit etmişlerdir. Benign neoplaziler %72,8, borderline %5,2, malignler ise %22 olarak görülmüştür. Benign patolojilerden en sık seröz kistadenom (%44,6) saptanmıştır.Adolesan grupta en sık yüzeysel epitelyal tümörler gözlenmiştir (10).

Grapsa ve ark. ise adolesan grupta germ hücreli tümörün en sık olduğunu, epitelyal tümörlerin daha nadir görüldüğünü bildirmişlerdir (%15-20) (11). Nonepitelyal tümörlerin büyük kısmını germ hücreli tümörler oluşturur. Dermoid kistler de bunların içinde en sık görülür. Bunların %15-%25 'i bilateraldir.(12)

Mondal ve ark. yaptığı çalışmada operasyon kararı verilen 957 adnexal kitle olgusunun 21-40 yaş grubundaki 435(%45,4)inde patoloji sonucu benign iken aynı yaş grubunda 53(%5,4) olgunun ise borderline tümör olarak bulunmuştur (4).

Çalışmamızda malign sonuçların literatürden daha az olmasının nedeni, hastaların benign ovaryan kitleler ön tanıları ile operasyona alınmasıdır. Preoperatif malignite düşünülen hastalar onkoloji kliniği tarafından opere edilmiştir. Adolesan yaş grubunda en sık germ hücreli tümör olan dermoid kist görülmüştür. Reprodüktif ve premenopozal dönemde en sık endometrioma, postmenapozda ise seröz kistadenom görülmüştür. Çalışma grubumuzdaki hastaların %53,4'ü infertil (primer veya sekonder), %16,7'i virgin idi. Reprodüktif yaş grubunda bazı yayınlarda en sık seröz kistadenomaya rastlanmakta iken (3,10) çalışma grubumuzdaki hastaların özellikleri nedeni ile, diğer yayınların aksine, endometriomaya daha sık rastladığımızı düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Cartault A, Caula-Legriel S, Baunin C, Le Mandat A, Lemasson F, Galinier P, Pienkowski C. Ovarian masses in adolescent girls. *Endocr Dev.* 2012;22:194-207.
2. Kirkham YA, Kives S. Ovarian cysts in adolescents: medical and surgical management. *Adolesc Med State Art Rev.* 2012 23(1):178-91,

3. Mondal SK, Banyopadhyay R, Nag DR, Roychowdhury S, Mondal PK, Sinha SK Histologic pattern, bilaterality and clinical evaluation of 957 ovarian neoplasms: a 10-year study in a tertiary hospital of eastern India. *J Cancer Res Ther.* 2011; 7(4):433-7
4. Bhattacharyya NK, De A, Bera P, Sristidhar M, Chakraborty S, Bandopadhyay R. Ovarian tumors in pediatric age group - A clinicopathologic study of 10 years' cases in West Bengal, India ,*Indian J Med Paediatr Oncol* 2010;31(2):54-7.
5. Jha R, Karki S. Histological pattern of ovarian tumours and their age distribution. *Nepal Med Coll J* 2008;10:81-5
6. Gupta N,Bisht D,Agarwal AK, Sharma VK.Retrospective and prospective study of ovarian tumours and tumour-like lesion. *Indian J Pathol Microbiol* 2007;50:525-7
7. Rettenmaier MA, Lopez K, Abaid LN, Brown Jv 3rd, Micha JP,Goldstein BH. Borderline ovarian tumors and extended patient follow-up: An individual institution's experience. *J Surg Oncol* 2010;101:18-21
8. Koutlaki N,Dimitraki M,Zervoudis S ,Sofiadou V,Grapsas X, Psillaki A,Nikas I ,Galazios G,Liberis V, Voiculescu S, Burcos T.Conservative surgery for borderline ovarian tumors-emphasis on fertility preservation.A review.*Chirurgia(Bucur)* 2011; 106(6):715-22
9. Trope CG,Kaern J,Davidson B.Borderline ovarian tumours.*Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.*2012; 26(3):325-36.
10. Abdullah LS, Bondagji NS Histopathological pattern of ovarian neoplasms and their age distribution in the western region of Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2012, 33(1):61-5
11. Grapsa D, Kairi-Vassilatou E, Kleanthis C, Dastamani C, Fillipidou A, Kondi-Pafiti AEpithelial ovarian tumors in adolescents: a retrospective pathologic study and a critical review of the literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2011; 24(6):386-8
12. Grapsa D, Kairi-Vassilatou E, Hasiakos D, Kondi-Pafiti An Ovarian mucinous cystadenoma with extended calcification in an 11-year-old girl: case report and review of the literature. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2006;33(3):181-2

Sorumlu Yazar :Op. Dr. NeslihanYEREBASMAZ

Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Endoskopik Cerrahi Kliniği

Tel: 0 (312) 567 43 33

e-mail: neslihanyerebasmaz@hotmail.com

Redüksiyon Mammoplasti Sonrası Fiziksel ve Psikolojik Semptomlar ile Postür ve Postüral Salınım Değişiklikleri

Evaluation of Differences of Physical And Psychological Complaints, Postur And Postural Sway After Reduction Mammoplasty Surgery

Tülay ERÇALIK¹, Dilek ŞENEN², Tuncay ÇAKIR³, Şebnem KOLDAŞ³, Füsun TORAMAN³

¹ Marmara Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, İstanbul - TÜRKİYE

² Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Plastik Cerrahi Kliniği, Antalya - TÜRKİYE

³ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, Antalya - TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 13.10.2013

Kabul Tarihi: 07.01.2014

Özet

Amaç: Makromeme hastalarda psikolojik ve fiziksel olarak birçok şikayete yol açmaktadır. Bu nedenle yapılan meme küçültme ameliyatlarının hastalarda yaşam kalitesini olumlu yönde etkilediği bilinmektedir. Bu çalışmada meme küçültme ameliyatı sonrası postür ve postüral salınımın hastalarda nasıl etkilendiğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem ve Gereçler: Bu çalışmaya meme küçültme cerrahisi uygulanan 20 hasta dahil edilmiştir. Hastalar cerrahi öncesi ve cerrahi sonrası 2. ay değerlendirilmiştir. Postüral denge ve salınım bozukluğunun değerlendirilmesinde bilgisayar destekli posturografi cihazı (tetrax) kullanılmıştır.

Bulgular: Cerrahi öncesi tüm hastalarda sütyen askısı rahatsızlığı ve meme altı pişik problemleri varken cerrahi sonrası 2.ay kontrollerde hastaların tamamında şikayetler kaybolmuştu.

Cerrahi öncesi boyun ve sırt ağrısı ortalama GAS değerleri, cerrahi sonrası 2. ay değerlendirildiğinde anlamlı azalmalar kaydedildi.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları cerrahi sonrası fiziksel ve psikolojik iyileşmeyi göstermiştir. Bu çalışma; postüral salınımların değerlendirildiği ilk çalışma olup, cerrahi sonrası postür ve postüral salınımindaki düzelmeleri işaret etse de Tetrax ile ölçülen tüm parametrelerde anlamlılığa ulaşmak için daha fazla hastanın katıldığı ve cerrahi sonrası daha uzun süreli değerlendirmelere ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Meme büyüklüğü, meme küçültme, postür

Abstract:

Aim: Patients with breast hypertrophy have a lot of physical and psychological complaints. For this reason reduction mammoplasty operation increase patient's quality of life. The aim of this study is to determine postur and postural sway change of patients after reduction mammoplasty operations.

Material and Methods: 20 patients which required reduction mammoplasty operation was included to this study. Patients were evaluated before and 2 months after operation. Posturography tool supported by computer (tetrax) was used to evaluate patient's postur.

Results: Before operation all patients were complaining from brassiere strap trace and inframammarial sulcus skin problems. 2 months after operation all of the patients informed that they have no problem. 2 months after the surgery GAS values of neck and back pain were decreased significantly.

Discussion: Result of our study showed physical and psychological healing after surgery. This is a first study for the postural and postural sway determination after reduction mamoplasty surgery. Although we have showed significant difference in all Tetrax parameters, it is necessary to investigate with longer followups in more patients.

Keywords: Breast hypertrophia, reduction mammoplasty, postur

Giriş

Makromastisi olan hastalarda çeşitli psikolojik ve fiziksel semptomlar bildirilmiştir (1-3). Bu semptomlar; baş, boyun, omuz, sırt, bel ağrıları, brakial pleksus basısına bağlı üst ekstremitelerde uyuşma, paresteziler, sütyen askısına bağlı rahatsızlık, meme altı şişik ve kaşıntı, solunum problemleri, günlük aktiviteler ve spor etkinliklerinde zorlanmadır. Tüm bu fiziksel ve psikolojik etkilenmelere bağlı olarak yaşam kalitesinde bozulmalar meydana gelir. Meme küçültme ameliyatlarının hastaların ağrılarını azalttığı, fonksiyonel kapasitelerini arttırdığı, depresyon ve anksiyete üzerine olumlu etkileri olduğu, yaşam kalitesini düzelttiği gösterilmiştir (1-5). Bazı çalışmalar makromastisi olan kadınlardaki ağrı mekanizması ve postür ile ilgili olarak açıklamalar yapmıştır (6-7). Meme küçültme ameliyatı sonrası postür ve postüral salınımın nasıl etkilendiğini objektif olarak araştıran az sayıda çalışma vardır. Bizim çalışmamız meme küçültme ameliyatları sonrası subjektif psikolojik ve fiziksel semptomların yanında objektif olarak postür ve postüral salınım değişikliklerinin belirlenmesi amacı ile planlanmıştır.

Yöntem ve Gereçler

Çalışmaya Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Kliniği tarafından meme küçültme cerrahisi uygulanan 20 kadın hasta dahil edildi, hastalardan yazılı onam alındı. Dahil edilme kriterleri; 18 yaşından büyük olmak, Plastik cerrahi Kliniği tarafından meme küçültme cerrahisi adayı olarak belirlenmiş olması. Postüral dengeyi etkileyebilecek tanı konulmuş hastalıkları, ortopedik bozukluklar, vestibüler bozukluklar, görsel bozukluklar, postürografi platformunda desteksiz durmayı engelleyecek dahili veya ortopedik rahatsızlığı bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışma prospektif olarak planlandı. Hastalar cerrahi öncesi ve cerrahiden 2 ay sonra değerlendirildi. Demografik özellikleri kaydedildi. Boyun, omuz ve sırt ağrısı görsel ağrı skalası (GAS) kullanılarak, yaşam kalitesi Kısa Form-36 (KF-36) Türkçe versiyonu kullanılarak değerlendirildi (8). Sütyen askısının verdiği rahatsızlık, meme altı cilt

problemleri var ya da yok şeklinde kaydedildi. Postür bozukluğunu saptamak için Occiput duvar mesafeleri santimetre cinsinden ölçüldü. (Ölçüm sırasında hasta ayakta dik durur pozisyonda, düz bir duvara sırtını tam yasladı, başını nötral pozisyonda tuttu, occiput ile duvar arasındaki mesafe ölçüldü. Postüral denge ve salınım bozukluğunun değerlendirilmesinde bilgisayar destekli postürografi cihazı (Tetrax) kullanıldı (9-10).

Tetrax; bilgisayar destekli statik postürografi cihazıdır (Tetrax, Sunlight Medical Ltcl) (Şekil 1). Bu cihaz, her iki ayak parmak ucundan ve her iki topuktan vertikal basınç değişimlerini ölçen dört bağımsız platform (Şekil 2) ve bu platformdan gelen digital verileri birleştirerek işleyen bir bilgisayardan oluşur. Sistem belli bir zaman diliminde dört farklı ölçüm platformundan gelen verileri digital olarak kaydedip, sayısal-tablo, görsel-ikon ve grafiksel değerler olarak dökümanete edebilir. Ölçümler sekiz farklı pozisyonda tekrarlanır [Göz açık normal (NO), göz kapalı normal (NC), yastık üzerinde göz açık (PO), yastık üzerinde göz kapalı (PC), baş sağa çevrilmiş göz kapalı (HR), baş sola çevrilmiş göz kapalı (HL), baş arkaya eğilmiş göz kapalı (HB), baş öne eğilmiş göz kapalı (HF)]. Her pozisyondaki test süresi 20 ile 80 saniye arasında seçilebilir. Genelde 32 saniye süreyle yapılır. Yani hasta 8 farklı pozisyonun her birinde 32 saniye durur ve ölçüm yapılır. Normal pozisyon; gözler açık, temel pozisyonudur, bu pozisyonda tüm denge sistemleri devrededir. Çalışmamızda duruş pozisyonu ile ilgili denge ve salınımlar değerlendirildiği için gözler açık normal pozisyon ölçümleri kullanıldı.

Ölçümler sonunda bir sonuç raporu elde edilir. Raporda her hasta için postürografik yazılım tarafından salınım oranları dikkate alınarak hesaplanan düşme riski, farklı pozisyonlardaki farklı frekanslarda (F1-F8) gövde salınımları genliği, ayakların topuk ve parmak bölümlerindeki vücut ağırlık yüzdesi, topuk-parmak, sağ-sol parmak, sağ-sol topuk, sağ topuk-sol parmak ve sol topuk-sağ parmak senkronizasyon paternlerine ait sayısal veriler elde edilir. Minimal düşme riski (Fail indeks=0-36), orta derecede düşme riski (Fail indeks=37-58), yüksek düşme riski (Fail indeks=59-100) olarak sonuç verir. Tetrax hakkında ayrıntılı bilgi için bakınız (9).

İstatistik

Çalışmanın verileri SPSS-16 programı aracılığıyla değerlendirildi. Sürekli değişkenleri karşılaştırmak amacıyla; değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu test edildikten sonra parametrik analizler yapıldı. Ortalama ve standart sapmaları belirlemek amacıyla tanımlayıcı istatistik kullanıldı. Hastaların cerrahi öncesi ve sonrasında ağrı, yaşam kalitesi ve denge analizi ölçümleri student t testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen kişilerin yaş aralığı 20 ile 58, yaş ortalaması 43 idi.

Cerrahi öncesi tüm hastalarda sütyen askısı rahatsızlığı ve meme altı cilt problemleri var iken cerrahi sonrası 2. ay kontrollerinde hastaların tamamında bu şikayetler kaybolmuştu ($p < 0,001$).

Cerrahi öncesi boyun ağrısı ve sırt ağrısı ortalama GAS değerleri sırası ile 5,40 ve 6,80 iken cerrahi sonrası 2. Ay değerlendirmelerinde ağrılarında anlamlı düzeyde azalmalar kaydedildi (Tablo 1).

Tablo 1: Tedavi öncesi ve tedavis sonrası ortalama GAS değerleri

	Ortalama GAS tedavi öncesi	Ortalama GAS tedavi sonrası	P
Boyun ağrısı	5,40	1,05	<0,001
Sırt ağrısı	6,80	1,40	<0,001

Oksiput duvar mesafesi değerleri de tedavi öncesine kıyasla anlamlı olarak azaldı, (cerrahi öncesi ortalama 6,3cm cerrahi sonrası 4,7cm) ($p < 0,001$).

Yaşam kalitesindeki değişimi saptamak amacı ile kısa form 36 kullanıldı, tüm alt kategoriler ve total skorlarda anlamlı iyileşmeler saptandı (Tablo 2).

Postüral Salınım , Denge Bozukluğu ve Düşme Riski Düşme Riski: Cerrahi öncesi ve sonrası ölçümlerden elde edilen düşme riski oranları sırası ile ortalama 46,85 ve 29,50 olarak ölçüldü, bu değişim anlamlıydı ($p < 0,005$). Gözler açık normal pozisyonda (NO) alçak ve yüksek frekans salınımlarındaki düzelmeler anlamlı idi (Tablo 3).

Ağırlık dağılım indeksinde anlamlı değişiklik saptanmadı. ($p = 0,47$) (Tablo 4).

Tablo 2: Yaşam kalitesi değerleri

	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	t	P
Physical Functioning	-23,2500000	35,4770126	7,9329012	-2,931	,009
Role - Physical	-45,000	54,168	12,112	-3,715	,001
Body pam	-34,1500000	30,6135075	6,8453884	-4,989	,000
General Health	-18,0500000	16,9875341	3,7985281	-4,752	,000
vitality	-22,5000000	21,5516515	4,8190958	-4,669	,000
Social Functioning	-20,0000	38,5596	8,6222	-2,320	,032
Role - Emotional	-50,0000000	43,9297685	9,8229949	-5,090	,000
Mental - health	12,2000000	15,5989203	3,4880246	-3,498	,002
Physical healt total	28,5900000	20,0266638	4,4780982	-6,384	,000
Mental health	-	19,2536394	4,3052447	-5,702	,000
total	24,5500000				
Total	28,1437500	21,2311168	4,7474220	-5,928	,000

Tablo 3: Gözler açık normal pozisyondaki salınımlar

	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	Lower	Upper	t	P
NOF2	2,9250612	4.4565978	,9965256	8392092	5.0108132	2,935	008
NOF3	1,7912499	3.6233078	,8113143	0931495	3,4893502	2,208	040
NOF4	1,2029388	2,8706395	,6418945	-.1405618	2,5464395	1,874	,076
NOF5	,6612070	1,5086189	,3373374	-.0448483	1,3672624	1,960	,085
NOF6	,2881453	1,0463548	,2339720	-.2015638	,7778545	1,232	233
NOF7	,1553495	,3036951	,0679083	.0132158	2974832	2,288	034
NOF8	.05678283300	,12540521249	,02804145799	,00109138691	11847427909	2,132	046

Tablo 4: Ağırlık dağılım indeksleri

	ortalama	n	Std. Deviasyon	std.hata ortalama
WDI pre op	6,218125	20	4,2870335	,9586098
WDI post op	6,827457	20	4,1044587	,9177849

Tartışma

Makromasti sonucu oluşan postür bozukluğu ve buna bağlı boyun, omuz ve sırt ağrıları önemli birer sorun ve çoğu zaman redüksiyon mammoplasti için sebeptir (10-11). Redüksiyon mammoplasti cerrahisi yüksek hasta memnuniyetine sahip ve komplikasyon oranı düşük olan bir cerrahi girişimdir (12-14). Redüksiyon mammoplasti sonrası fiziksel ve psikolojik semptomlarda düzelmeler, ağrılarda azalma, vücut duruşu, görünüş, cinsel fonksiyonlarda düzelmeler, psikolojik faydaları, günlük fonksiyonlarda ve tüm bunların sonucunda yaşam kalitesindeki düzelmeler daha önceki birçok çalışmada gösterilmiştir. Tüm bu çalışmaların verileri subjektif olarak hastalara uygulanan anketler yolu ile elde edilmiştir.

(1-5,11-15,17).

Bu çalışmalarla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da elde edilen veriler boyun ve sırt ağrılarında azalma, cilt problemlerinde düzelmeler gösterdi. SF36 ile değerlendirilen yaşam kalitesi ölçümünde tüm alt kategorileri (fiziksel, mental, duygusal) ve total skorlarda anlamlı iyileşmeler saptandı.

Makromastisi olan hastalarda postürel değişikliklerin analizinin değerlendirildiği çalışma sayısı azdır. Bazı çalışmalar makromastisi olan kadınlardaki ağrı mekanizması ve postür değişiklikleri ile ilgili olarak teorik açıklamalar yapmıştır (6-7). Ancak literatüre bakıldığında makromastinin postür ve vücut mekaniği üzerine etkisini objektif verilerle araştıran yalnızca iki çalışmaya rastlanılmıştır (18-19). Foreman ve arkadaşları redüksiyon mammoplasti cerrahisi sonrası bele etki eden kompressif kuvvetlerdeki azalmayı objektif olarak göstermişlerdir (18). Fındıkcıoğlu ve arkadaşları ise meme büyüklüğünün vertebral kolon üzerine olan etkisini radyolojik olarak değerlendirmişlerdir. Torakal kifoz ve lomber lordozu anlamlı olarak etkilediğini saptamışlar, meme büyüklüğünün postür üzerindeki etkisini göstermişlerdir (19).

Oksiput duvar mesafesi, osteoporoz ve ankilozan spondilit gibi omurga tutulumu sonucu oluşan duruş bozukluklarında yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir (20-21). Biz de çalışmamızda duruş bozukluğunun bir göstergesi olarak oksiput duvar mesafesi ölçümünü kullandık, cerrahi sonrası anlamlı derecede azalmalar saptadık ve redüksiyon mammoplasti sonrası hastaların postüründeki düzelmeyi gösterdik.

Bilgisayar destekli postürografi cihazı (Tetraks) kullanılarak postürel denge ve salınım bozukluğunu değerlendirdik. Tetraks denge sistemi daha önceki çalışmalarda farklı hastalıklarda ayrıntılı olarak çalışılmış geçerli ve güvenilir bir yöntemdir (22-23). Postürografik yazılım tarafından tüm salınım oranları dikkate alınarak hesaplanan düşme riski ile alçak ve yüksek frekans bandı salınımlarının anlamlı olarak düzelmesi makromastisi olan kadınlarda cerrahi sonrası postür ve dengenin daha iyi olduğunun bir göstergesi olarak yorumlanabilir. Alçak ve yüksek frekans salınımlardaki anlamlı değişikliğin orta frekans bandında anlamlı seviyelere ulaşmaması hasta sayısının yetersiz olması sebebi ile olabilir, bu durum bizim çalışmamızın kısıtlılığı idi.

Ağırlık dağılımında ise anlamlı değişiklik saptayamadık. Ağırlık dağılımında (WD), 4 platformdaki beden ağırlık yüzdesi değerlendirilir. Normalde platformlardaki ağırlığın dengeli dağılması gereklidir.

Ağırlık dağılım indeksi (WDI): Ağırlık dağılımının %25 ortalama sapmasının karesi olarak hesaplanır ve ağırlık dağılımındaki sonuçları kullanılır. Dört ayak platformu üzerinde her birinin ağırlık yüzdesi uyumsuz ise WDI yüksektir. Yüksek WDI problem olduğunu gösterir. 0'a yakın değerler, maksimum bir duruş kararlılığı göstergesidir. Bizim hastalarımızın ortalama WDI değerleri, cerrahi öncesinde de iyi bir duruş kararlılığı gösteriyordu, bu sebeple cerrahi sonrası anlamlı bir değişim olmaması beklenen bir sonuçtur. Ancak makromastili kişilerde ağırlık dağılım indeksinin etkilenmediğini söylemek için makromastisi olmayan kişilerden oluşan bir kontrol grubu ve daha geniş bir hasta popülasyonu ile yapılmış ileri çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç

Çalışmamızın sonuçları redüksiyon mammoplasti cerrahisi sonrası fiziksel ve psikolojik iyileşmeyi göstermiştir. Bizim çalışmamız; postürel salınımların değerlendirildiği ilk çalışmadır, verilerimiz cerrahi sonrası postürdeki ve postürel salınımlardaki düzelmeleri işaret etse de Tetraks ile ölçülen tüm parametrelerde anlamlılığa ulaşamamıştır, daha fazla sayıda hasta grubu ile cerrahi sonrası daha uzun süreli değerlendirmelerin yapıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.



Resim: Bilgisayarlı postürografi cihazı (Tetrax)

Kaynaklar

1. Pius Agbenorku, Gospel Agamah, Manolo Agbenorku, and Mike Obeng. Reduction Mammoplasty in a Developing Country: A Guideline for Plastic Surgeons for Patient Selection Aesthetic Plast Surg. 2012 February; 36(1): 91—96. Published online 2011 May 26.
2. Freire M, Neto MS, Garcia EB, Quaresma MR, Ferreira LM. Plast Reconstr Surg. Functional capacity and postural pain outcomes after reduction mammoplasty 2007 Apr 1;119(4):1149-56;
3. Singh KA, Loşken A. Additional Benefits to Reduction Mammoplasty: A Systemic Review of the Literatüre. Source Plast Reconstr Surg. 2012 Mar;129(3):562-70
4. Eggert E, Schuss R, Edsander-Nord A. Clinical outcome, quality of life, patients' satisfaction, and aesthetic results, after reduction mammoplasty. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg. 2009;43(4):201-6
5. Rogliani M, Gentile P, Labardi L, Donfrancesco A, Cervelli V. Improvement of physical and psychological symptoms after breast reduction. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2009 Dec;62(12):1647-9
6. Kaye BL: Neurologic changes with excessively large breasts. South Med J 1972;65:177- 180
7. Letterman G, Schurter M: The effects of mammary hypertrophy on the skeletal systems. Ann Plast Surg 1980;5:425-431
8. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fişek G, Ölmez N, Memiş A. Kısa Form-36 (KF-36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. Romatizmal hastalığı olan bir grup hasta ile çalışma. İlaç ve Tedavi Dergisi 1999;12:102-6
9. Kohen-Raz R, Himmelfarb M, Tzur S, Kohen-Raz A, Shub Y. An initial evaluation of work fatigue and circadian changes as assessed by multiplate posturography. Percept. Mot. Skills 1996; 82: 547-557.
10. Kohen-Raz R. Application of tetra-ataxiometric posturography in clinical and developmental diagnosis. Percept. Mot. Skills 1991; 73: 635-656.
11. CrossRef, Blomqvist L, Eriksson A, Brandberg Y. Reduction mammoplasty provides long-term improvement in health status

and quality of life. Plast Reeonstr Surg. 2000 Oct;106(5):991-7.

12. Jones S A, Bain JR. Review of data describing outcomes that are used to assess changes in quality of life after reduction mammoplasty. Plast Reeonstr Surg. 2001;108:62-67
13. Munhoz AM, Montag E, Arruda EG, et al. Critical analysis of reduction mammoplasty techniques in combination with conservative breast surgery for early breast cancer treatment. Plast Reeonstr Surg. 2006; 117:1091 -1107
14. Spector JA, Kleinerman R, Culliford AT, et al. The vertical reduction mammoplasty: A prospective analysis of patient outcomes. Plast Reeonstr Surg.2006;117:374-383
15. Saarniemi KM, Joukamaa M, Raitasalo R, Kuokkanen HO. Breast reduction alleviates depression and anxiety and restores self-esteem: a prospective randomised clinical trial. Scand J Plast Reeonstr Surg Hand Surg. 2009;43(6):320-4
16. Mello AA, Domingos NA, Miyazaki MC. İmprovement in quality of life and self-esteem after breast reduction surgery. Aesthetic Plast Surg. 2010 Feb;34(1):59-64. Epub 2009 Sep 19
17. Brehm W, Sharon DJ. Comparing fitness performance before and after breast reduction surgery. Latham K, Mil Med. 2011 Nov;176(11): 1351 -4
18. Foreman KB, Dibble LE, Droge J, Garson R, Rockvvel WB. The impact of breast , reduction surgery on low-back crjmpr^atlve fafrces and function in r'ndividuals \with maeromas'tia. Plast Reeonstr Surg. 2009 Nov; 124(5): 1393-9
19. Findikcioglu K, Findikcioglu F, Ozmen S, Guclu T. The impact of breast size on the vertebral column: aradiologic study. Aesthetic Plast Surg. 2007 Jan-Feb;31(1):23-7
20. Leidig-Bruckner G, Minne HW, Schlaich C, et al: Clinical grading of spinal osteoporosis: Quality of life components and spinal deformity in women with chronic low back pain and women with vertebral osteoporosis, J Bone Miner Res 1997; 12(4): 663-75.
21. Vesovic-Potic V, Muştur D, Stanisavljevic D, ille T, ille M. Relationship between spinal mobility measures and quality of life in patients with ankylosing spondylitis. Rheumatol Int. 2009 Jun;29(8):879-84. Epub 2009 Jan 27.
22. Oppenheim U, Kohen-Raz R, Alex D, Kohen-Raz A, Azarya M. postural characteristics of diabetic neuropathy. Diabetes Care 1999; 22: 328-32
23. Dickstein R. Stance stability with unilateral and bilateral light touch of an external stationary object. Somatosens Mot Res 2005; 22: 319-25.

Sorumlu Yazar: Dr. Tülay ERÇALIK

Marmara Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, İstanbul - TÜRKİYE

Tel:0 (216) 657 06 06

E-mail: dr_tulin@hotmail.com

Pitriazis Rozeada Dermatolojik Yaşam Kalitesinin Araştırılması

Investigation of Dermatological Life Quality In Pityriasis Rosea

Sevil ALAN¹, Gaye Devrim ÖZYÜREK², Erol ÇENESİZOĞLU³

¹ Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar ABD., Antalya - TÜRKİYE

² Özel Modern Dünya Hastanesi, Kayseri - TÜRKİYE

³ Erol Çenesizoğlu Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adana - TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 126.10.2013

Kabul Tarihi: 20.02.2014

Özet

Amaç: Bu çalışmada pitriazis rozealı hastalarda dermatolojik yaşam kalitesini (DYKİ) ve dermatolojik yaşam kalite-leri ile hastalık şiddet skorlarının korelasyonunu araştırmayı amaçladık.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmaya 18-60 yaşlarında, 18 erkek, 23 kadın toplam 41 hasta dahil edildi. Hastalık şiddetini değerlendirmede pitriazis rozea şiddet skoru (PRSS), kaşıntı şiddetini değerlendirmek için görsel kıyas ölçeği (GKÖ) kullanıldı. Hem başlangıç hem de 4. haftada ortalama dermatolojik yaşam kalite indeksi (DYKİ) ile PRSS ve ortalama DYKİ ile GKÖ kaydedildi. Her üç skorun başlangıç ve 4. hafta arasındaki korelasyonları istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: DYKİ, PRSS ve GKÖ'nün 4. hafta ortalama skorları başlangıç skorlarına göre istatistiksel olarak belirgin derecede anlamlı düşüş gösterdi (herbiri için $p < 0,001$).

Sonuç: Başlangıçta hastalık şiddeti ve kaşıntı skorunun yüksekliği yaşam kalitesini olumsuz etkilemiş görünmektedir. Dördüncü hafta hastalık şiddeti ve kaşıntı azalmış ve buna bağlı olarak yaşam kalitesi iyileşmiştir.

Anahtar Kelimeler: Yaşam kalitesi, pitriazis rozea

Abstract

Objectives: In this study, we have investigated the dermatological life quality (DLQI-Dermatology Life Quality Index) and correlation of dermatological life qualities and disease severity scores in pityriasis rosea patients.

Material and Methods: Total 41 patients, 18 male and 23 female in 18-60 years of age were included to the study. In evaluation of the disease severity, pityriasis rosea severity score (PRSS) was used. To evaluate the itch severity, visual analog scale (VAS) was used. The correlation between both the initial and the 4th week average DLQI and PRSS and the average DLQI and VAS was investigated. The correlations of all three scores between the beginning and the 4th week were statistically evaluated.

Results: The 4th week average scores of DLQI, PRSS and VAS showed a statistically meaningful fall in very advanced degree in comparison to the initial scores ($p < 0,001$ for each one).

Conclusion: In the beginning, the severity of the disease and the height of the itch score seems to have affected the life quality negatively. In the 4th week, the severity of the disease and the itch has decreased and consequently, the life quality has improved.

Keywords: Life Quality, Pityriasis Rosea

Giriş

Pitriazis rozea (PR) ani başlangıçlı, kendi kendini sınırlayan, kendine özgü deri döküntüsü ve nadiren de sistemik belirtileri olan bir hastalıktır.1 PR tüm dünyada yaygın görülen bir hastalıktır. Ortalama insidans 100 dermatolojik hastada 0,68'dir.2 PR insidansı 20-29 yaşları arasında pik yapmaktadır.3

Başlangıç lezyonu 2-10 cm çaplı, oval ya da yuvarlak, eritemli, deriden kabarık, üzerinde yakacık skuam bulunan bir plaktır. Buna haberci plak adı verilir. Haberci plak PR olgularının %40-76'sında bulunur.4,5 HP'dan genelde 5-15 gün sonra sekonder erüpsiyonlar ortaya çıkar. PR genellikle 3-6 haftada iyileşir. Bazı hastalarda kaşıntı, ağrı ve yanma hissi bulunabilir.2 PR'da tedavi genellikle kaşıntı ve kozmetik görünüm bozukluğu nedeni ile verilmektedir. 6

Dermatolojik yaşam kalite indeksi (DYKİ) deri hastalığının kişilerin yaşam kalitesine etkisini ölçen basit ve pratik bir yöntemdir. Finlay ve Khan tarafından geliştirilmiş ve geçerliliği test edilmiştir. DYKİ'deki 10 soru hastalar tarafından yaşam kalitesinde bozulma olarak saptanan en sık verilerden elde edilerek hazırlanmıştır.7 DYKİ Türkçe dahil 21 farklı dile çevrilmiş ve geçerliliği doğrulanmıştır.8 Ankette 10 soru mevcuttur. DYKİ genellikle bir-üç dakika içinde hastalar tarafından tamamlanabilmektedir. Özel entelektüel yetenek gerektirmez.9 DYKİ'deki yüksek değerler yaşam kalitesinde bozulmayı göstermektedir. Genellikle DYKİ'nin duyarlılığı hastalık şiddetine paraleldir.8

Literatürde pitriazis rozealı hastalarda dermatolojik yaşam kalitesinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Biz bu çalışmada kaşıntı ve kozmetik görünümde bozukluk yapabilen bir hastalık olan PR'da hastaların dermatolojik yaşam kalitelerini araştırmayı planladık.

Yöntem ve Gereçler

Çalışmaya Şubat-Aralık 2008 tarihleri arasında Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran, klinik olarak PR tanısı alan, 18-60 yaş arası, 18 erkek, 23 kadın toplam 41 hasta dahil edildi. 18 yaşından küçükler, gebeler ve sistemik hastalığı bulunanlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma öncesi yerel etik kurul onayı ve tüm hastalardan aydınlatılmış onam formu alındı. İlk muayenede hastaların dermatolojik muayeneleri yapıldı. Hastalık klinik şiddetini değerlendirmede PRŞS kullanıldı. PRŞS; psöriasis için kullanılan PASI skorlama sistemi esas alınarak PR için geliştirilmiştir.11 PRŞS'i belirlemek için 2 alan değerlendirildi: 1) baş ve gövde 2) üst ve alt ekstremiteler. Hastalığın yaygınlığı için lezyon sayısı, şiddeti için eritem, infiltrasyon ve skuam değerlendirildi. PRŞS hesaplanırken baş ve

gövde lezyon sayısı skoru eritem, infiltrasyon ve skuam skorlarının toplamı ile çarpıldı. Aynı işlem üst ve alt ekstremiteler için de yapıldıktan sonra baş ve gövde skoru ile üst ve alt ekstremiteler skoru toplandı.11 DYKİ skoru anketteki her bir sorunun puanı hesaplanarak en az sıfır en fazla 30 olacak şekilde elde edildi.12 DYKİ'nin kullanımı için Dr. Finlay'den izin alındı.

Kaşıntı şiddeti için görsel kıyas ölçeği (GKÖ)'ni işaretlemeleri istendi. GKÖ A4 kağıdının tek yüzünde tek sayfa halinde üzerinde horizontal, 100 milimetrelik siyah bir çizgi bulunan bir ölçektir. Hastalar kaşıntılarının şiddetini GKÖ üzerine kendileri işaret koyarak belirledi. GKÖ< 20 milimetre ise hafif, GKÖ>50 milimetre ise şiddetli kabul edildi.12 4. hafta kontrolleri sırasında aynı şekilde PRŞS, GKÖ ve DYKİ skorları hesaplandı.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 16.00 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ise ortalama ve standart sapma olarak özetlendi. Skorların başlangıç ve 4. hafta değerlerini karşılaştırmada Wilcoxon Signed Rank test kullanıldı. Skorlardan oluşturulan üçlü grupların sürekli ölçümlerini karşılaştırmada Kruskal Wallis testi kullanıldı. Skorların haftalar içinde kendi aralarındaki korelasyonunu incelemede Spearman Rank korelasyonu kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alındı. Hem başlangıç hem de 4. hafta ortalama DYKİ ile PRŞS ve ortalama DYKİ ile GKÖ arasındaki korelasyon araştırıldı. Her üç skorun başlangıç ve 4. hafta arasındaki korelasyonları istatistiksel olarak değerlendirildi. Hastalara başlangıç ve 4. hafta kontrolleri arasında topikal kullanım için sadece %2 üre içeren nemlendirici losyon verildi.

Bulgular

Çalışmaya 23'ü (% 56,1) kadın, 18'i (% 43,9) erkek toplam 41 PR'li hasta alındı. Kadın/erkek oranı 1,27/1'di. Hastaların yaşları 19-51 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 29,2±9,3 bulundu. Hastaların 18'i (% 43,9) işçi, 14'ü (%34,1) ev hanımı, 4'i (% 9,8) öğrenci, 2'si (% 4,9) memur, 2'si (% 4,9) emekli, 1'i (% 2,4) işsiz idi.

DYKİ, PRŞS ve GKÖ'nün 4. hafta ortalama skorları başlangıç skorlarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş gösterdi (herbiri için p< 0,001) (Tablo 1).

Tablo 1. Başlangıç ve 4. hafta DYKİ ve GKÖ skorları

	Başlangıç	4. hafta	p
DYKİ skoru (ort±SD)	7,90±6,61	3,20±5,70	<0,001
GKÖ skoru (ort±SD)	45,20±35,48	7,71±18,66	<0,001

DYKİ: Dermatolojik yaşam kalite indeksi

GKÖ: Görsel kıyas ölçeği

Kırkbir hastanın DYKİ skorları her iki cinsiyet için ayrı ayrı hesaplandı. Cinsiyetler arasında hem başlangıç hem de 4. hafta DYKİ skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. DYKİ skorları 0-4, 5-9, 10 ve üzeri şeklinde sınıflandı. Buna göre başlangıçta 41 hastanın 16'sının (%39) skoru 10 ve üzerindeyken, 4. hafta 3'ünün (%7,3) skoru 10 ve üzerinde bulundu (Tablo2).

	Başlangıç hasta sayısı (%)	4. hafta hasta sayısı(%)
DYKİ skoru		
0-4 puan	15 (36,6)	32 (78)
5-9	10 (24,4)	6 (14,6)
10 ve ↑	16 (39)	3 (7,3)
GKÖ skoru		
GKÖ<20mm	13 (31,7)	35 (85,4)
GKÖ>20mm	11 (26,8)	5 (12,2)
GKÖ>50mm	17 (41,5)	1 (2,4)

Benzer şekilde hem başlangıç hem de 4. hafta GKÖ grupları ile ortalama yaş, hastalık süresi ve cinsiyet arasında da istatistiksel farka rastlanmadı. Hastaların kaşıntı durumlarına bakıldığında başlangıçta 41 hastanın 11(26,8)'inde GKÖ> 20mm(hafif kaşıntı), 17(%41,5)'sinde GKÖ>50mm (şiddetli kaşıntı) ve 4.hafta 5'inde (%12,2)GKÖ>20mm, 1(%2,4)inde GKÖ>50mm bulundu.(Tablo 3)

DYKİ, PRŞS ve GKÖ'nün başlangıç skorları karşılaştırıldığında DYKİ skoru ile PRŞS arasında ve DYKİ skoru ile GKÖ arasında orta derecede pozitif korelasyon saptandı. 4. hafta skorlarına bakıldığında DYKi skoru ile PRŞS arasında, DYKİ skoru ile GKÖ arasında ileri derecede pozitif korelasyon saptandı.(Tablo 4)

Cinsiyetler arasında hem başlangıç (p=0,664) hem de 4. hafta (p=0,924) DYKİ skorları açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

Sekonder erüpsiyonlar 4. hafta kontrollerine gelen toplam 41 hastanın 18 (%43,9)' inde tamamen kayboldu, 5'inde (%12,1) hiperpigmentasyonla ve 1'inde (%2,4) hipopigmentasyonla iyileşti. Geriye kalan hastalarda herhangi bir pigmentasyon değişikliği ya da iyileşme görülmedi.

Tartışma

DYKİ birçok dermatolojik hastalığın hastaların yaşam kalitelerine etkisini ölçmeye olanak sağlayan, standart ve objektif bir yöntemdir. DYKİ'deki yüksek değerler yaşam kalitesinde bozulmayı göstermektedir. DYKİ 6 başlık altında analiz edilir: belirti ve hisler, günlük aktiviteler, boş

zamanlar, iş ve okul, kişisel ilişkiler, tedavi. DYKİ PR'lı hastaların spesifik tedavisine karar vermede ek bir yöntem olarak önerilmektedir.10 PRŞS hastalığın şiddetini belirlemede kullanılan basit ve yararlı bir yöntemdir. fakat değerlendirme subjektif olduğu için tam bir sayısal skor sağlamaz.11

Literatürde PR'da hastalık şiddetinin DYKİ ile ilişkisini araştıran tek çalışma Chuh ve ark.nın yaptığı prospektif vaka kontrol çalışmasıdır. Chuh ve ark.'nın yaptığı çalışmaya 17-54 yaşları arasında (ort 29,8), 10'u erkek, 12'si kadın 22 PR'lı hasta alınmıştır. Kontrol grubu aynı yaş ve cinsiyetteki 22 atopik dermatit ve 22 akne vulgarisli hastadan oluşmaktadır. Atopik dermatitli grupta hastalık şiddeti SCORAD ile, akne vulgarisli grupta LAGS ile ölçülmüştür.10 Bu çalışmada DYKİ skoru ile PRŞS arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.(p=0,40) Fakat atopik dermatitli grupta DYKİ skoru ile SCORAD skoru arasında (p=0,0083) ve akne vulgarisli grupta DYKİ skoru ile LAGS skoru arasında (p=0,0068) istatistiksel olarak anlamlı korelasyon görülmüştür. Ayrıca PR'lı hastaların DYKİ skorları atopik dermatitli gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede (p=0,021), akne vulgarisli gruptan ise anlamsız derecede (p=0,57) düşük bulunmuştur. Bu çalışmaya göre atopik dermatitli grupta yaşam kalitesi PR'lı ve akne vulgarisli gruba göre daha fazla etkilenmiş görünmektedir. Atopik dermatitli ve akne vulgarisli grupta yaşam kalitesi hastalık şiddetleri ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterirken, PR'lı grupta anlamlı korelasyon görülmemiştir. Chuh ve ark. a göre bunun olası nedenlerinden birincisi PR'da belirtilerin şiddeti ile bulguların doğrudan orantılı olmayışıdır. ikinci neden PR'nın günlük aktiviteler, boş zamanlar ve tedavi üzerindeki etkisinin bulgulardan çok semptomlar ile ilişkili oluşudur. Chuh ve ark. nın vardığı bir başka sonuç PR'lı hastaların çoğunun hastalığın nedeni ve bulaşıcılığı ile ilgilendiğidir.12

Çalışmamızda 4. hafta ortalama DYKİ, PRŞS ve GKÖ skorları başlangıç skorlarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş gösterdi. Yani 4. hafta hastaların hastalık ve kaşıntı şiddeti azalırken, yaşam kaliteleri iyileşmiştir. Başlangıç DYKİ skoru ile PRŞS arasında ve DYKİ skoru ile GKÖ arasında pozitif korelasyon saptandı. Yani başlangıçta hastalık şiddeti ve kaşıntı skorunun yüksekliği yaşam kalitesini olumsuz etkilemiş görünmektedir. 4. hafta hastalık şiddeti ve kaşıntı azalmış ve buna bağlı olarak yaşam kalitesi iyileşmiştir.

Kaynaklar

1. Sterling JC. Virus Infections. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. Rook's Textbook of Dermatology.7th Ed., Malden:Blackwell Publishing,2004;25:79-83.
2. Chuh A, Lee A, Zawar V, Sciallis G, Kempf W. Pityriasis rosea-An update.Indian J Dermatol Venereol Leprol 2005;71(5):311-5.
3. Truhan AP. Pityriasis rosea. Am Fam Physician 1984;29:193-6.
4. Chuang TY, Ilstrup DM, Perry HO, Kurland LT. Pityriasis rosea in Rochester, Minnesota, 1969 to 1978.J Am Acad Dermatol 1982;7:80-9.
5. Traore A, Korsaga-some N, Niamba P et al. Pityriasis rosea in secondary school in Ouagadougou, Burkina Faso. Ann Dermatol Venereol 2001;128(5):605-9.
6. Parson JM. Pityriasis rosea update.J Am Acad Dermatol 1986;15:159-167.
7. Finlay AY. Quality of life measurement in dermatology:a practical guide. Br. J Dermatol 1997;136:305-14.
8. Öztürkcan S, Ermertcan AT, Eser E, Şahin MT. Cross validation of the Turkish version of dermatology life quality index. Int J Dermatol 2006;45:1300-7.
9. Finlay AY, Khan GK. Dermatology life quality index (DLQI): a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol 1994;19:210-6.
10. Chuh AA, Chan HH. Effect on quality of life in patients with pityriasis rosea: is it associated with rash severity? Int J Dermatol 2005; 44(5): 372-7.
11. Leenitaphong V, Jiamton S. UVB phototherapy for pityriasis rosea: a bilateral comparison study. J Am Acad Dermatol 1995; 33:996-9.
12. Verhoven EW, Kraaimat FW, Van de Kerkhof PC, et al. Prevalence of physical symptoms of itch, pain and fatigue in patients with skin diseases in general practice. Br J Dermatol 2007; 156:1346-9.

Sorumlu Yazar: Dr. Sevil ALAN

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar
A.B.D. Antalya - TÜRKİYE

Gsm: 0 505 218 42 84

E-mail: alan_sevil@yahoo.com

Kronik İnflamatuvar Orta Kulak Hastalıklarında Timpanoskleroz ve Miringoskleroz Sıklığı: BT Bulguları

The Frequency of Tympanosclerosis And Myringosclerosis In Chronic Inflammatory Middle Ear Diseases: CT Findings

Rahşan KARAOĞLANOĞLU DAŞAR¹, Hatice KAPLANOĞLU², Uğur TOPRAK³, Levent ALTIN³, Aysun ERDOĞAN OKAY³, Mehmet Alp KARADEMİR³,

¹ Safranbolu Devlet Hastanesi, Radyoloji Ünitesi, Safranbolu, Karabük - TÜRKİYE

² Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Ankara - TÜRKİYE

³ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Ankara - TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 17 08 2012

Kabul Tarihi: 20.02.2014

Özet

Amaç: Intratimpanik timpanoskleroz ve miringosklerozun, orta kulak kronik inflamatuvar hastalıkları ile koincidans sıklığının bulunması amaçlanmıştır.

Yöntem ve Gereçler: Toplam 156 hastanın BT tetkikinde intratimpanik timpanoskleroz ve miringoskleroz varlığı araştırıldı. Ameliyat ve patoloji sonuçlarına göre olgular kronik otitis medya, kolesteatom ve kolesteatomatöz kronik otitis medya olmak üzere üç gruba ayrıldı. Hasta gruplarına göre timpanosklerozun dağılımı araştırıldı.

Bulgular: Tüm hastalar opere edilmiş olup 76 olguda kronik otitis medya, 40 olguda kolesteatom ve 40 olguda kolesteatomatöz kronik otitis medya tanısı konuldu. Intratimpanik timpanoskleroz ve miringoskleroz birlikte ele alındığında kronik otitis medya olgularında % 15.8, kolesteatom olgularında % 20, kolesteatomatöz kronik otitis medya olgularında ise % 22.5 oranında görülmüştür. Hasta gruplarına göre timpanoskleroz sıklığı farklı değildir ($p>0.05$).

Sonuç: İntratimpanik timpanoskleroz ve miringoskleroz, orta kulaktaki tüm kronik inflamatuvar hastalıklar ile birlikte görülebilmektedir. Bilgisayarlı tomografide kolesteatom veya otitis medya tespit edilmişse timpanoskleroz veya tam tersi mutlaka araştırılmalıdır.

Anahtar kelimeler. Timpanoskleroz, miringoskleroz, kolesteatom, kronik otitis media, temporal BT

Abstract

Aim: The purpose was to find the coincidence frequency of middle ear chronic inflammatory diseases and intratympanic tympanosclerosis and myringosclerosis.

Methods: The presence of intratympanic tympanosclerosis and myringosclerosis in the CT's of 156 patient was investigated. The cases were separated into three groups according to the surgical and pathological results as followed, chronic otitis media, cholesteatoma and chronic otitis media with cholesteatoma. The distribution of tympanosclerosis was investigated according to patient groups.

Results: All of the patients were operated and 76 cases diagnosed with chronic otitis media, 40 cases with cholesteatoma and 40 cases with chronic otitis media with cholesteatoma. Taken together, tympanosclerosis and myringosclerosis were seen in 15.8 % of chronic otitis media cases, in 20 % of cholesteatoma cases and in 22.5 % of cases with chronic otitis media with cholesteatoma. The frequency of tympanosclerosis according to the patient groups is not different ($p>0.05$).

Conclusion: Intratympanic tympanosclerosis and myringosclerosis can be seen together with all of the chronic inflammatory diseases of the middle ear. If cholesteatoma or otitis media is detected in CT tympanosclerosis should be investigated and vice versa.

Keywords: Tympanosclerosis, myringosclerosis, cholesteatoma, chronic otitis media, temporal CT

Giriş

Timpanoskleroz, orta kulaktaki inflamasyon yüzünden submukozal hipertrofi ve timpanik membran etrafında hiyalin materyalin ilerleyici birikimi ile karakterizedir (1-3). Timpanik membran ve kemikçik zinciri etrafında oluşan ve bunların hareketlerini kısıtlayan kalsifikasyon iletim ve karma tip işitme kaybına yol açar (4). Timpanosklerozun, histolojisi, patolojisi ve kliniği net olarak anlaşılabilmiş değildir. Timpanoskleroz kronik inflamasyona bağlı geliştiğinden, kronik otitis medya ile birlikteliği kabul görürken, kolesteatom ile birlikte görülmesi tartışmalı bir konudur. Kolesteatom-timpanoskleroz birlikteliği çok farklı oranlarda bildirilmekte, hatta biri varsa diğerinin görülmeyeceği iddia edilmektedir (2, 5, 6). Her ikisi de birçok komplikasyona yol açan patolojiler olduğundan tedavi öncesi her ikisinin birlikteliğinin tespiti tedavi yaklaşımını değiştirecektir. Bu nedenle çalışmada, intratimpanik timpanoskleroz ve miringosklerozun orta kulaktaki kronik inflamatuvar süreçlere eşlik etme sıklığının bulunması amaçlanmıştır.

Yöntem ve Gereçler

Ocak 2008-Ekim 2009 tarihleri arasında değişik ön tanımlar ile 1156 temporal bilgisayarlı tomografi (BT) çekildi. Bunların 491'inde orta kulakta inflamatuvar bulgu saptandı. Bu gruptan ameliyat olup ameliyat raporu ve patoloji sonuçlarına ulaşılan 156 olgunun BT tetkiki retrospektif olarak değerlendirildi.

İncelemeler tek dedektörlü BT ünitesi ile yapıldı (Hitachi, Chiba, Japonya) Aksiyal plan, 120 kV, 175 mA, 512 matriks parametreleri ile çekimler yapıldı. 1 mm kesit kalınlığı ve rekonstruksiyon indeksi ile aralıksız kesitler alındı. Enfektif sürecin komplikasyonu (venöz tromboz veya ekstradural uzanım şüphesi gibi) varsa, 100 cc intravenöz noniyonik kontrast madde verilerek kontrastlı inceleme yapıldı.

Görüntüler aksiyal ve koronal planlarda alındı. Baş-boyun radyolojisinde deneyimli bir radyoloji uzmanı ile iki yıl BT tecrübesi bulunan üç. yıl asistanı birlikte değerlendirip

ortak karar verdi. Bilgisayarlı tomografi değerlendirmede aşağıdaki kriterlerin varlığı araştırıldı:

Bilgisayarlı tomografide orta kulakta yumuşak doku içinde kalsifik/ossifik odaklar varsa “intratimpanik timpanoskleroz”, timpanik membranda kalsifikasyon varsa “miringoskleroz” olarak tanımlandı.

İnatimpanik timpanoskleroz ve miringoskleroz tüm olguların BT tetkiklerinde araştırılıp, var/yok şeklinde kaydedildikten sonra operasyon ve patoloji sonuçlarına göre hastalar üç gruba ayrıldı: 1. Kronik otitis medya, 2. Kolesteatom ve 3. Kolesteatomatöz kronik otitis medya. Bu gruplara göre timpanosklerozun dağılımı araştırıldı.

İstatistiksel Analiz

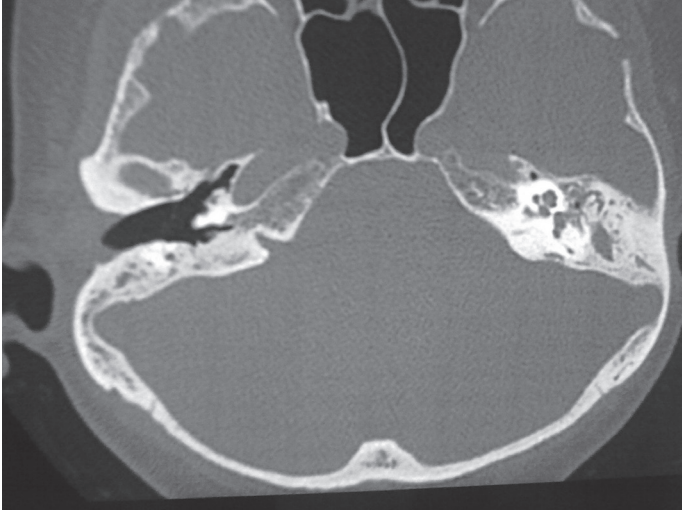
İstatistiksel analizde istatistik yazılımı kullanıldı (IBM SPSS data collection; Chicago, USA). Demografik veriler, t testi ile karşılaştırıldı. Hasta grubuna göre BT bulgularının sıklığı ki-kare testi ile çözümlendi. Hesaplanan p değerleri < 0.05 ise anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Olguların 96'i erkek, 60'ı kadın olup yaşları 10 ile 74 arasında değişmektedir (ortalama 42 yıl). Hasta gruplarına göre yaş ve cinsiyet dağılımları istatistiksel olarak farklı değildir (p > 0.05).

Altmış olguda radikal, 56 olguda modifiye radikal, 40 olguda basit mastoidektomi yapılmıştır. Patoloji ve/veya cerrahi sonuçlarına göre 76 olguda 86 kronik otitis media (10 bilateral olgu), 40 olguda 53 kolesteatom (13 bilateral olgu) ve 40 olguda 52 kolesteatomatöz kronik otitis medya (12 bilateral olgu) tanısı konuldu.

Miringoskleroz ve intratimpanik timpanosklerozun hasta gruplarındaki dağılımı Tablo'da verildi. Buna göre, kronik otitis medya hasta grubunda diğer gruplara göre daha sık miringoskleroz görüldü. İnatimpanik timpanoskleroz ise kronik otitis medya ve kolesteatomatöz kronik otitis medya hasta gruplarında aynı oranda bulunmuştur. İnatimpanik timpanoskleroz ve miringoskleroz toplam olarak ele alındığında en sık kolesteatomatöz kronik otitis medya olgularında timpanoskleroz saptanmıştır (Resim 1).



Resim 1. 48 yaşında sol kolesteatomlu kronik otitis medya ve eşlik eden timpanosklerozu bulunan kadın hasta. Orta kulak ve mastoid antrumda yumuşak doku izlenmekte, içerisinde timpanosklerozu temsil eden kalsifikasyon izlenmektedir (oklar).

Tablo. Orta kulak kronik inflamatuvar süreçlerinde miringoskleroz ve timpanoskleroz sıklığı

BT Bulgusu	KOM (n= 76)	Kolesteatom (n=40)	Kolesteatomatöz KOM (n=40)	p değeri
İntratimpanik Timpanoskleroz	10.5 (8)	17.5 (7)	17.5 (7)	0.457*
Miringoskleroz	6.6 (5)	2.5 (1)	5 (2)	(-)**
Toplam Timpanoskleroz	15.8 (12)	20 (8)	22.5 (9)	

Değerler, yüzde ve parantez içinde kişi sayısı(n) olarak verilmiştir.* $p>0.05$, ** kişi sayısı az olduğundan p değeri verilemedi

Tartışma

Timpanoskleroz ilke defa 1869'da tanımlandı (7), 1956'da ise ilk defa "timpanoskleroz" terimi kullanıldı. Timpanoplasti ve cerrahi mikroskop öncesinde kolayca tanınmayan, otoskleroz ve kolesteatomdan kolayca ayırt edilemeyen bir patoloji idi. Sinsi seyrederek yıllar içerisinde ilerleyip kemikçik zincirinde, oval pencerede stapes tabanında fiksasyonlar sonucu geri dönüşümsüz sağırlığa neden olabilmektedir. Ancak günümüzde BT ile timpanoskleroz kolayca tanınabilmektedir (7,8).

Kronik kulak hastalıklarının 1/3'ünde timpanoskleroz görülmektedir (9,10). Ancak timpanosklerozun akut orta kulak hastalıklarında ve miringotomili havalanan orta kulakta da görülebildiği bildirilmektedir (11-13). Timpanosklerozun görülme insidansı %3-33 aralığındadır. Kronik

otitis medyada % 7-33 aralığında görülürken, kolesteatom olgularında %1-50 arasında değişmektedir (2,14). Kliniğimizde sınırlı sayıda olgu ile yapılan daha önceki pilot çalışmada kolesteatom-timpanoskleroz birlikteliği %35 oranında saptanmıştır (6). Sunulan bu çalışmada ise (intratimpanik timpanoskleroz ve miringoskleroz birlikte), KOM olgularında % 15.8, kolesteatom olgularında % 20, kolesteatomatöz KOM olgularında ise % 22.5 oranında görülmüştür. Timpanosklerozun aterosklerozlu bireylerde normal populasyondan daha sık olduğu da bildirilmiştir (15). Bu oranlara göre timpanosklerozun kolesteatom ile birlikteliği kronik otitis medya ile birlikteliğinden daha fazladır. Ancak, araştırmalardaki oranlar arasındaki farklılık muhtemelen araştırmalarda kullanılan farklı seçim kriterleri ve hasta popuasyonlarının heterojenitesinden kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte, timpanosklerozun kronik otitis medya kadar kolesteatom ile de birlikte olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Bilgisayarlı tomografide timpanoskleroz görüldüğünde, kolesteatomun da eşlik edebileceği düşünülerek kolesteatom bulguları da araştırılmalıdır. Çünkü kolesteatom varlığı, hastaya klinik yaklaşımı özellikle operasyon şeklini değiştirmekte ve daha radikal operasyonlar yapılabilmektedir.

Timpanosklerozun kulak zarını tutan formu olan miringoskleroz, ventilasyon tüpünün mekanik travması, miringotomi, tüp uygulaması sonrasında orta kulağın oksijen basıncındaki artış ve kanama etyolojik faktörlerdir (1). Bu çalışmada, kronik otitis medya olgularının % 6.6'sında, kolesteatomlu olguların 2.5'inde ve kolesteatomatöz kronik otitis medya olgularının ise % 5'inde miringoskleroz görülmüştür. Hastaların anamnezlerine ulaşamadığından etiyojisine yönelik sorgulama yapılamamıştır. Ancak kolesteatom ve kolesteatomatöz kronik otitis medya olgularında da benzer oranlarda miringoskleroz görülmüştür. Habermann da kolesteatomun perforasyon aracılığı ile orta kulağa giren yassı epitel olduğunu iddia etmektedir (16). Bu nedenlerle, miringosklerozdaki kulak zarı hasarlanmasının kolesteatom gelişimine zemin hazırladığını iddia etmek yanlış olmaz. Miringoskleroz olgularında nadir de olsa kolesteatom görülebileceği akılda tutulmalıdır.

Sonuç olarak timpanoskleroz ve miringoskleroz, orta kulaktaki tüm kronik inflamatuvar süreçler ile birlikte görülebilmektedir. Bu nedenle orta kulakta veya kulak zarında kalsifikasyon saptandığında, akla yalnızca kronik

otit gelmemeli, kolesteatom veya kolesteatomatöz kronik otit varlığı da araştırılmalıdır. Tam tersine, otoskopik muayenede veya BT tetkikinde kolesteatom saptanan olgularda timpanoskleroz plaklarının varlığı dikkatle aranmalıdır. Böylece, hastaya en doğru klinik tedavi ve operasyon yönteminin seçiminin yapılması sağlanabilir.

Kaynaklar

1. Bhaya MH, Schachern PA, Morizono T, Paparella MM. Pathogenesis of tympanosclerosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 109:413-420.
2. Gibb AG, Pang YT. Current considerations in the etiology and diagnosis of tympanosclerosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1994;251:439-451.
3. Teufert KB, De La Cruz A. Tympanosclerosis: long-term hearing results after ossicular reconstruction. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 126:264-272.
4. Tsuzuki K, Yanagihara N, Hinohira Y, Sakagami M. Tympanosclerosis involving the ossicular chain: mobility of the stapes in association with hearing results. *Acta Otolaryngol* 2006; 126:1046-1052.
5. Ferlito A. Histopathogenesis of tympanosclerosis. *J Laryngol Otol* 1979; 93:25-37
6. Toprak U, Durakoglugil T, Erdogan A, Pasaoglu E, Karademir MA, Altın L, Erhuner Z. Literature Based Evaluation Of Tympanosclerosis And Cholesteatoma Coincidence. *Ank.Üni Tıp Fak Mecm* 2008; 61:25-28.
7. Ho KY, Tsai SM, Chai CY, Wang HM. Clinical analysis of intratympanic tympanosclerosis: etiology, ossicular chain findings, and hearing results of surgery. *Acta Otolaryngol*. 2010; 130:370-374.
8. Boyraz E, Erdoğan N, Boyraz I, Kazıkdaş C, Etit D, Uluç E. The importance of computed tomography examination of temporal bone in detecting tympanosclerosis. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg*. 2009; 19:294-298.
9. Zollner F. Tympanosclerosis. *J Laryngol Otol* 1956;70:77-85.
10. Sheehy JL, House WF. Tympanosclerosis. *Arch Otolaryngol* 1962; 76:151-157.
11. Alzamil KS, Linthicum FH Jr. Tympanosclerosis. *Am J Otol* 1999; 20:686-687.
12. Maw AR. Development of tympanosclerosis in children with otitis media with effusion and ventilation tubes. *J Laryngol Otol* 1991; 105:614-617.
13. McRae D, Gatland DJ, Youngs R, Cook J. Aspiration of middle ear effusions prior to grommet insertion an etiological factor in tympanosclerosis. *J Otolaryngol* 1989; 18:229-231.
14. Morgan WC. Tympanosclerosis. *Laryngoscope* 1977; 87:1821-1825.
15. Pirodda A, Ferri GG, Bruzzi C, Marini M, Faggioli G. Possible relationship between tympanosclerosis and atherosclerosis. *Acta Otolaryngol* 2004; 124:574-576.
16. Karmody CS, Northrop C. The pathogenesis of acquired cholesteatoma of the human middle ear: support for the migration hypothesis. *Otol Neurotol* 2012; 33:42-47.

Sorumlu Yazar: Dr. Hatice KAPLANOĞLU

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

Gsm: 0 505 892 30 61,

E-mail: hatice.altinkaynak@yahoo.com.tr

Bir Hepatit B Çerçevesi

A Content of Hepatitis B

Ayşe UYSAL¹, Serhat UYSAL²

¹ Katip Çelebi Üniversitesi Yeşilyurt Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi İzmir - TÜRKİYE

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı İzmir -TÜRKİYE

Geliş Tarihi:02.07.2013

Kabul Tarihi:20.02.2014

Özet

Hepatit B virüsü, dünyada 400 milyon, ülkemizde yaklaşık 3,5 milyon kişiyi enfekte etmektedir. Aşısı olmasına rağmen, birçok bulaş yolu ile yayılabilmekte ve hala kendinden söz ettirmektedir. Hepatit B, özel takvimler ile yapılan aşı hizmetleri ve temas anında pasif bağışıklama gibi yöntemler sayesinde kontrol edilebilmektedir. Özel virüs yapısı ve enzim sistemi ile Hepatit B virüsü, karaciğer hücresi genetik sistemiyle bütünleşir ve bu sayede bitirilmesi neredeyse mümkün olmayan kronik enfeksiyona sebep olur. Bu yazıda, tedavisi uzun soluklu, zahmetli olan ve bu nedenle belli aralıklarla hakkında birçok rehber yayınlanan kronik Hepatit B konusu resmedilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B, genom, epidemiyoloji, koruma, tedavi. rehberler

Abstract

Approximately 400 million people around the world and 3.5 million people in our country are infected by Hepatitis B virus. Although vaccination is available, the virus spreads in many ways, and therefore it is still has made a self. Hepatitis B can be controlled by vaccination services with specific immunization schedules and passive immunization which is administered at the moment of contact. Because of the specific structure of virus and enzyme system, hepatitis B virus integrates with the genetic system of hepatocytes and therefore causes nearly unstoppable chronic infection which cannot able to cure by permanently. In this article, the subject of chronic Hepatitis B infection is described, its treatment is long-term, laborious and therefore many guidelines are published periodically about it.

Keywords: Hepatitis B, genome, epidemiology, prevention, treatment, guidelines.

A. EPİDEMİYOLOJİ

Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonları, tüm dünyada önemli bir sağlık problemidir. Dünya nüfusunun 1/3'ü bu virüsle karşılaşmıştır ve yaklaşık olarak 400 milyon kişinin bu etkenle kronik olarak enfekte olduğu bilinmektedir. Bu etkenle kronik olarak enfekte kişilerin %40'ından fazlasında dekompanse siroz veya hepatoselüler kanser gelişimi beklenen bir durumdur ve bu nedenlerle dünyada her yıl yaklaşık 600 000 ölüm görülmektedir.(1,2)

Dünyanın değişik bölgelerinde Hepatit B taşıyıcıların pre-

valansı düşük (<%2), orta (%2-7) ve yüksek (≥%8) olmak üzere 3 grupta sınıflandırılmaktadır. Asya, Afrika(sahra altı) ülkeleri genellikle yüksek prevalansa sahip iken, Amerika ve Avrupa ülkeleri genellikle düşük prevalansa sahiptir.(3)

Hepatit B' nin akut formdan kronik forma ilerleme oranları, enfeksiyonun yaşı ile ilişkilidir. Bu oranlar perinatal dönemde alınan enfeksiyon için yaklaşık %90, 1-5 yaş arasında alınan enfeksiyonlar için %20-50 ve yetişkinlikte kazanılmış enfeksiyonlar için <%5'dir.(4)

Hastalığın yayılımında en önemli yollardan birisi nüfus göçüdür. Amerika'da göçmenlerden kaynaklanan HBV enfeksiyonunun üç milyon'lu rakamlara ulaştığı belirtilmiştir(5) Bu nedenlerden dolayı 2008'de Amerika Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi(CDC) HBsAg prevalansı \geq %2 olan bölgelerde (orta ve yüksek prevalans) doğan bireylerin hepatit B yönünden test edilmelerini önermektedir (6).

Ülkemizde yaklaşık 3.5 milyon insanın HBV ile enfekte olduğu ve bunların yaklaşık 400.000'i tedavi almakta olduğu düşünülmektedir.(1) Ülkemizde HBV'nin epidemiyolojisini araştırmak için yapılmış birçok metaanaliz çalışması vardır (7). Özellikle kan banka donörleri, transplant alıcı ve vericileri, tüp bebek başvurusu yapan aileler üzerinde yapılan serolojik taramalar ve Viral Hepatit Savaşım Derneği(VSHD)'nin 'OTOBÜS PROJESİ' gibi çalışmalar, HBV epidemiyolojisi konusunda ciddi veriler sunmaktadır. Bu çalışmalarda 1998-2000'li yıllarda toplumda HBsAg pozitifliği oranları % 5,5-13,2 arası bulunmakta iken, 2008-2012 yılları arası çalışmalarda %1,5-7,5 seviyelerine gerilemiş görülmektedir. Hatta çocuklara ait çalışmalarda, daha da düşük seviyelere gerilediği görülmektedir. Bu oranların özellikle HBV aşısının ülkemiz aşı takvimine girdiği 1998 yılı sonrası dramatik olarak düştüğü görülmektedir. Fakat Doğu, Güneydoğu'da bu oranların diğer bölgelere göre daha yüksek olduğu da farkedilmektedir (7).

B. Bulaşma Yolları

Farklı coğrafik bölgelere göre hepatit B'nin bulaşma biçimi değişiklik göstermesine rağmen genel olarak bulaşma enfekte kan ve vücut sıvıları ile parenteral temas (perkütan), cinsel temas, enfekte anneden yeni doğana perinatal (vertikal) bulaş ve enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temasla (horizontal) geçiş şeklinde olmaktadır.(7)

Horizontal bulaşma (özellikle erken çocukluk döneminde) KHB enfeksiyonunun orta düzeyde prevalansa sahip olduğu alanlarda baskın iken, erişkinlerde ise korunmasız cinsel ilişki ve intravenöz ilaç kullanımı ile bulaş ön planda olup düşük prevalanslı alanlarda daha yaygındır (8).

1. Perinatal Bulaş

Anneden bebeğe geçiş uterus içerisinde(transplasental), doğum sırasında bebek doğum kanalından geçerken kan ve sekresyonların yutulmasıyla doğumda veya doğum ile ilişkili durumlar sebebiyle olabilmektedir. HBeAg pozitif annelerden doğan bebekler arasında enfeksiyon oranı %90'a kadar yükselmektedir.(9) Doğum sırasındaki yüksek bulaş riskleri, HBV taşıyıcılığını 10 kata kadar azalttığı bilinen neonatal aşılama ile birlikte immunglobulin uygulamasını önemli kılmaktadır (10).

2. Horizontal Geçiş

Çocuklar cilt, mukozal membranlar veya başka çocuklarla yakın temas sonrasında minör yaralanmalarla doku bütünlüğünün bozulması durumunda horizontal olarak hepatit B'yi sonradan kazanabilirler. İlave olarak HBV insan vücudu dışında ve dış ortamda uzun süre canlı kalabilir. HBV'nün horizontal bulaşı ev halkının ortak kullandığı aletlerle olmaktadır. Hepatit B taşıyıcılarının değişik vücut sekresyonlarında HBV DNA belirlenmesine rağmen vücut sıvıları ile bulaş konusunda kesin deliller yoktur (1).

3. Transfüzyon

ELISA gibi duyarlı bir testle kan ve kan ürünlerinde HBsAg taranmaya ve kan temininde donörlerde rutin HBsAg taranmasıyla hepatit B insidansı önemli ölçüde azalmıştır. Amerika'da hepatit B'nin transfüzyon sonrası bulaş riski 1-4/milyon'dur.(11) Hemofili ve talasemi gibi birçok sayıda transfüzyon ihtiyacı olan hastalarda bulaşma riski transfüzyon sayısı ile orantılı olarak artmaktadır. Transfüzyonla ilişkili HBV enfeksiyon riskini daha da azaltmak için HBV'nin donör kanlarının taranmasında nükleik asit testi (NAT) uygulanması düşünülmüştür (1).

4. Cinsel Yolla Bulaş

Gelişmiş ülkelerde hepatit B'nin major bulaşma yolu cinsel yolla olmaktadır.(12) Genital sekresyonlar kandan daha az yoğunlukta virus içermelerine rağmen bu sekresyonlar özellikle anal temas sonrası rektal mukozanın travmaya bağlı enfekte kan veya semen bulaşı ile olabilmektedir (1).

5. Perkütan (Parenteral) Bulaş

Perkütan bulaş genellikle damar içi ilaç kullananlarda görülmektedir. Dünya'da her yıl 8-16 milyon kişide kontamine iğnelerle HBV enfeksiyonu gelişmektedir. Amerika'da yeni hepatit B olgularının %16'sının enjeksiyonla ilaç kullananlarda olduğu açıklanmıştır.(4) Hepatit B bulaşma oranları parenteral ilaç kullananların enjeksiyon yıl sayısı, enjeksiyonun sıklığı ve enjeksiyonun hazırlanması sırasındaki araç ve gereçlerin kontaminasyonu ile orantılı olarak artmaktadır.(13-14) Akapunktur, dövme, piercing ve kan kardeşi olma gibi durumlarda sekonder hepatit B bulaşı olabilmektedir (1).

6. Nozokomiyal Enfeksiyon

Hastane ortamında HBV bulaşı çoğunlukla kan yoluyla olmaktadır.(15) Bulaşma genellikle; hastadan, diğer hastaya veya sağlık çalışanına, kontamine aletlerin ya da iğnelerin batması sonucu gerçekleşir. Hastayla teması olan sağlık çalışanları daha yüksek riske sahiptir (1-16).

C. Hepatit B Enfeksiyonundan Korunma

Hepatit B den korunma, riskli teması önleyecek koruyucu önlemlerin alınması ve aktif-pasif bağışıklama ile olmaktadır. Aktif bağışıklama aşısı ile pasif bağışıklama ise Hepatit B immünglobülini verilmesiyle sağlanmaktadır. (1)Günümüzde kullanılan aşılarda rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen, HBV major yüzey antijeni içeren aşılarda olup, HBV'nin tüm serotip ve genotiplerine karşı etkilidir. Çoğu gelişmiş ülkede endemik olmayan bölgelerde sadece HBV enfeksiyonu için yüksek risk grubunda olanların aşısı yaptırılması gibi yanlış bir yargıdan dolayı aşılama oranları düşmektedir. Başka bir problem de mevcut güncel aşılara bireylerin %5-10 yanıtız olmasıdır. Bu yüzden HBV'nin bulaşının önlenmesinde halk sağlığı eğitimi ve enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması oldukça önemlidir(17). HBV enfeksiyonu için risk grupları Tablo 1'de belirtilmiştir. (18)

Tablo 1: HBV enfeksiyonu için risk grupları

Sağlık personeli; doktorlar, diş hekimleri, hemşireler, laboratuvar ve kan bankası çalışanları, ilk yardım ekipleri vb...
Hemofili, aplastik anemi ve talasemi gibi sık kan ve pıhtılaşım faktörü transfüzyonu ihtiyacı olanlar
Damar içi uyuşturucu bağımlıları
HBV taşıyıcı anneden doğan bebekler
Diyaliz hastaları
HCV yada HIV ile enfekte kişiler
HBV enfeksiyonu olan biriyle aynı ortamı paylaşan aile bireyleri ve özellikle eşleri
HBV enfeksiyonun endemik olduğu bölgelerde yaşayanlar
HBV enfeksiyonun endemik olduğu bölgelere seyahat yapacaklar
Homoseksüel erkekler, HBV taşıyıcıların cinsel partnerleri, genelev kadınları, çok eşli cinsel yaşantısı olanlar
Zihinsel özürülüler ve bunlara bakım veren kişiler veya bakım evlerinde çalışanlar
Dövme yaptıran kişiler
Mahkumlar

HBV aşılması için ACİP(Advisory Committee on Immunization Practices); ' her bağışıklama isteğinde bulunan duyarlı bireylere yapılmalı' önerisinde bulunmaktadır. Düzenli ve disiplinli şekilde uygulandığında HBV'nin 20 yıl içinde elimine olduğunu gösterir çalışmalar mevcuttur.(19) HBV aşılmasında bilimsel veriler 0,1,6 sıralamasındaki aylarda yapılan uygulama sisteminin hem çocuk hem eriş-

kin bağışıklamada ensık kullanılan ve başarı oranları en yüksek olan aşısı planıdır. Fakat Dünya Sağlık Örgütü 0,1,6 veya 0,1,12 yada 0,1,2,12 sıralamasındaki aylarda aşısı uygulama programları önermektedir. Bir de hızlandırılmış bağışıklama gereken gruplarda Tvinrix(kombine aşısı) ve Engerix B tipi aşılarda için uygulanan 0,7,21 sıralamasındaki günlerde doz ile 12.ayda yapılan rapel şeklinde uygulama da mevcuttur.(2) Zorunluluk halinde bu uygulama çocuklarda da yapılabilmektedir.(19)

D. Viroloji

HBV, Hepadnaviridae virus ailesinde sınıflandırılan, küçük, zarflı bir DNA virusudur. Yaklaşık % 70 çift, % 30 tek iplikli çembersel DNA'dan oluşur. Bu genom ikozahedral bir kapsid içerisinde bulunur ve bu kapsid dışında 3 farklı yüzey antijenini taşıyan lipid yapılı zarf yer alır. Fakat zarflı virus olmasına rağmen oldukça dirençlidir, bu özellikleri ile bulaşıcılık ve dezenfektan direnci sağlanır(20-21).Bir DNA virusu olmasına karşın "revers transkriptaz" enzimi kodlar ve bu enzim sayesinde RNA aracısı üzerinden replike olur. KC hücresi çekirdeğinde genomu entegre olmuş olan kovalent bağlı çembersel DNA (cccDNA)adı verilen, bir yapı yüzünden eradikasyonu imkansızdır(9). Zaten cccDNA'ya etkili antivirallerde yoktur.

E. HBV Genotipleri

S geninde % 4, diğer tüm genom dizisinde de % 8 oranında görülen varyantlar HBV'nin genotipleri olarak tanımlanır. HBV'nin A'dan J harfine kadar 10 farklı tip genotipi vardır.(7) Ülkemizde Genotip D en fazla görülendir ve pegile interferon tedavisine kalıcı yanıt, diğer genotiplerle karşılaştırıldığında daha kötüdür.(22) Fakat oral antiviral tedavilerinde genotipler arasında belirgin fark yoktur.(23) Oral antiviral tedavilere yanıt farkı bazal core promoter (BCP) A1762T/G1764A mutasyonu and preS delesyonu gibi durumlarla daha fazla alakalıdır.(24) Fakat görünen o ki; Genotip C ve D diğer genotiplere göre daha fazla bazal core promoter (BCP) A1762T/G1764A mutasyonu ve preS delesyonu içermektedir.(23) Türkiye'de akut hepatit B'e neden olan tüm HBV'nin genotip D olduğu düşünülmektedir.(26-25)

F. Tedavi Kararının Verilmesi

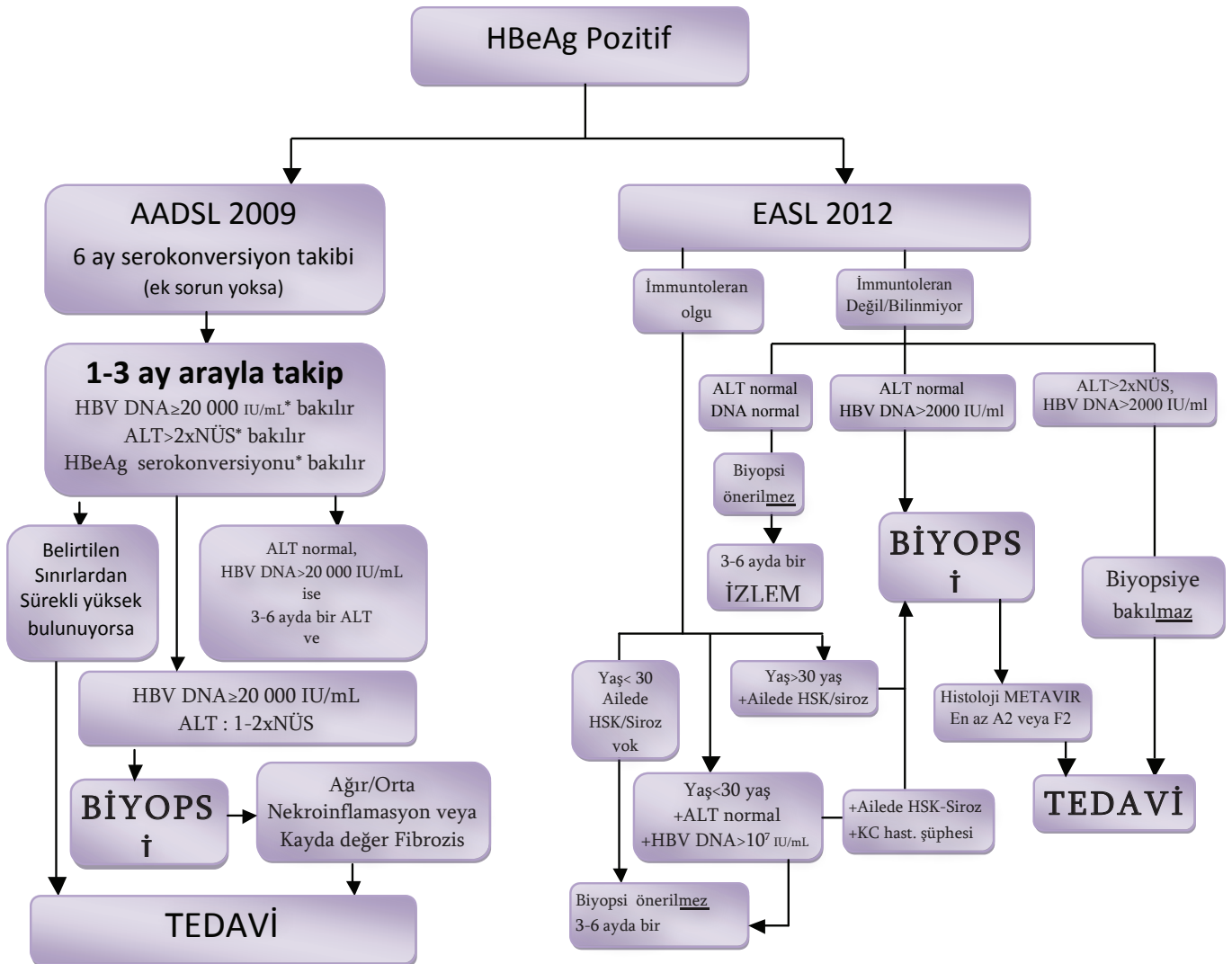
Tedavi kararı verilirken, tabii ki HBV enfeksiyonu etrafında değerlendirilecek ve hastalara uygun tedavi verilecek. Fakat burada gözden kaçması muhtemel durumlardan bir tanesi de hepatobiliyer sistemi tutan diğer enfeksiyonlardır. Hastadan alınan öykü, öz-soy geçmişi ve yapılan ayrıntılı fizik muayene ile rahatlıkla bu sistemde yer alan

diğer enfeksiyonlar varlığı ya da dışlanması, %80'ler oranında başarılı olmaktadır.(27)

Kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların tedaviye başlaması için hangi kriterlerin esas alınması gerektiği önem kazanır. Bu kriterler yaş, hastalığın derecesi, hastanın tedavi olma isteği, komorbid faktörlerin varlığı ve tedavinin yan etkileri gibi birçok durumun kompleks bir bileşenidir. Fakat, klinisyenin her hasta için hiçbir hususu unutmadan akıldan karar vermesi zordur. Bu zorluğu aşmak için kullanılan rehberlere ait algoritmaların hangi sırayı kullandığını gösteren grafikler faydalı olmaktadır. Bu bölümde kronik

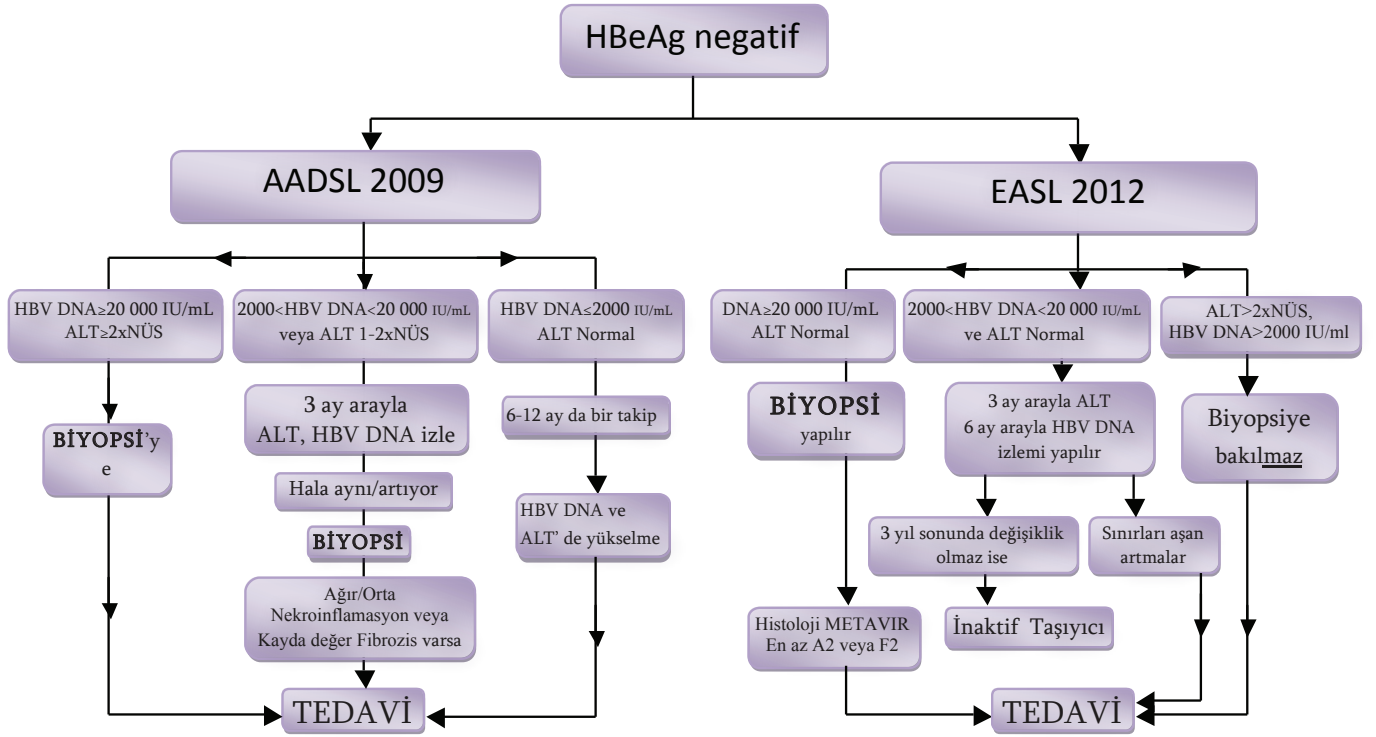
hepatit B enfeksiyonlarında tedavi kararının verilmesinde Avrupa(EASL 2012), Amerika(AASLD 2009)'da kullanılan rehber önerileri şekiller ile anlatılmıştır. (28-29). Ülkemizde de bu konuda çalışan iki dernek olan VHSD ve Türk Karaciğer Hastalıkları Araştırma Dernekleri (TKAD) belli yıl aralıkları ile güncel tanı ve tedavi rehberlerini yayınlamaktadırlar.

Kronik HBV'de tedavi kararları: HbeAg pozitifliği(şekil 1) ve negatifliğine (şekil 2), siroz varlığına (şekil 3), bağlı olarak değişebilmektedir.

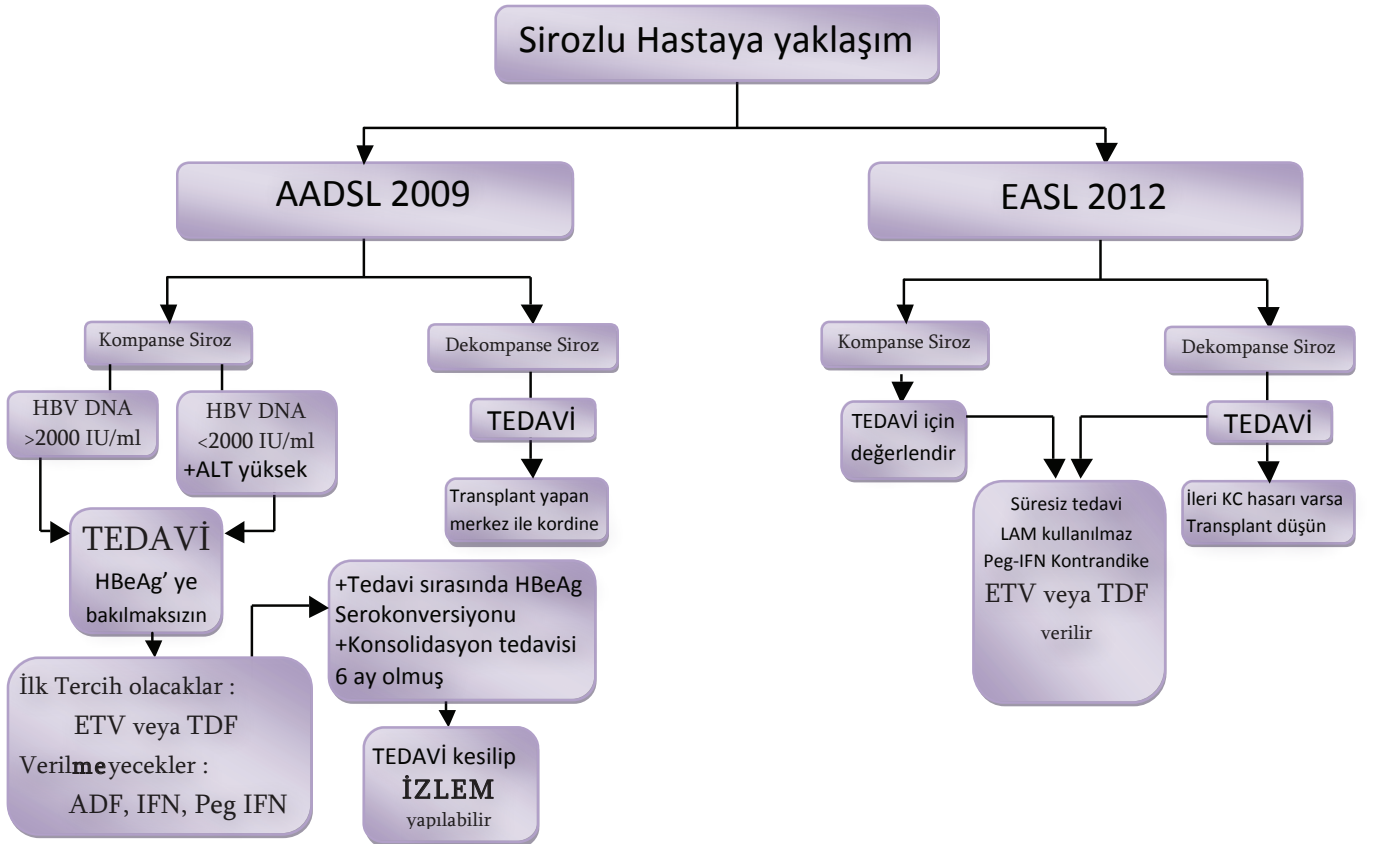


Şekil 1: HBeAg pozitif KHB'de tedavi kararı

* Bu kritik sınırları geçip geçmediğine bakılır



Şekil 2: HBeAg negatif KHB'de tedavi kararı



Şekil 3: Sirozlu hastaya yaklaşım

Kaynaklar

1. Leblebicioğlu H Hepatit B epidemiyolojisi ve korunma. Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol -Special Topics 2010;3(1) :24-38.2010; Gastroenterohepatol -Special Topics 3(1) :24- 38(1):24- 38
2. DSÖ Hepatitis B Fact sheet N°204 2012 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>
3. Koziel MJ S A, Mandell GL, Bennet JE ,Dolin R Eds Hepatitis B virus and Hepatitis D virus,in: editors, Principles and Practice of Infectious Diseases: New York: Mandell GL, Bennet JE ,Dolin R 2005.p.1864-1890.
4. Wasley A, Grytdal S and Gallagher K Surveillance for acute viral hepatitis--United States, 2006. MMWR Surveill Summ.2008; 57(2):1-24.
5. Kowdley K V, Wang C C, Welch S, et al. Prevalence of chronic hepatitis B among foreign-born persons living in the United States by country of origin. Hepatology.2012; 56(2):422-3
6. Weinbaum C M, Williams I, Mast E E, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. MMWR Recomm Rep.2008; 57(RR-8):1-20
7. Tosun S Türkiyede Viral Hepatit B Epidemiyolojisi Yayınların Metaanalizi,in: editors, Viral Hepatit 2013 kitabı: İstanbul: Viral Hepatit Savaşım Derneği; 2013.p.27-80.
8. Kim WR. Epidemiology of Hepatitis B in the United States. Current Hepatitis Reports 2007;6:3.
9. Stevens C E, Beasley R P, Tsui J, et al. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. N Engl J Med.1975; 292(15):771-4
10. Robotin M C Hepatitis B prevention and control: Lessons from the East and the West. World J Hepatol.2011; 3(2):31-7
11. Dodd R Y Current viral risks of blood and blood products. Ann Med.2000; 32(7):469-74
12. Lavanchy D Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. J Viral Hepat.2004; 11(2):97-107
13. Bialek S R, Bower W A, Mottram K, et al. Risk factors for hepatitis B in an outbreak of hepatitis B and D among injection drug users. J Urban Health.2005; 82(3):468-78
14. Hagan H, McGough J P, Thiede H, et al. Syringe exchange and risk of infection with hepatitis B and C viruses. Am J Epidemiol.1999; 149(3):203-13
15. Thompson N D, Perz J F, Moorman A C, et al. Nonhospital health care-associated hepatitis B and C virus transmission: United States, 1998-2008. Ann Intern Med.2009; 150(1):33-9
16. Taşbakan M , Yamazhan T, Arsu G, Pullukçu H, Köseli D, Arda B, Ertem E, Ulusoy S. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinde Çalışan Hekim, Hemşire, Teknisyen ve İntörnlerin Viral Hepatitler Konusunda Bilgi, Tutum ve Davranışları. Viral Hepatit Dergisi.2006; 11(3):158-163
17. Ni Y H, Chang M H, Huang L M, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents in a hyperendemic area: 15 years after mass hepatitis B vaccination. Ann Intern Med.2001; 135(9):796-800
18. Viral Hepatit Savaşım Derneği(VSHD), Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Rehberi; 10 aralık 2011.
19. Tosun S Hepatit B aşılması ve ülkemizde hepatit aşılama sonuçları. ,in: T. S. Tabak F editors, Viral Hepatit. İstanbul: Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını; 2013.p.413-39.
20. Chieochansin T, Chutinimitkul S, Payungporn S, et al. Rapid detection of lamivudine-resistant hepatitis B virus mutations by PCR-based methods. Tohoku J Exp Med.2006; 210(1):67-78
21. Ustaçelebi Ş, Ergünay K Hepatit B virusunun moleküler virolojisi. Viral Hepatit Dergisi.2007; 96-107
22. Yamazhan T Kronik Hepatit B tedavisinde Güncel Durum Ankem Dergisi.2011;25(Ek 2):234-237
23. Liu C J and Kao J H Global perspective on the natural history of chronic hepatitis B: role of hepatitis B virus genotypes a to j. Semin Liver Dis.2013; 33(2):97-102
24. Liu C J and Kao J H Genetic variability of hepatitis B virus and response to antiviral therapy. Antivir Ther.2008; 13(5):613-24
25. Bozdayi G, Turkyilmaz A R, Idilman R, et al. Complete genome sequence and phylogenetic analysis of hepatitis B virus isolated from Turkish patients with chronic HBV infection. J Med Virol.2005; 76(4):476-81
26. Leblebicioğlu H and Eroglu C Acute hepatitis B virus infection in Turkey: epidemiology and genotype distribution. Clin Microbiol Infect.2004; 10(6):537-41
27. Yamazhan T Enfeksiyon Hastalıkları ve Karaciğer in: Fehmi Tabak and S. Tosun editors, Viral Hepatit 2013: İstanbul: Viral Hepatit Savaşım Derneği; 2013.p.621-630.
28. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol.Jul; 2012 57(1):167-85
29. AASLD Practice Guideline Update Chronic Hepatitis B: Update 2009 http://www.aasld.org/practiceguidelines/documents/bookmarked%20practice%20guidelines/chronic_hep_b_update_2009%208_24_2009.pdf

Sorumlu Yazar: Dr. Serhat UYSAL

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.B.D İzmir -TÜRKİYE

Gsm: 0 507 227 74 37

E-mail: drserhatuysal@gmail.com

Ürolojik Bakış Açısından Metabolik Sendromun Önemi

The Importance of Metabolic Syndrome In Urological Perspective

Ali ATAN¹, Çağdaş ŞENEL², Altuğ TUNCEL², Fazlı POLAT¹, Süleyman YEŞİL¹,

¹ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara -TÜRKİYE

² Sağlık Bakanlığı, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Üroloji Kliniği, Ankara - TÜRKİYE

Geliş Tarihi:06.01.2014

Kabul Tarihi: 20.02.2014

Özet

Metabolik sendrom (MS), obezite, hiperglisemi-insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemi gibi bileşenleri olan metabolik bir bozukluktur. Yaşam tarzındaki değişiklikler sonucunda özellikle batı ülkelerinde bu tablonun sıklığı giderek artmış ve günümüzün önemli halk sağlığı sorunlarından biri haline gelmiştir. Uzun süre bu klinik tablonun sadece kardiyovasküler ve endokrinolojik hastalıklarla ilişkisi vurgulanmıştır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda metabolik sendromun benign prostat hiperplazisi/alt üriner sistem yakınmaları, prostat kanseri, erektil disfonksiyon, erkek infertilitesi, üriner sistem taş hastalığı, üriner inkontinans gibi pek çok ürolojik hastalığın da oluşumunda rol oynadığı gösterilmiş ürolojik açıdan önemi ortaya konulmuştur. Bu derlemede metabolik sendromun ürolojik hastalıkların patogenezindeki rolü ve ürolojik açıdan önemi güncel literatür ışığında özetlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Metabolik Sendrom, patogenez, ürolojik hastalıklar

Abstract

Metabolic syndrome (MS) is composed of obesity, hyperglycemia-insulin resistance, hypertension and dyslipidemia. As a result of lifestyle changes, the incidence of MS has increased especially in Western countries. MS has become an important public health problem. For many years this disorder's cardiovascular and endocrinological relations were emphasized. But in recent years MS is found to be related with the pathogenesis of benign prostate hyperplasia/lower urinary tract symptoms, prostate cancer, erectile dysfunction, male infertility, urinary system stone disease, urinary incontinence. In this review, the role of MS in the pathogenesis of urologic disorders and the importance in urology were summarized in the light of current literature.

Keywords : Metabolic syndrome, pathogenesis, urological diseases

Giriş

Metabolik sendrom (MS), beslenme alışkanlıklarındaki değişim ve fiziksel aktivitede azalma sonucunda 21. yüzyılın önemli halk sağlığı sorunlarından birisi haline gelmiştir. Her coğrafyada ve her ırkta bu tablo giderek artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre, toplumun %34-39'unda MS olduğu ve kadın ile erkeklerde eşit oranda bulunduğu saptanmıştır (1).

MS Tanımı

MS, yaklaşık olarak 100 yıllık bir geçmişe sahip olmasına rağmen ilk kurumsal tanımlama 1998 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılmıştır. Daha sonra sırası ile

1999 yılında Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu, 2003 yılında Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği, 2005 yılında ise Uluslararası Diyabet Federasyonu ve Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli MS için bir tanımlama önermişlerdir. Bu tanımlamalar birbirinden farklı olmasına karşın tümünde bulunan ortak özellik obezite, hiperglisemi-insülin direnci (İD), hipertansiyon ve dislipidemi'[Trigliserid (TG) düzeyinde artış, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyinde azalma]'nin tüm tanımlamalarda dikkate alınan kriterler olmasıdır (2).

Patogenez

MS oluşumunda fiziksel aktivite azlığı ve bununla doğrudan bağlantılı olarak meydana gelen obezite, tablonun baş-

lamasında ilk adımı oluşturmaktadır. Obezite, yağ dokudan kemokin salınımına yol açarak yağ dokuya makrofaj infiltrasyonuna neden olur. Buna bağlı olarak yağ dokudan çeşitli sitokinlerin [İnterlökin-1 beta (IL-1 beta), İnterlökin-6 (IL-6), İnterlökin-8 (IL-8), Tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa) ve C-reaktif protein (CRP)] salınımı meydana gelir. Bu sitokinler insülin direncine yol açarlar. İnsülin direnci sonrası hiperglisemi, TG artışı, HDL azlığı, hipertansiyon, vasküler inflamasyon ve trombotik aktivite artışı meydana gelir. Bunun sonucunda MS klinik tablosu ortaya çıkar (3,4). Uzun süre bu klinik tablonun sadece kardiyovasküler hastalıklar ile ilişki olduğu vurgulanmıştır. Bu nedenle MS tablosunun kardiyolojinin veya endokrinolojinin ilgi alanı olduğu düşüncesi hakim olmuştur. Ancak erektil disfonksiyon (ED) oluşumunda vasküler, hormonal ve nöral faktörlerin etkisi olduğunun anlaşılmasından sonra MS ile ED arasındaki ilişki ürologların da ilgisini çekmiştir. Bu noktadan sonra ürologlar daha yoğun şekilde MS ile ilgili çalışmalar yapmışlardır. Gerek ulusal gerekse uluslararası pek çok araştırmada MS'un ED'a neden olduğu gösterilmiştir (5-10). MS'un ED'a neden olma riskinin, MS'u oluşturan komponentlerin sayısı arttıkça daha da arttığı gösterilmiştir. Obezite, hiperglisemi-İD, hipertansiyon, TG artışı ve HDL azlığının üç tanesi var ise ED riskinin %20, dört tanesi var ise %30 ve beş tanesi var ise %35 olduğu bulunmuştur (11). MS varlığında ED oluşmasının nedenleri inflamatuvar yanıt [Periferik arter hastalığı ve Nitrik Oksit Sentetaz (NOS) azlığı], adrenerjik aktivitenin artması, Rho-kinaz aktivitesinin artması, hipogonadizm, hiperglisemi ve nörojenik faktörlerdir.

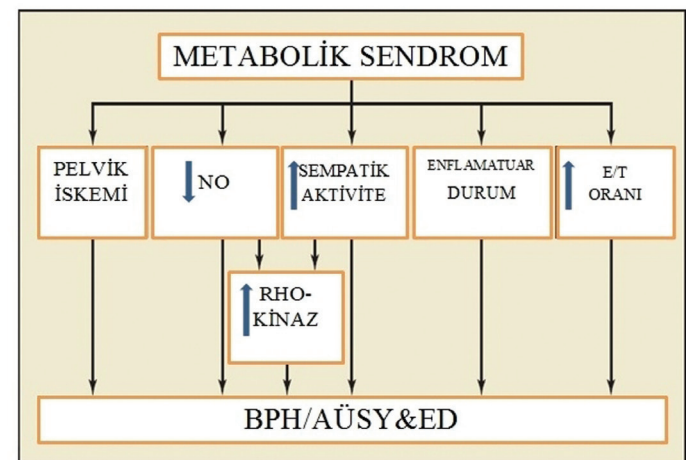
MS'un klinik tablosunun oluşumunda obezite ve İD çok önemlidir. Adipoz doku hormon aktif bir dokudur. Adipoz dokunun artması leptin düzeyinin artmasına ve adiponektin düzeyinin azalmasına neden olur, ayrıca IL-1 beta, IL-6, IL-8, TNF-alfa, CRP gibi çeşitli sitokinlerin salınımını artırır. Bunun sonucu olarak NOS sentezi azalarak nitrik oksit (NO) düzeyi azalır ve vasküler adezyon molekülleri artar. Sitokinlerin artması insülin direncine ve insülin sinyalizasyon bozukluğuna yol açar ve buna bağlı olarak endotel hasarı meydana gelir. Süreç platelet agregasyon ve adezyonunda artışa, tromboz ve ateroskleroz oluşumuna neden olur. Böylece NO azlığına bağlı vasküler dilatasyon bozukluğu, ateroskleroza bağlı olarak periferik arter hastalığı ve iskemiyi meydana getirir (12). Obeziteye bağlı insülin düzeyi artmaktadır. İnsülin anabolik bir hormondur ve vücut insülin düzeyindeki artışı dengelemek amacıyla katabolik hormonların (katekolaminler, glukagon, kortikosteroidler) artmasını sağlar. Bu hormonlar vücutta sem-

patik aktivite artışına yol açarlar (3). Son yıllarda yapılan araştırmalarda MS varlığında ED'a ek olarak benign prostat hiperplazisi (BPH), prostat kanseri (PKa), üriner sistem taş hastalığı, üriner inkontinans ve erkek infertilitesi gibi başka ürolojik hastalıkların da geliştiği gösterilmiştir.

MS ile Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) ve Prostat Kanseri (PKa) Arasındaki

İlişki

MS ile (BPH) arasında bir ilişki olduğu bulunmuştur. MS'lu kişilerde olmayanlara göre yıllık prostat büyümesi daha fazla olmaktadır (13). Buna ek olarak MS varlığı daha ciddi alt üriner sistem yakınmaları (AÜSY) ile de ilişkili bulunmuştur (14-16). MS'lu kişilerde ortaya çıkan hiperinsülinemi hem otonomik hiperaktiviteye yol açar hem de mitojen etkili olup büyüme faktörü etkisine sahiptir (17-20). MS varlığında meydana gelen pelvik ateroskleroz ve kronik iskemi (21,22) ile NOS ve NO düzeyi azlığı da (18) prostat içinde düz kas proliferasyonuna ve buna bağlı olarak prostatik büyümeye ve AÜSY'na yol açmaktadır. Yine MS varlığında meydana gelen androjenlerin azalması ve östrojen artışı da BPH gelişiminde bir diğer faktördür. Östrojen, stromal hiperplaziye neden olarak proenflamatuvar cevabı indükler ve sonuçta IL-1beta ve IL-6 artar (23). Prostat hücre proliferasyonu ve tonik kontraksiyon olur (23,24). Proenflamatuvar durum, IL-8 ve IL-6, Rho-kinaz yolağını aktive ederek prostat hücre proliferasyonuna ve tonik kontraksiyona neden olur. Sonuç olarak prostat hacmi ve uluslararası prostat semptom skoru (IPSS) artar (Şekil 1).



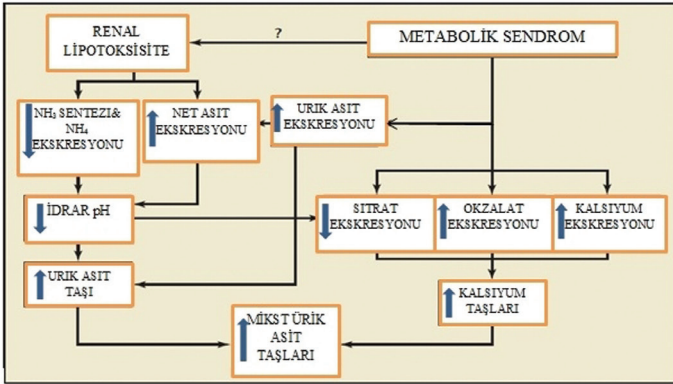
Şekil 1. Metabolik sendromun benign prostat hiperplazisi ve erektil disfonksiyon oluşumundaki rolü.

NO: Nitrik oksit E: Östrojen T: Testosteron BPH: Benign Prostat Hiperplazisi AÜSY: Alt Üriner Sistem Yakınmaları ED: Eretil Disfonksiyon

MS varlığında PKa riski 2-3 kat artmaktadır (25,26). Bu hastalarda daha agresif ve letal PKa gelişmektedir (27). MS'lu kişilerde PKa artmasının nedeni insülin yüksekliği (28); insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) yüksekliği (29), testosteron (T) azlığı ve proenflamatuar duruma bağlı artan sitokinlerdir (IL-1 beta, IL-6, IL-8, CRP ve TNF-alfa) (30).

MS ile Üriner Sistem Taş Hastalığı Arasındaki İlişki

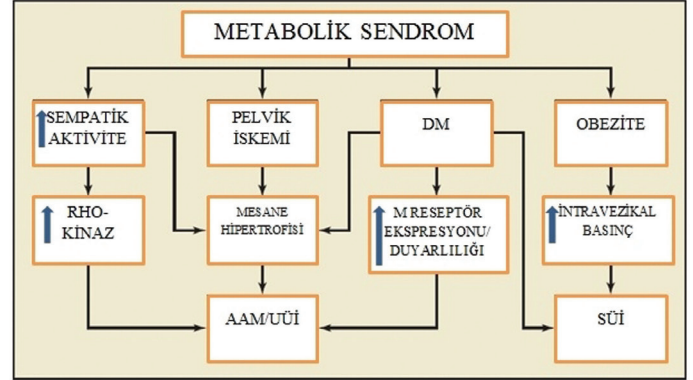
MS'u olan kişilerde olmayanlara göre üriner sistem taş hastalığı riski yaklaşık iki kat artmaktadır. MS komponentlerinin sayısı arttıkça taş hastalığı riski de artmaktadır. Üriner sistem taş oluşum riski MS'un üç komponenti var ise %7,5; beş komponenti var ise %9,8'dir (31). MS varlığında taş hastalığı oluşumunun artışı idrar sitrat miktarının azalmasına, idrar ürik asit, kalsiyum ve okzalat miktarının artmasına ve idrar ph'sının azalmasına bağlanmaktadır (2) (Şekil 2).



Şekil 2. Metabolik sendrom ile üriner sistem taş hastalığı ilişkisi

MS ile Aşırı Aktif Mesane (AAM) ve Üriner İnkontinas Arasındaki İlişki

Obezite ve diyabetes mellitus (DM), üretral hiper-mobiliteyi arttırarak ve intrinsik sfinkter yetmezliğine yol açarak stres üriner inkontinans (SÜİ)'a neden olmaktadır (32-35). Kilo verme, kadınlarda SÜİ'ın düzelmesini sağlamıştır (38,39). Ayrıca MS, kadınlarda AAM ve urge (acil işeme isteği) üriner inkontinans (UÜİ) görülme sıklığının artmasına yol açmaktadır. AAM, obez kadınlarda üç kat daha fazla görülmektedir (33). MS'lu kişilerde meydana gelen SÜİ, obeziteye bağlı artmış intravezikal basınca bağlanmaktadır. AAM ve UÜİ ise sempatik aktivite artışına, pelvik iskemiye, DM'a bağlı gelişen muskarinik reseptörlerdeki hem ekspresyon hem de duyarlılık artışına dayandırılmaktadır (2) (Şekil 3).

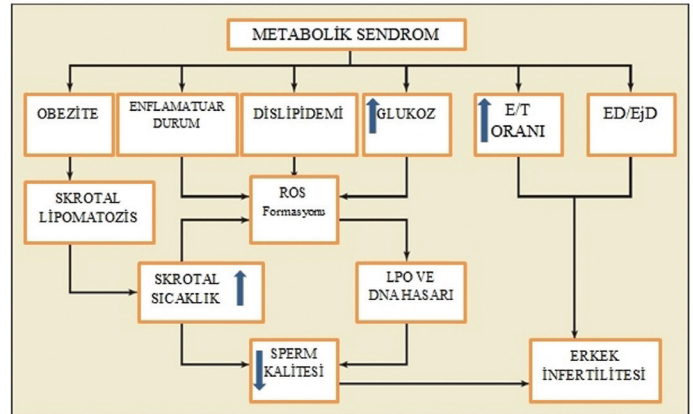


Şekil 3. Metabolik sendromun üriner inkontinans patogenezi-ndeki rolü

DM: Diyabetes Mellitus M: Muskarinik AAM: Aşırı Aktif Mesane UÜİ: Urge Üriner İnkontinans SÜİ: Stres Üriner İnkontinans

MS ile Erkek İnfertilitesi ve Erkek Cinsel Disfonksiyonu Arasındaki İlişki

MS'lu erkeklerde ayrıca sperm sayısında ve kalitesinde bozulmalar olmakta ve bunun sonucu olarak infertilite görülebilmektedir. Obezite, inflammatuar durum, dislipidemi, glukoz yüksekliği, östrojen (E)/testosteron (E/T) oranında artma ve ejakülasyon bozukluğu MS'lu erkeklerde infertilite nedenleri arasında sayılabilir (2) (Şekil 4).



Şekil 4. Metabolik sendrom ile erektil disfonksiyon ve erkek infertilitesi arasındaki ilişki.

E: Östrojen T: Testosteron ED: Eretil Disfonksiyon

EjD: Ejakülasyon bozukluğu

Sonuç

MS sadece kardiyologlar ve endokrinologları ilgilendiren bir tablo değildir. Yapılan çalışmalarda pek çok ürolojik hastalık oluşumunda rol oynadığı gösterilmiştir. Bu nedenle ürologlar MS ile daha fazla ilgilenmek ve bu konuda bilgilerini arttırmak zorundadırlar.

Kaynaklar

1. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, Anton B, Ladenson PW. Clinical review: Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1853-1878.
2. Gorbachinsky I, Akpınar H, Assimos DG. Metabolic syndrome and urologic diseases. *Rev Urol* 2010; 12:157-180.
3. Brotman DJ, Girod JP. The metabolic syndrome: a tug-of-war with no winner. *Cleve Clin J Med* 2002; 69:990-994.
4. Ford ES, Li C. Physical activity or fitness and the metabolic syndrome. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006; 4:897-915.
5. Gündüz MI, Gümüş BH, Sekuri C. Relationship between metabolic syndrome and erectile dysfunction. *Asian J Androl* 2004; 6:355-358.
6. Demir T, Demir O, Kefi A, Comlekci A, Yesil S, Esen A. Prevalence of erectile dysfunction in patients with metabolic syndrome. *Int J Urol* 2006; 13:385-388.
7. Bal K, Oder M, Sahin AS, et al. Prevalence of metabolic syndrome and its association with erectile dysfunction among urologic patients: metabolic backgrounds of erectile dysfunction. *Urology* 2007; 69:356-360.
8. Aslan Y, Sezgin T, Tuncel A, Tekdogan UY, Guler S, Atan A. Is type 2 diabetes mellitus a cause of severe erectile dysfunction in patients with metabolic syndrome? *Urology* 2009; 74: 561-564.
9. Chughtai B, Lee RK, Te AE, Kaplan SA. Metabolic syndrome and sexual dysfunction. *Curr Opin Urol* 2011; 21:514-518.
10. Lee RK, Chughtai B, Te AE, Kaplan SA. Sexual function in men with metabolic syndrome. *Urol Clin North Am* 2012; 39:53-62.
11. Esposito K, Giugliano F, Martedì E, et al. High proportions of erectile dysfunction in men with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2004; 28:1201-1203.
12. Traish AM, Feeley RJ, Guay A. Mechanisms of obesity and related pathologies: androgen deficiency and endothelial dysfunction may be the link between obesity and erectile dysfunction. *FEBS J* 2009; 276:5755-5767.
13. Ozden C, Ozdal OL, Urgancıoğlu G, Koyuncu H, Gokkaya S, Memiş A. The correlation between metabolic syndrome and prostatic growth in patients with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2007; 51: 199-203.
14. Michel MC, Heemann U, Schumacher H, Mehlburger L, Goepel M. Association of hypertension with symptoms of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2004; 172:1390-1393.
15. Kupelian V, McVary KT, Kaplan SA, et al. Association of lower urinary tract symptoms and the metabolic syndrome: results from the Boston Area Community Health Survey. *J Urol* 2009; 182:616-624.
16. Demir O, Akgul K, Akar Z, et al. Association between severity of lower urinary tract symptoms, erectile dysfunction and metabolic syndrome. *Aging Male* 2009; 12:29-34.
17. Hammarsten J, Högstedt B, Holthuis N, Mellström D. Components of the metabolic syndrome-risk factors for the development of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1998; 1:157-162.
18. McVary K. Lower urinary tract symptoms and sexual dysfunction: epidemiology and pathophysiology. *BJU Int* 2006; 97 (suppl 2):23-28.
19. Ullrich PM, Lutgendorf SK, Kreder KJ. Physiologic reactivity to a laboratory stress task among men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2007; 70:487-492.
20. Vikram A, Jena GB, Ramarao P. Increased cell proliferation and contractility of prostate in insulin resistant rats: linking hyperinsulinemia with benign prostate hyperplasia. *Prostate* 2010; 70:79-89.
21. Kozłowski R, Kershen RT, Siroky MB, Krane RJ, Azadzi KM. Chronic ischemia alters prostate structure and reactivity in rabbits. *J Urol* 2001; 165:1626-1635.
22. Azadzi KM, Babayan RK, Kozłowski R, Siroky MB. Chronic ischemia increases prostatic smooth muscle contraction in the rabbit. *J Urol* 2003; 170 (2 Pt 1):659-663.
23. Ho CK, Nanda J, Chapman KE, Habib FK. Oestrogen and benign prostatic hyperplasia: effects on stromal cell proliferation and local formation from androgen. *J Endocrinol* 2008; 197:483-491.
24. Fibbi B, Penna G, Morelli A, Adorini L, Maggi M. Chronic inflammation in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *Int J Androl* 2010; 33:475-488.
25. Laukkanen JA, Laaksonen DE, Niskanen L, Pukkala E, Hakkarainen A, Salonen JT. Metabolic syndrome and the risk of prostate cancer in Finnish men: a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13:1646-1650.
26. Tuohimaa P, Tenkanen L, Syvälä H, et al. Interaction of factors related to the metabolic syndrome and vitamin D on risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16:302-307.
27. Jayachandran J, Bañez LL, Aronson WJ, et al. Obesity as a predictor of adverse outcome across black and white race: results from the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital (SEARCH) Database. *Cancer* 2009; 115:5263-5271.
28. Albanes D, Weinstein SJ, Wright ME, et al. Serum insulin, glucose, indices of insulin resistance, and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:1272-1279.
29. Kasper JS, Liu Y, Giovannucci E. Diabetes mellitus and risk of prostate cancer in the health professionals follow-up study. *Int J Cancer* 2009; 124:1398-1403.
30. Vykhovanets EV, Shukla S, MacLennan GT, et al. Molecular imaging of NF-kappaB in prostate tissue after systemic administration of IL-1 beta. *Prostate* 2008; 68:34-41.
31. West B, Luke A, Durazo-Arvizu RA, Cao G, Shoham D, Kramer H. Metabolic syndrome and self-reported history of kidney stones: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) 1988-1994. *Am J Kidney Dis* 2008; 51:741-747.



32. Brown JS, Grady D, Ouslander JG, Herzog AR, Varner RE, Posner SF. Prevalence of urinary incontinence and associated risk factors in postmenopausal women. Heart & Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *Obstet Gynecol* 1999; 94:66-70.
33. Lawrence JM, Lukacz ES, Liu IL, Nager CW, Luber KM. Pelvic floor disorders, diabetes, and obesity in women: findings from the Kaiser Permanente Continence Associated Risk Epidemiology Study. *Diabetes Care* 2007; 30:2536-2541.
34. Zhu L, Lang J, Wang H, Han S, Huang J. The prevalence of and potential risk factors for female urinary incontinence in Beijing, China. *Menopause* 2008; 15:566-569.
35. Zhu L, Lang J, Liu C, Han S, Huang J, Li X. The epidemiological study of women with urinary incontinence and risk factors for stress urinary incontinence in China. *Menopause* 2009; 16:831-836.
36. Bump RC, Sugeran HJ, Fantl JA, McClish DK. Obesity and lower urinary tract function in women: effect of surgically induced weight loss. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:392-397.
37. Subak LL, Wing R, West DS, et al. Weight loss to treat urinary incontinence in overweight and obese women. *N Engl J Med* 2009; 360:481-490.

Sorumlu Yazar: Doç. Dr. Altuğ TUNCEL

Sağlık Bakanlığı, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Üroloji Kliniği, 06120, Sıhhiye, Ankara

Tel: 0 (312) 508 52 81

E-mail: tuncelaltug@yahoo.com

Hashimoto Ensefalopatisi: Üç Olgu Sunumu

Hashimoto's encephalopathy : Three case reports.

Nihal DOĞAN, Aysın KISABAY, Serpil SARI, Deniz SELÇUKİ
Celal Bayar Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı/Manisa - TÜRKİYE
Geliş Tarihi:17.12.2012 Kabul Tarihi:08.05.2013

Özet

Hashimoto ensefalopatisi antitiroid antikor ile ilişkili olan, nadir görülen otoimmün , nöroendokrin ve nöropsikiyatrik bulgularla seyreden bir hastalıktır. EEG 'de yaygın veya fokal yavaşlama, beyin omurilik sıvısı protein yüksekliği, serumda antitiroid antikor yüksekliği ve beyin omurilik sıvısında antitiroid antikor varlığı ile karakterizedir. Kortikosteroidlere yanıt alınması tanıyı desteklemektedir. Nöropsikiyatrik semptomlarla başvuran serumda tiroid antikor titrasyon yüksekliği ve beyin omurilik sıvısında tiroid antikor varlığı saptanan ve steroid tedavisine tam olarak yanıt veren üç olguyu sunduk. Ayırıcı tanıda bu klinik tabloyu yapabilecek diğer nedenler de düşünülmeli ve tetkikler sonrası dışlanmalıdır. Bu olgular; farklı nöropsikiyatrik semptomlarla başvurmuş olup, hastaların ayırıcı tanısında, oldukça nadir görülen Hashimoto ensefalopatisi tanısının da unutulmaması gerektiğini vurgulamak amacıyla bildirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hashimoto ensefalopatisi, nöropsikiyatrik semptomlar, tiroid antikor

Abstract

Hashimoto's encephalopathy is a disease associated with antithyroid antibodies, which is rare autoimmune with neuroendocrine and neuropsychiatric symptoms and clinical findings. The disease characterized by generalize or fokal EEG slowing, elevated cerebrospinal fluid protein level, the presence of antithyroid antibodies are in cerebrospinal fluid and elevated antithyroid antibodies titration in sera respond to treatment with corticosteroid supports diagnosis. Three cases has been presented with the findings of neuropsychiatric symptoms, elevated antithyroid antibody titration in sera and presence of antithyroid antibodies are in cerebrospinal fluid and complete response to steroid therapy. Other factors should be considered in the differential diagnosis of this clinical picture and after the investigations can be excluded. Hashimoto's encephalopathy is a rare disorder, here we emphasize the importance of the differential diagnosis especially the neuropsychiatric-cognitive aspects of the disease.

Keywords: Hashimoto's encephalopathy, neuropsychiatric symptoms, thyroid antibodies

Giriş

Hashimoto Ensefalopatisi(HE); otoimmün lenfositik tiroidit tablosuyla ortaya çıkabilen, ataklar halinde seyreden, genellikle geri dönüşümlü, nadiren ilerleyici seyir gösteren bir ensefalopati tablosudur. Nöroendokrin hastalıklar arasında tanımlanmaktadır.

Patogenezi kesin olarak bilinmemekle birlikte; otoimmün serebral vaskülit, antinöral antikor aracılı reaksiyon, santiral sinir sistemi ve tiroid dokusunun paylaştığı antijenlere

karşı otoimmün reaksiyon gibi mekanizmalar öne sürülmektedir(1). Kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülmektedir. HE 'sinde klinik genellikle nonspesifiktir; psikoz ve nöropsikiyatrik bulgular, konfüzyon, stupor gibi bilinç değişiklikleri, nöbetler , inme benzeri ataklar, tremor ,ataksi ,myoklonus ve kognitif etkilenmeleri de içeren heterojen klinik dağılım gösterir. Tedavide steroide iyi yanıt alınması nedeniyle nöropsikiyatrik bulgularla başvuran hastada ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Olgu 1

FK,70 yaşında kadın hasta, Manisa'da yaşıyor, ev hanımı. İki ay önce başlayan ölen yakınlarını görme, kendi kendine konuşma, yakınlarından kötülük göreceğini düşünme, uygunsuz davranışlar nedeniyle psikiyatri polikliniğine başvuran hastanın tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk saptanması üzerine hasta kliniğimize HE ön tanısıyla yatırıldı. Yapılan nörolojik muayenesi normal olup, psikiyatrik bakışında ;kötülük görme sanrıları ve görsel-işitsel halüsinasyonları mevcuttu. Kognitif bakıda dikkat, yürütücü işlevlerde bozukluk, içgörü kaybı, sosyal ilişkilerde bozulma saptandı. Olgunun eğitimsizler için olan mini-mental testi (SMMT) 22/30 olarak değerlendirildi..Özgeçmişinde ve soygeçmişinde özellik yoktu.

Kliniğimizde yatışı sırasında hemogram, sedimantasyon, B12 ve CRP düzeyleri ,malignite kriterleri normal sınırlardaydı. Romatoid faktör , ANA, anti-DNA, anti-SS-A, antiSS-B ,Anti-JO-1,ANCA 'sı negatifti. Malignite taramasına yönelik olarak çekilen P.A. Ac grafisi ve tüm batın USG tetkikleri normal sınırlarda idi.

Tiroid fonksiyon testlerinden FT4: 0.51 IU/ml (0.57-1.12), FT3: 2.41 IU/ml (2.5-3.9), TSH: 5.64 IU/ml (0.34-5.6),anti- Tiroperoksidaz (TPO): 971 IU/ml (0.25-9) ,anti-tiroglobuline. antikoru: 2484 IU/ml (2.2-4.9) patolojik saptandı. Endokrinoloji tarafından konsülte edilen hastada hipotroidi tanısı ile tiroid hormon replasmanı başlandı.

Lomber ponksiyonda(LP); BOS protein: 47 mg (ılımlı yüksek) bulundu .Direkt bakıda 3-4 lenfosit saptandı. Elektrokemilüminesans yöntemiyle BOS antiTPO ve antitiroglobulin pozitif(+) olarak saptandı. BOS kültürlerinde üreme olmadı, BOS'ta enfeksiyöz belirteçler (sifiliz,brusella) negatifti. BOS oligoklonal bant pozitif.

EEG'sinde 5-7 Hz teta ritminde,frontal bölgede belirgin olmak üzere zemin aktivitesi yavaşlaması mevcuttu. .Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme(MRG) ılımlı atrofi dışında bulgu saptanmadı. Manyetik rezonans anjiyografi(MRA) incelemesi normaldi.

Tüm bu bulgular ve klinik tablo doğrultusunda hastaya HE tanısıyla üç gün 1gr/gün intravenöz metilprednizolon tedavisi verildi. İntravenöz pulse metilprednizolon tedavisini takiben,1 mg/kg'dan oral prednizolon tedavisi başlandı. Hastanın oral prednizolon tedavisi iki haftada azaltılarak kesildi. Tedavinin 14. gününde semptomlarında belirgin düzelme saptanan hasta nöroloji ve endokrinoloji poliklinik kontrolü önerilerek,tiroid hormon replasman tedavisiyle (Euthyrox 50 mg/gün) hastaneden çıkarıldı. Hastanın bir ay sonraki kontrol muayenesinde psikiyatrik bulgularının ve kognisyonunun belirgin düzeldiği, SMMT'sinin 26/30 olduğu saptandı.

Olgu 2

AÖ,55 yaşında kadın hasta, Manisa'da yaşıyor, ev hanımı. üç yıldır koyduğu eşyaların yerini unutma ile başlayan ve son bir yıldır şüphecilik, içe dönüklük, toplumdan kaçınma ve günlük yaşam aktivitelerinde kayıp şikayetleri ile polikliniğimize başvuran hasta kliniğimize yatırıldı. Özgeçmişinde Hashimoto tiroiditi ve hipertansiyon öyküsü bulunan hastanın soygeçmişinde özellik yoktu. Nörolojik muayenesi olağandı. Kognitif bakıda dikkat, yürütücü işlevlerde bozukluk saptandı. Olgunun eğitimsizler için mini-mental testi (SMMT) 14/30 olarak bulundu..

Kliniğimizde yatışı sırasında hemogram,sedimantasyon, B12 ,CRP düzeyleri,malignite kriterleri normal sınırlardaydı. Romatoid faktör , ANA, antiDNA, anti-SS-A, antiSS-B ,Anti-JO-1,ANCA 'sı negatifti. Malignite taramasına yönelik olarak çekilen P.A. Ac grafisi ve tüm batın USG tetkikleri normal sınırlarda idi.

Tiroid fonksiyon testlerinden FT3: 2.67 IU/ml (2.5-3.9) ve FT4: 0.91 IU/ml (0.57-1.12) ,TSH: 0.14 IU/ml (0.34-5.6), antitiroglobulin 338.8 IU/ml (2.2-4.9),antiTPO 247.5 IU/ml (0.25-9) olarak saptandı. Yapılan tiroid USG de tiroid bezi ekosunun azaldığı belirlendi , endokrinoloji tarafından değerlendirilen hasta ötiroid olarak kabul edilip ek tedavi önerilmedi.

Hastaya yapılan lomber ponksiyonda(LP) BOS protein: 48 mg (ılımlı yüksek) bulundu.Direkt bakıda 4-5 lenfosit saptandı. BOS'ta üreme saptanmadı. Elektrokemilüminesans yöntemiyle BOS antiTPO ve BOS antitiroglobulin antikoru pozitif olarak saptandı. .BOS kültürlerinde üreme olmadı. BOS'ta enfeksiyöz belirteçler(sifiliz,brusella) negatifti.BOS oligoklonal bant pozitif.

EEG'sinde bilateral frontal bölgelerde daha belirgin olmak üzere zemin aktivite düzensizliği saptandı. Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme(MRG) yaşla uyumlu atrofi dışında bulgu saptanmadı. Manyetik rezonans anjiyografi incelemesi (MRA) normaldi.

HE tanısını destekleyen laboratuvar sonuçları ve kliniği ile hastaya üç gün 1 gr/gün intravenöz metil prednizolon tedavisi başlandı. İntravenöz pulse metilprednizolon tedavisini takiben,1 mg/kg'dan oral prednizolon tedavisi ile devam edildi. Hastanın oral prednizolon tedavisi iki haftada azaltılarak kesildi. Klinikte belirgin düzelme ile hastaneden çıkarıldı. Hastanın bir ay sonraki kontrol muayenesinde psikiyatrik bulgularının ve kognisyonunun belirgin düzeldiği, kontrol SMMT'sinin 25/30 olduğu saptandı.

Olgu 3

FT,79 yaşında ,kadın hasta,İzmir'de yaşıyor,ev hanı-

mı.Yatışından üç ay önce başlayan ve giderek artan ağlama,depresif duygudurumu olan olgunun özellikle son bir aydır aynı şeyleri tekrar tekrar söyleme, gece ve gündüzü karıştırma, unutkanlık, sürekli uyuma isteği ve iştahında azalma yakınması olması üzerine olgu kliniğimize yatırıldı.

Nörolojik bakıda bilinç açık yer zaman kişi oryantasyonu ılımlı kısıtlı idi. Diğer nörolojik bakısı normal sınırlarda idi. Kognitif bakıda dikkat ve yürütücü işlevlerde bozukluk mevcuttu. Minimental test (Eğitimsizler) 14/30 idi.

Özgeçmiş ve soygeçmişinde hipotiroidizm ve hipertansiyon mevcuttu.

Kliniğimizde yatışı sırasında hemogram, sedimentasyon, B12 ve CRP düzeyleri ,malignite kriterleri normal sınırlardaydı. Romatoid faktör , ANA, anti-DNA, anti-SS-A, antiSS-B ,Anti-JO-1,ANCA 'sı negatifti. Malignite taramasına yönelik olarak çekilen P.A. Ac grafisi ve tüm batın USG tetkikleri normal sınırlarda idi.

Tiroid fonksiyon testlerinden FT4: 1,50 IU/ml (0.57-1.12), FT3: 1,34 IU/ml (2.5-3.9), TSH:1,25 IU/ml (0.34-5.6),anti- Tiroperoksidaz (TPO): 100,4 IU/ml (0.25-9) ,antitiroglobuline : 587,9 IU/ml (2.2-4.9) patolojik saptandı. Endokrinoloji tarafından konsülte edilen ve öncesinde de hipotroidi tanısı ile izlenen olguya tedavisi düzenlendi.

Lomber ponksiyonda(LP); BOS protein: 42 mg (ılımlı yüksek) bulundu .Direkt bakıda hücre saptanmadı. Elektrokemilüminesans yöntemiyle BOS antiTPO ve antitiroglobulin pozitif(+) olarak saptandı. BOS kültürlerinde üreme olmadı, BOS'ta enfeksiyöz belirteçler (sifiliz,brusella) negatifti. BOS oligoklonal bant pozitifiti.

EEG'sinde her iki hemisferde yaygın zemin aktivite düzensizliği ve yavaşlaması ile uyumlu bulgular saptandı. Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme(MRG) yaşla uyumlu atrofi dışında bulgu saptanmadı.

HE tanısını destekleyen laboratuvar sonuçları ve kliniği ile hastaya beş gün 1 gr/gün intravenöz metil prednizolon tedavisi başlandı. İntravenöz pulse metilprednizolon tedavisini takiben,1 mg/kg'dan oral prednizolon tedavisi ile devam edildi. Hastanın oral prednizolon tedavisi üç haftada azaltılarak kesildi. Klinikte belirgin düzelme ile hastaneden çıkarıldı. Hastanın iki ay sonraki kontrol muayenesinde psikiyatrik bulgularının ve kognisyonunun belirgin düzeldiği, kontrol SMMT'sininin 21/30 olduğu saptandı.

Tartışma

HE ilk kez Brain ve arkadaşları tarafından 1966 yılında, 48 yaşında inme benzeri semptomlar ve antitiroid yüksekliği ile seyreden, tekrarlayan ensefalopati epizotları olan Hashimoto tiroiditli erkek olguda tanımlandı(2). İlk tanımla-

ma sonrasında 40 yılda sadece 100 hasta yayınlanmıştır. (3).1999 yılında Peschen ve arkadaşları HE'nin tanı kriterlerini belirlediler.

Bu kriterler; açıklanamayan tekrarlayan myokloniler, fokal veya jeneralize nöbetler, psikiyatrik bozukluklar ve fokal nörolojik defisitlerin varlığı , kognisyonun bozulması , anormal EEG bulguları, serumda ve/veya BOS'ta tiroid antikorlarının varlığı veya artması , BOS proteininin yüksekliği, steroidlere dramatik olarak yanıt alınması ve nonspesifik kranial MRG bulguları şeklinde sayılabilir(4). Bizim hastalarımızda; psikiyatrik bulgular, anormal EEG bulguları, serumda artmış tiroid antikorları, BOS'ta tiroid antikor varlığı , BOS protein yüksekliği ve nonspesifik kranial MRG bulguları mevcuttu. Steroide dramatik olarak iyi yanıt alınmıştı.

HE prevalansının 2,1/100.000 olduğu tahmin edilmektedir(5).Kadınlarda erkeklere oranla 4 kat daha fazla görülmektedir. Ortalama başlangıç yaşı 41-44'tür. %20 olguda 18 yaşın altında başlangıç görülebilmektedir(6).Bizim her üç hastamızda kadındı. Hastalığın başlangıcı ilk olguda 70 yaş, 2.olguda 52 yaş ,3. olguda ise 78 yaştı.

HE patogenezi halen bilinmemektedir .Klinikte çok çeşitli formlar da görülmesi nedeniyle otoimmün, vaskülit ve demiyelinizan patofizyolojik mekanizmaların etkili olduğuna ilişkin teoriler öne sürülmüştür(6,7). Antitiroid antikorların yüksek olması, patogeneizde otoimmün mekanizmanın etkili olduğunu düşündürmektedir. Ancak antitiroid antikorlarının sağlıklı genç (%5-10) ve erişkinlerde (%5-20) yüksek saptanması otoimmün mekanizma için kuşku duyulmasına neden olmaktadır(8).Ayrıca endotelial inflamasyon ya da immün kompleks depozitlerinin gözlenmesi HE'nin otoimmün serebral vaskülit sonucu gelişebileceğini düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalarda HE'nin oluşum mekanizması serum tiroid hormon seviyeleri ile ilişkili görünmemektedir. HE biyokimyasında; TSH seviyesi ve tiroid hormon düzeyleri normal olabilir, ya da hipo veya hipertiroidizm tespit edilebilir(9).Tiroperoksidaz antikorlar (antiTPO Ab) ya da antitiroglobulin antikorlarının(TG Ab) serumda ve BOS'da yüksek veya pozitif saptanması tanıyı destekler ve tiroid otoimmünitesinin göstergesidir. Ancak HE patogenezinde tiroid otoantikorlarının oynadığı rol bilinmemektedir ve bu otoantikorların sinir fonksiyonlarını etkilediğine dair kanıt yoktur(5).Alfa enolazın aminoterminallerine karşı oluşmuş bu antikor, beyne ve tiroide karşı gelişmiş bir antijen, HE'nin bir biyobelirteci olarak bulunmuştur(5).BOS antitiroid antikorlarının duyarlılığı ve özgünlüğü tam olarak bilinmemektedir , Ferraci ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastaların % 13'de BOS antitiroid antikorları

yüksek bulundu, ancak BOS antitiroid antikor titreleri ile hastalığın klinik evresi korele değildi(10). Bazı olgularda sedimentasyon ve C-reaktif protein yüksekliği saptanabilir(11). İlk olgumuzda hipotroid düşünülerek tedavisine tiroid hormon replasmanı eklendi, 2. olgumuz ötroid kabul edilerek ek tedavi başlanmadı, 3.olgumuzda hipotiroidi nedeni ile Euthyrox kullanımı mevcuttu. Her üç olgumuzun tiroid antikorlarının serum ve BOS'da yüksek veya pozitif saptanması HE tanısını biyokimyasal olarak desteklemiştir.

HE 'sinde klinik semptomları nonspesifiktir ve genellikle dalgalı seyirlidir. Hastalığın seyri akut, subakut, kronik, relapsing-remitting şeklinde olabilir(12). Hastalığın, vaskülitik ve diffüz progressif tip olmak üzere 2 klinik alt tipi vardır. Hastaların %25'i vaskülitik alt tip,% 75'i ise diffüz progressif alt tiptir. Vaskülitik alt tip; inme benzeri epizotlar ve ılımlı kognitif bozulma ile seyreden klinikle görülmektedir. Diffüz progressif alt tipinde ise; psikotik epizotlar, demans, nöbetler, bilinç değişiklikleri görülebilir(9). Somnolans, konfüzyon gibi bilinç bozukluklarının yanında tremor, santral nistagmus, yürüyüş bozuklukları, ataksi , halüsünasyonlar, nadiren de geçici afazi, baş ağrısı, patolojik yorgunluk ("fatigue") ve geri dönüşümlü amneziler ve frontal lob sendromuna benzer kognitif etkilenmeler tabloya eşlik edebilir(13).

HE'sine psikiyatrik semptomlar çok sık eşlik etmektedir. Psikoz, hallüsinasyon ve paranoid tipte hezeyanlar hastaların %25-36'sında bildirilmiştir .Psikiyatrik bulgular ön planda olduğunda , hekimin HE tanısı gecikmeden koyması için ayırıcı tanıda HE öncelikle düşünmesi oldukça önemlidir. Bizim her iki olgumuzda inme benzeri semptomların olmaması nedeniyle vaskülitik alt tipi düşünülmedi. İlimli kognitif bozulma ve psikotik bulgularla seyretmesi nedeniyle diffuz progressif alt tipine uymaktaydı(10).

Hashimato ensefalopatisinde EEG bulguları; zemin ritminde nonspesifik yavaşlama, fokal keskin ve sivri dalgalar, trifazik ritmik aktivite, frontal intermittant ritmik aktivite ve geçici epileptik aktiviteler şeklinde olabilir(6). İki olguda da EEG incelemelerinde bilateral frontal bölgelerde daha belirgin olmak üzere zemin aktivite yavaşlaması bir olguda ise yaygın zemin ritmi yavaşlaması ile uyumlu olarak değerlendirildi.

MRG ,HE'li hastalarda genellikle normaldir. Serebral atrofi ve T2 sekansta subkortikal ak maddede nonspesifik sinyal anormallikleri görülebilir. Bizim her üç olgumuzda yaşla uyumlu ılımlı atrofi bulguları dışında normaldi. SPECT ile özellikle kortikal bölge ya da bazal gangliyonlarda fokal, multifokal ya da global hipoperfüzyon görül-

mektedir(13).

BOS'ta protein yüksekliği olguların %80'de saptanmıştır. Ayrıca BOS'da OKB (oligoklonal bant), lenfositik pleositoz görülebilir, glukoz düzeyi de normaldir. BOS'ta kliniği açıklayacak bir enfeksiyon kaynağı saptanamamalıdır(6,9). Hastalarımızda ılımlı protein yüksekliği, ve BOS'ta OKB pozitifliği ile tanı desteklenmiştir. Direkt bakıda ve yapılan BOS kültüründe klinik durumu açıklayacak bulgu veya organizma saptanmamıştır .Enfeksiyöz belirteçleri negatiftir.

Hastalarımızın nöropsikiyatrik bulgularla başvurması, serum ve BOS analizinde tiroid antikor varlığı ,nörogörüntüleme nonspesifik değişikliklerin gözlenmesi nedeniyle HE düşünüldü.

HE ayırıcı tanısında nöbetler , deliryum , inme veya geçici iskemik atak, serebral vaskülit, karsinomatöz menenjit, toksik ve metabolik ensefalopati, paraneoplastik sendromlar, Creutzfeldt-Jakob Hastalığı, dejeneratif demans ve psikiyatrik hastalıklar da akla gelmelidir.

Hastalarımızda vaskülitik ve maligniteye yönelik tetkiklerinin normal bulunması, anamnezde toksik ajan maruziyetinin ve beslenme bozukluğunun eşlik etmemesi ve EEG'de periyodik deşarjların olmaması, myoklonus gibi hareket bozukluklarına rastlanmaması nedeniyle ayırıcı tanıdaki diğer hastalıklar dışlanmıştır. Aynı zamanda kortikosteroid tedavisine klinik olarak yanıt vermeleri nedeniyle tanı desteklenmiştir.

Tedavide immunsupresan ajanlar kullanılmaktadır. Kortikosteroidler, yüksek doz intravenöz metil prednizolon (1 gr/gün/3-5 gün) ya da oral prednizolon (50-150 mg -7gün) şeklinde önerilmektedir. Klinik iyileşme ilk günden itibaren başlar, bir ile altı hafta arasında klinikte düzelme görülür. Bazı vakalarda klinik düzelme iki yıla kadar uzamıştır .Steroide %90-98 oranında yanıt görülmektedir. Tedavinin yanıtı, devamı, nasıl kesileceği veya doz azaltımı, tedaviye olan klinik yanıtı göre düzenlenir. Kortikosteroid tedavisini tolere edemeyen veya doz azaltımı sonrası relaps görülen hastalarda azotiyopürin , siklofosamid ,intravenöz immunglobulin , plazmaferez denenebilir. Hastaların hipotroidi ya da hipertroidisine yönelik olarak tedavileri de yapılmalıdır (6,12,13.).Tanı ve tedavide gecikmeler tam remisyona olasılığını azaltmaktadır. Her üç olgumuzda steroid tedavisine ortalama dört haftada iyi yanıt aldık.

Sonuç olarak; HE nadir görülen bir nöroendokrin hastalık olması, steroide dramatik yanıt alınması ve frontal ağırlıklı nöropsikiyatrik semptomlarla seyretmesi nedeniyle ,bu semptomlarla başvuran hastaların ayırıcı tanısında düşünülmelidir.

Kaynaklar

1. Demir ME, Delibaş Ş et al. Otoimmün Tiroiditle İlişkili Hashimoto Ensefalopatisi: Türkiye Klinikleri J. Med. Sci 2010;30(3)1087-91.
2. Brain L, Jellinek EH, Ball K. Hashimoto's disease and encephalopathy: Lancet 1966;2:512-4.
3. Castillo P, Woodruff B, Castelli R et al. Steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis: Arch Neurol 2006;63:197-202.
4. Peschen-Rosin R, Schabet M, Dichgans J. Manifestation of Hashimoto's encephalopathy years before onset of thyroid disease: Eur. Neurology 1999;79-84.
5. Ferracci F, Bertiato G, Moretto G. Hashimoto's encephalopathy epidemiologic data and pathogenetic considerations: J Neurol Sci. 2004;217:165-168.
6. Aquino R, Mutarelli E. Hashimoto's encephalopathy: Arquivos de Neuro-Psiquiatria ;2009 vol:67.
7. Mazzù I, Mosti S, Caltagirone C et al. Hashimoto's encephalopathy neuropsychological findings: Neurol Sci. 2011;8:539-548.
8. Katoh N, Yoshida T, Shiomojima Y et al. An 85 year old case with Hashimoto's encephalopathy, showing spontaneous complete remission: Inter Med. 2007;1613-1616.
9. Kothbauer-Margreiter I, Sturzenegger M, Komor J, et al. Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis diagnosis and treatment: J Neurol. 1996;243:585-593.
10. Ferracci F, Carnavale A. The neurological disorder associated with thyroid autoimmunity: J. Neurol. 2006;253-975-984.
11. Marshall GA, Doyle JJ. Long-term treatment of Hashimoto's encephalopathy: Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2006;18(1):14-20.
12. Mijajlovic M, Mirkovic M. Clinical manifestations, diagnostic criteria and therapy of Hashimoto's encephalopathy report of two cases: J Neurol Sci. 2010;288:194-6.
13. Payer J, Petrovic T, Baqi L, et al. Hashimoto's encephalopathy and rare cases of hyperthyroidism: Endoc Regul. 2009 ;43(4):169-78.

Sorumlu Yazar: Dr. Serpil SARI

Celal Bayar Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı

Manisa - TÜRKİYE

Gsm: 0 505 519 80 37

E-mail: dr.serpilsari@hotmail.com

A Rare Clinical Entity: Retroperitoneal Abscess In An Extremely Low Birth Weight Premature Infant

Nadir Bir Klinik Antite: Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Prematüre Bir Bebekte Retroperitoneal Abse

Gamze DEMİREL¹, Omer ERDEVE², Nurdan URAS³, Serife Suna OGUZ³, Huseyin DUMANLI⁴, Ugur DİLMEN^{3,5},

¹ Division of Neonatology, Samsun Maternal and Child Health Hospital, Samsun-TURKEY

² Division of Neonatology, Department of Pediatrics, Ankara University, School of Medicine, Ankara-TURKEY

³ Division of Neonatology, Zekai Tahir Burak Maternity Hospital, Ankara-TURKEY

⁴ Department of Radiology, Zekai Tahir Burak Maternity Teaching Hospital, Ankara-TURKEY

⁵ Department of Pediatrics, Yildirim Beyazıt University, Ankara -TURKEY

Geliş Tarihi:27.08.2012

Kabul Tarihi:20.02.2014

Abstract

Retroperitoneal abscess, is a very uncommon clinical condition in the newborn period. It is a life threatening condition because of diagnostic difficulty and its presentations may be dramatic. We here report a case of an extremely-low-birth-weight premature infant who demonstrated a retroperitoneal abscess at 28th day of her life and successfully treated with antibiotic therapy. We would like to draw your attention to the importance of early diagnosis and treatment of retroperitoneal abscess.

Keywords: Low birth weight infant, newborn, retroperitoneal abscess

Özet

Retroperitoneal abse yenidoğan döneminde çok nadir görülen bir klinik durumdur. Tanı konulmasındaki güçlük ve kötü klinik seyri nedeniyle hayatı tehdit eder. Bu yazıda hayatının 28. gününde retroperitoneal abse saptanan ve başarılı bir şekilde tedavi edilen çok düşük doğum ağırlıklı bir prematüre bebekten bahsedeceğiz. Bu yazıda retroperitoneal absenin erken tanısına ve tedavisine de dikkati çekmek istedik.

Anahtar Kelimeler: Düşük doğum ağırlıklı bebek, yenidoğan, retroperitoneal abse

Introduction

Retroperitoneal abscess, first reported by Sedaghatian in 1978 in the newborn period, is a very uncommon clinical condition¹. It is a life threatening condition because of diagnostic difficulty and its presentations may be dramatic; with the rapid onset of septic shock, perforation or dissemination. Suspicion is very important in order to achieve early diagnosis and treatment. In recent years, the improvement of the imaging techniques has facilitated the diagnosis. Although ultrasonography is a noninvasive and accessible imaging method to visualize the retroperitoneal space, CT is a more sensitive and specific technique for the

diagnosis². To the best of our knowledge only few case reports of retroperitoneal abscess in the newborn period has been published^{2, 3}. We here report a case of an extremely-low-birth-weight (ELBW) premature infant who demonstrated a retroperitoneal abscess at 28th day of her life and successfully treated with antibiotic therapy.

Case Report

A 975 g, 28-week old female infant was born vaginally to a 26-year-old female at home. The infant was transported to our level III neonatal intensive care unit (NICU) immediately. Surfactant was administered endotracheally and umbilical venous catheter was placed in the NICU.

Blood cultures and a complete blood count were drawn and Penicillin G and netilmycin therapies were started empirically. The venous hematocrit level was 71% at the sixth hour of life. Blood glucose level was 38 mg/dl. Partial exchange transfusion was performed, hypoglycemia was not detected later. On the second day, she was extubated and put on nasal continuous positive airway pressure (nCPAP). Enteral feeding was begun on the second day. On the third day cranial ultrasonography was performed and revealed grade I intraventricular hemorrhage. Echocardiography showed patent foramen ovale. At 17 th day of life, gastric residue, vomiting, temperature instability mostly hyperthermia, apnea and abdominal tenderness were detected and enteral feeding was stopped. Antibiotic treatment regimen was changed to vancomycin-meropenem-metronidazol therapy depending on the clinical condition including vomiting and abdominal tenderness and elevated CRP and IL-6 levels. Abdominal X ray revealed distention of the colon segments. Bloody stool, metabolic acidosis, thrombocytopenia, disseminated intravascular coagulation, leucocytosis or neutropenia were not detected. Abdominal ultrasonography (USG) was normal at that time. At the same day, the hemoglobin level was 8.9 mg/dl and erythrocyte suspension was transfused. The baby did not have bleeding tendency. Cranial USG at that time was grade 1 intraventricular hemorrhage, same as before. There were no laboratory findings of disseminated intravascular coagulation. The acute phase reactants responded to the therapy, clinical deterioration disappeared. Blood cultures were negative. On the 11th day of the therapy CRP and IL-6 levels reelevated. The abdominal sensitivity and tenderness appeared. Abdominal X ray showed only dilated colon segments. Abdominal USG was performed at the same day, 28 th day of life, and showed a probable abscess of 37 x 23 mm, near lateral inferior side of the left kidney, at the retroperitoneal region and antimicrobial therapy was changed to imipenem and clindamycin. The abdominal USG on 41th day of life showed a decrease in abscess size (20 x 14 mm). Abdominal computerized tomography (CT) on 42th day of life demonstrated a hypodense nodular lesion of 19 x 13 x 9 mm, at posterior of left kidney (Figure1). The abdominal USG on 4th week of treatment revealed complete disappearance of the abscess formation and the antimicrobial therapy was stopped. She was discharged on 62th day of her life and has been followed-up. She is 4 months old now and she is normal for physical and neurodevelopmental examination.

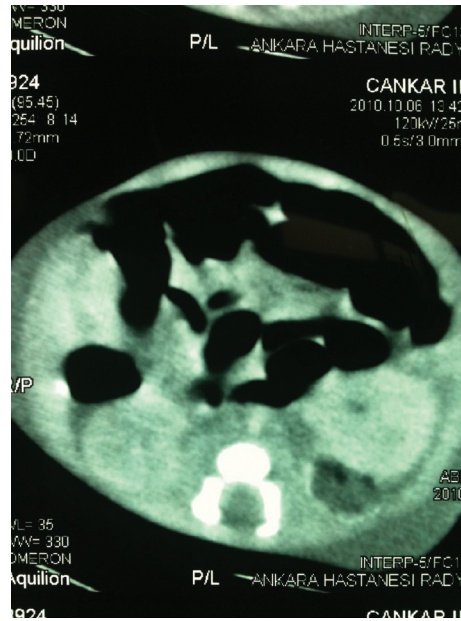


Figure 1. Abdominal computerized tomography (CT) demonstrating a hypodense nodular lesion of 19x13x9 mm, at posterior of left kidney.

Discussion

Retroperitoneal abscess is reported in only few case reports and case series in the childhood period^{2, 3}. They can be either primary or secondary to extension of a disease process from adjacent structures. Nunez R et al reported 11 cases of retroperitoneal iliac abscesses under seven years old age and determined the causes as sepsis, lumbar trauma, perforation of the iliac vein, pararenal abscesses, complication of debridement of iliac adenitis and appendicular mass and gram positive microorganisms such as *Staphylococcus* and *Streptococcus*⁴. Feo et al found a correlation with omphalitis in their two cases and they thought that this could be an etiopathological factor⁵. The bacteria responsible for the abscess could originate in the umbilical artery, which joins the iliac artery at a level close to the site of the abscess. Manjon et al reported retroperitoneal abscess in patients between 23-91 years old and gram negative bacilli are the most frequent microorganisms detected⁶. The etiologies and clinical manifestations may be different from those in young infants or children. Our patient had a history of umbilical vein catheterization and partial exchange transfusion via umbilical vein for polycythemia but we had no positive cultures of umbilical vein catheter. Additionally, the clinical deterioration at postnatal 17th day, gastric residue, vomiting, abdominal tenderness and elevated CRP and IL-6 levels revealed us suspected necrotizing enterocolitis (NEC) which may be a cause of retroperitoneal abscess. The acute phase reactants responded to the therapy, clinical deterioration disappeared. We thought that this clinical deterioration was due to suspected NEC or sepsis, not due to retroperitoneal abscess at that time. Retroperito-

neal abscess was first discovered at 28th day of life, which may be a progression of previous suspected NEC or sepsis. Large retroperitoneal abscess represents a potentially life-threatening complication of organ perforation like appendicitis, diverticulitis, inflammatory diseases of pancreas and kidneys. Perforation into the thoracic cavity was reported in an immunocompromised host⁷. As there are no anatomical barriers that limit its penetration, it may spread easily. These are very rare clinical conditions in the newborn period. Bacterial cultures generally may reveal no growth. Hence, antibiotic combinations for the probable infections may be commenced as soon as possible. Sedaghatian et al presented a case who had a large abdominal mass and this was the first retroperitoneal abscess reported in a neonate¹. Afterwards another case was reported after percutaneous central vascular line placement in a premature infant and diagnosed on the basis of USG³.

Antibiotic therapy and surgical drainage are the standard treatment methods for retroperitoneal abscesses. Care should be taken if the peritoneal cavity is opened in order to avoid purulent contamination of the peritoneal cavity. In our case, we used antimicrobial therapy initially and she responded to the therapy.

In conclusion, retroperitoneal abscesses in young infants are usually idiopathic and early diagnosis and treatment is very important. Here we report a case of an ELBW premature infant, who had demonstrated a retroperitoneal abscess and successfully treated with antibiotic therapy. We would like to draw your attention to the importance of early diagnosis and treatment of retroperitoneal abscess.

References

1. Sedaghatian MR, Barkhordar J, Gerami S. Retroperitoneal abscess presenting as an abdominal mass in neonate. *J Pediatr Surg* 1978;13:544-5.
2. Edelstein H, McCabe RE. Perinephric abscesses. Modern diagnosis and treatment in 47 cases. *Medicine (Baltimore)* 1988;67:118-31.
3. Lim-Dunham JE, Duncan CN, Yousefzadeh DK, Ben-Ami T. Retroperitoneal abscess and mycotic aortic aneurysm: unusual septic complications of central vascular line placement in premature infants. *J Ultrasound Med* 2001 Jul;20(7):791-4.
4. Nunez R, Herrera M, Canals-Riazuelo J, Boix-Ochoa J. Pediatric retroperitoneal iliac abscesses. *An Esp Pediatr* 1981;15:264-77.
5. Feo CF, Dessanti A, Franco B, Ganau A, Iannuccelli M. Retroperitoneal abscess and omphalitis in young infants. *Acta Paediatr* 2003;92:122-5.
6. Capitan Manjon C, Tejido Sanchez A, Piedra Lara JD, et al. Retroperitoneal abscesses-analysis of a series of 66 cases. *Scand J Urol Nephrol* 2003;37(2):139-44.

Corresponding author: Gamze DEMİREL,
Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, Samsun Kadın Doğum
ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Samsun, Türkiye
Phone:+90 532 454 01 56
E-mail:kgamze@hotmail.com

Bel ve Bacak Ağrısının Nadir Sebebi; İzole İntradural Lipom

Rare Cause of Back Pain And Leg Pain; Isolated Intradural Lipoma

Alper DİLLİ¹, Ümit Yaşar AYZAZ², Cemile Ayşe GÖRMELİ¹, Hacer FIRAT¹, Pınar ÇELTİKÇİ¹, Baki HEKİMOĞLU¹

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

² Mersin Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi Radyoloji Bölümü, Mersin - TÜRKİYE

Geliş Tarihi:24.04.2013

Kabul Tarihi:20.02.2014

Özet

İntradural lipomlar konjenital benign tümörlerdir. Sıklıkla spinal disrafizm ile birlikte görülür. İzole intradural lipom ise nadirdir. Bu olguda, bel ve bacaklarda ağrı yakınması ile başvuran 18 yaşındaki erkek hastada yapılan manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de alt torakal seviyede spinal kord posteriorunda 37x16 mm boyutlarında intradural lipom ile uyumlu kitle saptanmıştır. Bu olgu sunumunda hastaya ait MRG bulguları literatür ile karşılaştırılarak tedavi seçenekleri tartışıldı.

Anahtar Kelimeler: İzole intradural lipoma, benign tümör, MRG

Abstract

Intradural lipomas are congenital benign tumors. They are frequently seen with spinal dysraphism. On the other hand, isolated intradural lipoma is rare. In our case, a mass compliant with 37x16 mm intradural lipoma in spinal cord posterior at sub thoracal level determined in magnetic resonance imaging (MRI) administered in a 18 year-old male patient who applied with pain complaints in back and legs. In this case presentation, MRI findings of the patient was compared with literature and treatment options are discussed.

Keywords: Isolated intradural lipoma, benign tumor, MRI

Giriş

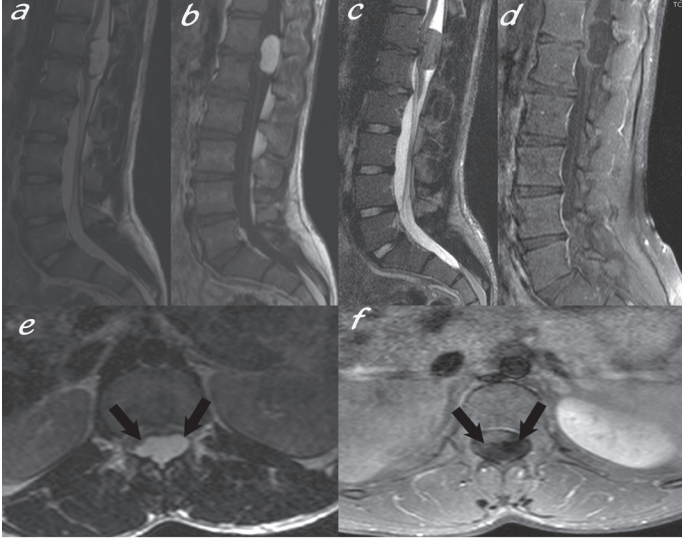
Spinal lipomlar konjenital benign tümörlerdir. Yerleşim olarak %60'ı intradural ve %40'ı ise ekstraduraldır (1). İntradural lipomlar spinal tümörlerin yaklaşık %1'ini oluşturur ve genelde spinal disrafizm ile birlikte görülür (2). Spinal disrafizmin eşlik etmediği izole intradural lipom nadirdir. Lezyonun saptanmasında ve tanısında manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları önemlidir. Biz bu olgu sunumunda adolesan yaştaki spinal disrafizm ve intramedüller tutulumu olmayan izole intradural lipoma ait MRG bulgularını ve tedavi seçeneklerini sunmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

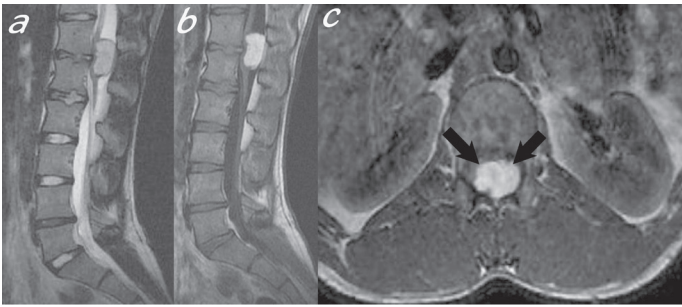
On sekiz yaşında erkek hasta bel ve bacaklarında eğilince daha çok artan ağrı şikâyeti ile hastanemize başvurdu. Hastanın bir yıldır devam eden ve analjeziklere hafif yanıt

veren ağrısı vardı. Klinik fizik muayenesinde her iki bacakta ağrıya eşlik eden kas güçsüzlüğü ve hipoestezi bulguları vardı. Bu şikâyetlerle MRG tetkiki için kliniğimize gönderildi: MRG'de T11 vertebra korpusu orta seviyesi ile L1 vertebra korpusu orta kesimi seviyesi aralığında spinal kord posteriorunda, spinal kordu posteriorundan anteriora doğru basılayan ve kordu anteriora doğru iten buna bağlı anterior subaraknoid mesafeyi daraltan intradural yerleşimli 37x16 mm boyutlarında T1A ve T2A görüntülerde hiperintens, yağ baskılı kontrastlı sekansta baskılanan ve kontrastlanmayan ve STIR yağ baskılı sekansta baskılanan (resim 1a, b, c, d, e, f), yağ natürlü kitle lezyonu izlenmekteydi. Lezyonun spinal kordu posterior ve sol lateralden sardığı ve kordda posteriorundan bası ve buna bağlı anteriora itilme oluşturduğu dikkati çekmekteydi. Dural kese kalınlığı posteriorunda artmış olarak izlenmekteydi. Eşlik eden spinal ve santral sinir sisteminin diğer kesimlerde spinal

disrafizm bulgusu saptanmadı. Bir yıl sonraki kontrol MRG' de T1A ve T2A görüntülerde hiperintens (resim 2a, b, c) boyut ve sinyal özelliklerinde anlamlı farklılık olmaması nedeniyle klinik ve MRG takibi yapılması planlandı.



Resim 1: Spinal MRG T11 vertebra korpusu orta seviyesi ile L1 vertebra korpusu orta kesimi seviyesi aralığında spinal kord posteriorunda, spinal kordu posteriordan anteriora doğru basılayan ve kordu anteriora doğru iten buna bağlı anterior subaraknoid mesafeyi daraltan intradural yerleşimli 37x16 mm boyutlarında sagittal (a) T2A ve (b) T1A görüntülerde hiperintens, (c) STIR ve aksiyel (d) yağ baskılı kontrastlı T1A görüntülerde hipointens ve (e) aksiyel T1A görüntüde hiperintens ve (f) yağ baskılı kontrastlı T1A sekansta baskılanan ve kontrastlanmayan yağ natürlü intradural kitle lezyonu izlenmektedir.



Resim 2: Bir yıl sonraki spinal MRG'de sagittal (a) T2A ve (b) T1A ve aksiyel (c) T1A görüntülerde hiperintens kitlenin boyut ve sinyal özelliklerinde anlamlı farklılık saptanmadı.

Tartışma

Embriyolojik primer nöralasyon evresindeki (3-4 hafta), malformasyona bağlı olarak konjenital olduğu düşünülen intradural lipom nadir olup (2, 3) spinal lipomların ise yaklaşık % 4'ü oluşturan benign tümörlerdir. Spinal lipomla-

rın spinal disrafizm ile birlikteliği sıktır. Spinal disrafizmin eşlik etmediği izole intradural lipomlar nadir olup spinal tümörlerin ise çok az bir kısmını (<%1) oluşturur (3). Erkeklerde kadınlara göre biraz daha fazla sıklıkta izlenir (4).

Yerleşim yerleri en sık servikal veya üst torakal bölgelerde ve spinal kordun posterior kesimindedir. Posterior yerleşimi daha sık olduğundan ilk bulgular spinal kordun posterior kolonuna bası nedeniyle ortaya çıkar. En önemlisi yürüme güçlüğüdür. Şikâyetler genellikle uzun süreli ve progresif özelliktedir (4, 5). Bizim olgumuzda spinal disrafizm ve intramedüller tutulumu olmayan izole intradural lipom bel ve bacadaki yürüme güçlüğü ve ağrının nadir sebebidir. Bir yıl sonraki kontrol MRG ve yürüme ilgili şikâyetlerde belirgin değişiklik saptanmamıştır.

Intradural lipomların radyolojik tanısında direkt radyografi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve MRG kullanılır (6, 7). Direkt radyografi spinal kanalda lokal genişleme varsa gösterilebilir. Bilgisayarlı tomografi de yağ içeren kitleler hipodens ve HU (-15 ile -100) negatif değerlerde olup yağ içeren kitleler için spesifiktir. Fakat BT'de iyonizan radyasyon sebebi ile öncelikle tercih edilen bir yöntem değildir. MRG yüksek yumuşak doku çözünürlüğü, iyonizan radyasyon olmaması ve her üç planda görüntüleme yapabilmesi nedeniyle günümüzde daha yaygın tercih edilen bir yöntemdir. Yağın kısa T1 relaksasyon ve uzun T2 relaksasyon zamanı nedeniyle bu sekanslarda parlak olması ve yağ baskılı sekanslarda yağ içeriğinin baskılanması nedeniyle yağın görüntülenmesi ve tanısı için MRG mükemmel bir yöntemdir (8). Ayrıca lezyonun tanısı için kontrast madde kullanımına gerek kalmayabilir. Kontrast madde gerektiren tetkiklerde lezyonda kontrast tutulumu genelde izlenmez.

Intradural lipomlarının tedavi seçeneği cerrahidir. Lezyonlar genellikle korda uzanım gösterdiğinden cerrahisinde sinir dokusu zedelenmesi riski açısından total rezeksiyon yapılamaz. Subtotal kitle eksizyonu veya laminektomi ile cerrahi dekompresyon tedavi yöntemi seçenekleridir (9). Bizim olgumuzda bir yıl sonraki kontrol MRG de boyutlarında farklılık olmaması nedeniyle klinik olarak MRG takibi ve gereklilik halinde ise cerrahi planlanması düşünüldü.

Sonuç olarak MRG yalnızca lezyonların yağ içeriğini göstermekle kalmaz aynı zamanda komşu yapılarla ilişkisini net olarak göstererek erken tanı, takibi ve tedavisinde cerraha yardımcı olur.

Kaynaklar

1. Erdogan B, Bavbek M, Altınors N, Aydın MV, Sen O, Agildere M, Caner H: Cervical intramedullary lipoma not associated with spinal dysraphism: Case report. *Turkish Neurosurgery* 12:46-9, 2002
2. Wilson JT, Shapiro RH, Wald SL. Multiple intradural spinal lipomata with intracranial extension. *Pediatr Neurosurg* 1996; 24:5-7.
3. Dahnert W. *Radiology review manual*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2007; 215-6.
4. Giuffre R. Intradural spinal lipomas: Review of the literature (99 cases) and report of additional case. *Acta Neurochir (Wien)* 1966;14:69-95.
5. Fujiwara F, Tamaki N, Nagashima T, Nakamura M. Intradural spinal lipomas not associated with spinal dysraphism: A report of four cases. *Neurosurgery* 1995; 37:1212-5
6. Kodama T, Numaguchi Y, Foued EG, Sadoto N: Magnetic resonance imaging of a high cervical intradural lipoma. *Comput Med Imaging Graph* 1991;15:93-5.
7. Fan CJ, Veerapen RJ and Tan CT: Case report: subdural spinal lipoma with posterior fossa extension. *Clin Radiol* 1989;40:91-4,
8. Tein RD. Fat suppression MR imaging in neuroradiology: Techniques and clinical application. *AJR* 1992; 158:369-79.
9. Klekamp J, Fusco M, Samii M. Thoracic intradural extramedullary lipomas. Report of three cases and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)* 2001; 143:767-74.

Sorumlu Yazar: Dr. Hacer FIRAT

Dışkapı Yıldırım Beyazıt E.A.H. Radyoloji Kliniği,

Ankara - TÜRKİYE

Tel: 0 (312) 596 20 00

E-mail: hacerkavuk@hotmail.com

Kombine Antibiyotik Tedavisi İle Düzelen Çok İlaça Dirençli *Acinetobacter Baumannii* Mediastiniti Olgusu

A Case of Mediastinitis Due To Multidrug Resistant Acinetobacter Baumannii Recovered With Combined Antibiotic Therapy

Nilgün ALTIN¹, Salih CESUR², Mehmet S. BAYRAKTAROĞLU³, Gökür YAPAR TOROS⁴, İRFAN ŞENCAN¹, S. Fehmi KATIRCIOĞLU

¹ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara -TÜRKİYE

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

³ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp-Damar Cerrahisi Kliniği, Ankara -TÜRKİYE

⁴ Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji E.A.H., Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara -TÜRKİYE

Geliş Tarihi:12.12.2013 Kabul Tarihi:20.02.2014

Özet

Acinetobacter baumannii (*A. baumannii*) çoklu ilaç direnci göstermesi nedeniyle tedavisinde sorunlar yaşanan ve mortalite oranı yüksek hastane enfeksiyonlarına neden olabilen gram negatif nonfermentatif kokobasildir. Son yıllarda *A.baumannii* suşlarında karbapenemler dahil birçok antibiyotik grubuna karşı direnç görülmesi tedavide önemli sorunlara yol açmaktadır. Çoklu ilaca dirençli *A. baumannii*'nin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde çeşitli antibiyotik kombinasyonları önerilmektedir. Postoperatif mediastinit nadir görülen bir komplikasyon olup mortalite oranı yüksektir. Çok ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii*'nin neden olduğu mediastinitin tedavisinde rifampisin ve kolistin kombinasyonu uygun bir tedavi seçeneğidir.

Bu yazıda koroner arter bypass ameliyatı sonrası *Acinetobacter baumannii* mediastiniti gelişen, kolistin ve rifampisin kombinasyonu ile tedavi başarısı sağlanan bir olgu sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Mediastinit, *Acinetobacter baumannii*, çoklu ilaç direnci, kombinasyon tedavisi, kolistin, rifampisin.

Abstract

(A. baumannii) is a non fermentative gram negative coccobacillus that may cause hospital infections with difficulties in treatment high mortality rates due to its ability to have multiple drug resistance. During recent years, resistance to a lot of antimicrobials including carbapenems in *A.baumannii* strains results in problems in treatment. Antibiotic combinations are suggested in the treatment of infections caused by multi-drug resistant *A. baumannii* strains. Post-operative mediastinitis is a rare condition with a high mortality rate. The combination of rifampicin and colistin is an appropriate treatment choice in case of mediastinitis caused by multi-drug resistant *A. baumannii*. In this case report, we describe a patient who experienced mediastinitis due to *A. baumannii* infection after coronary artery bypass surgery that was successfully treated with rifampicin and colistin combination.

Keywords: Mediastinitis, *Acinetobacter baumannii*, multi drug resistance, combination treatment, colistin, rifampin

Giriş

Mediastinit hayatı tehdit eden bir klinik acil durum olup, erken ve uygun şekilde tedavi edilmezse son derece yüksek mortalite oranına sahiptir (1,2). Sıklıkla kalp cerrahisi sonrasında görülen enfeksiyöz bir komplikasyon olup, mediastinit sıklıkla koroner by pass ameliyatları ve kardiyak cerrahi (kalp nakli vb.) sonrasında görülen bir komplikasyondur. Olguların yaklaşık olarak %1-2'sinde görülür (3). Bilateral internal mamary arter kullanımı, diabetes, obezite, acil cerrahi, kardiyopulmoner resüsitasyon, postoperatif şok, uzamış operasyon, ameliyathanede kalış süresi, sternal yara açılması, başlangıç ameliyatı takiben ameliyat bölgesinin yeniden açılması, cerrahi teknik, ösofagus perforasyonu ve *S.aureus* burun taşıyıcılığı mediastinit gelişiminde etkili olan en önemli risk faktörleridir (2-10). Mediastinite %28 oranında *Staphylococcus epidermidis*, %25 oranında *Staphylococcus aureus*, %25 oranında gram negatif bakteriler, %10 oranında enterokok türleri, %10 oranında birden fazla etken ve %1 oranında ise *Candida* türleri neden olmaktadır. Koroner by pass ameliyatı sonrasında gelişebilen mediastinit olguların büyük kısmından gram pozitif koklar sorumludur. *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus epidermidis* olguların yaklaşık %70-80'inden sorumludur. Gram pozitif ve gram negatif bakterilere bağlı mikst enfeksiyonlar olguların %40'ını oluşturur. İzole gram negatif bakterilere bağlı mediastinit olguları oldukça nadirdir (6,10).

Çok ilaca dirençli (üç veya daha fazla antibiyotik grubuna direnç olması) *Acinetobacter baumannii* suşlarının neden olduğu enfeksiyonlarının tedavisi güçtür ve sıklıkla kombinasyon antibiyotik tedavisi uygulanır (11,12).

Çok ilaca dirençli *A.baumannii* enfeksiyonlarının kombine antibiyotik tedavisinde kolistin ile sulbaktam, kolistin ile rifampisin, polimiksin B ile imipenem, rifampisin ve azitromisin, kolistin ile doksisisiklin gibi kombinasyonlar kullanılabilir (11-16).

Bu yazıda koroner by pass ameliyatı sonrasında çok ilaca dirençli *A.baumannii* mediastinitisi gelişen bir olguda kolistin ve rifampisin kombinasyonu ile başarı ile tedavi edilen bir olgu sunularak literatür irdelenmiştir.

Olgu

Altmış dört yaşında, diyabeti ve obezitesi olan erkek hastaya, kalp damar cerrahisi kliniği tarafından median sternotomi sonrası internal mamary arter kullanılarak miyokardiyal revaskularizasyon uygulandı. Postoperatif 14 gün sonra yüksek ateş, sternal ağrı ve sternal skar bölgesinden pürülan akıntı, bilgisayarlı tomografi incelemesinde sternumda nekroz tespit edilmesi nedeni ile sternum reviz-

yonu uygulanan hastaya, ampirik olarak vankomisin ve piperasilin-tazobaktam tedavisi başlandı. Yara kültüründe nonfermentatif, aerob, hareketsiz, oksidaz negatif gram negatif kokobasil üredi. Konvansiyonel yöntemler ve VI-TEK -2 otomatize kültür sistemiyle (Biomerieux, Fransa) üreyen etken *Acinetobacter baumannii* olarak tiplendirildi. Antibiyotik duyarlılık testinde kolistin (zon çapı:14 mm), tigesiklin (zon çapı:10mm) duyarlı olarak saptandı. Karbepenemler dahil tüm diğer antibiyotiklere dirençliydi. Olgu çok ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii*'nin etken olduğu postoperatif mediastinit olarak kabul edildi. Antibiyotik tedavisi kolistin (3x 80 mg/gün) intravenöz yolla ve rifampisin (600mgr/gün) oral yolla 6 hafta süreyle uygulandı. Beraberinde cerrahi debridman ve yara bakımı yapıldı, tedavi başladıktan kısa süre sonra yara yerindeki akıntı azaldı, hastanın ateşi normal sınırlara düştü, C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı değerleri geriledi. Yaranın Gram boyamasında mikroorganizma görülmedi, kültürde üreme olmadı. Takipleri esnasında yara iyileşmesi saptandı.

Tartışma

Acinetobacter baumannii başlıca yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda olmak üzere önemli bir nozokomiyal enfeksiyon etkenidir. *Acinetobacter baumannii* değişik mekanizmalarla çok ilaca direnç yanı sıra panrezistan (kolistine direnç) özellik de gösterebilir. *A. baumannii* önemli oranda mortaliteye neden olan Gram negatif bakterilerin başında gelir. Bu etkene bağlı pnömoni ve bakteriyemilerde mortalite oranı oldukça yüksektir. Bu sebeple dirençli suşların tedavisinde kolistin, tigesiklin, sulbaktam, rifampisin gibi farklı tedavi seçenekleri kullanılabilir.

Çok ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii*'nin etken olduğu enfeksiyonlarda günümüzde kombinasyon tedavileri önem kazanmaktadır (11-17).

Rifampisinin çok ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii* suşlarına etkili olduğu ve bu nedenle kombinasyon tedavisinde polimiksin B, ampicilin-sulbaktam ve kolistinle birlikte kullanılabileceği bildirilmiştir (11,14,16).

Motaouakkil ve ark.(16) yaptıkları gözlemsel çalışmada intravenöz kolistin ile birlikte rifampisin kombinasyonunun çok ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii*'ye bağlı nozokomiyal enfeksiyonu olan hastalardaki klinik etkinliği araştırılmıştır. Bu çalışmada 16 nozokomiyal pnömonili hasta inhaler kolistin ve intravenöz rifampisin kombinasyonu ile, 3'ünde ventilatörle ilişkili pnömoni olan 9 bakteriyemili hasta intravenöz kolistin ve intravenöz rifampisinle, ve bir menenjitli hasta intratekal kolistin ve intravenöz rifampisin kombinasyonu ile olmak üzere toplam 26 çok ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii* enfeksiyonu olan

hasta değerlendirilmiştir. Çalışmada tüm hastalarda klinik yanıtın iyi olduğu, sadece üç hastada orta derecede hepatik sitoliz geliştiği bildirilmiştir.

Mediastinit kardiyak cerrahi sonrası ciddi bir komplikasyon olup, mortalite oranı yüksektir. Bu nedenle mediastinit olgularında uygun cerrahi ve antimikrobiyal tedavinin erken evrede uygulanması büyük önem taşımaktadır. Mediastinite en sık neden olan etken *Staphylococcus aureus*'tur (19-20).

Postoperatif mediastinit nadir görülen bir komplikasyon olup mortalite oranı yüksektir. Mediastinit median sternotomi uygulanan hastalarda %1 oranında gelişebilen cerrahi alan enfeksiyonudur (20,22).

Sternal yara enfeksiyonu kardiyak cerrahinin nadir görülen ancak hayatı tehdit eden bir potansiyel komplikasyondur. Salahi ve ark.(20) İran'da yaptıkları bir çalışmada 9201 koroner arter bypass ameliyatı uygulanan hastayı değerlendirilmiştir. Olguların toplam 44'ünde (%0.47) sternal yara enfeksiyonu, 21'inde (%0.22) ise derin sternal yara enfeksiyonu bildirilmiştir. Perioperatif mortalite oranı total sternal yara enfeksiyonu gelişenlerde %9.1, derin sternal yara enfeksiyonu gelişenlerde ise %14, sternal yara enfeksiyonu olmayanlarda ise %1.1 olarak bildirilmiştir. Kadın cinsiyet, perioperatif hipertansiyon, diyabet, obezite, uzamış intübasyon zamanı, kanama için reexplorasyon uygulanması risk faktörleri olarak belirlenmiştir.

Acinetobacter baumannii'ye bağlı olarak gelişen mediastinit literatürde nadir olarak bildirilmiştir (21,22).

Çok ilaca dirençli ve panrezistan *Acinetobacter baumannii*'nin mediastinitin tedavisinde cerrahi debritlemeyle birlikte rifampisin ve kolistin kombinasyonu ve tek başına tigesiklin ve tek başına ampicilin-sulbaktam tedavisi ile başarılı sonuçların elde edildiğini bildiren az sayıda olgu sunumları mevcuttur. Sunduğumuz olgu İngilizce literatür tarandığı kadarıyla kolistin ve rifampisin kombinasyonu ve cerrahi debritlemeyle başarıyla tedavi edilen ilk olgu bildirimidir. Tekçe ve ark.(21) kardiyopulmoner bypass ameliyatı sonrasında panrezistan *A.baumannii*'ye bağlı olarak mediastinit gelişen bir olguda cerrahi debritleme ve üç haftalık tedavi sonrasında olgunun düzeldiğini, panrezistan *A.baumannii* mediastinitinin tedavisinde tigesiklinin uygun bir tedavi seçeneği olabileceğini bildirmişlerdir.

Lachanas ve ark. (22) kardiyopulmoner by pass ameliyatı sonrası komorbid durumu olan bir hastada *A.baumannii*'ye bağlı mediastinit bildirmişlerdir. Olgu cerrahi debritleme, rekonstrüksiyon ve ampicilin-sulbaktam tedavisiyle başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir.

Literatürde *Acinetobacter baumannii* mediastinitisi dışında

gram negatif bakterilere bağlı nadir mediastinit olguları da bildirilmiştir.

Evegelopoulou ve ark.(23) çok ilaca dirençli *Klebsiella pneumoniae* mediastinitisi gelişen bir olguda cerrahi debritleme ve tigesiklin tedavisi ile başarılı sonuç aldıklarını bildirmişlerdir.

Sonuç olarak, sunduğumuz olguda da olduğu gibi, çok ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii*'nin mediastinitin tedavisinde rifampisin ve kolistin kombinasyonu uygun bir tedavi seçeneği olduğu görüşündeyiz.

Kaynaklar

1. MacIver RH, Stewart R, Frederiksen JW, Fullerton DA, Horvath KA. Topical application of bacitracin ointment is associated with decreased risk of mediastinitis after median sternotomy. Heart Surg Forum. 2006;9:E750-3.
2. Athanassiadi KA. Infections of the mediastinum. Thorac Surg Clin. 2009;19:37-45,
3. Jayakrishnan AG, Allan A, Forsyth AT, Desai JB. Sternal wound infections and internal mammary artery grafts. J Thorac Cardiovasc Surg. 1993;106:181-2.
4. Baldwin RT, Radovancevic B, Sweeney MS, et al. Bacterial mediastinitis after heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 1992;11(3 Pt 1):545-9.
5. Ioannis K. Toumpoulisa, Nikolaos Theakosb and Joel Dunningc. Does bilateral internal thoracic artery harvest increase the risk of mediastinitis?. Interact CardioVasc Thorac Surg. 2007;6 :787-791.
6. Farinas MC, Gald Peralta F, Bernal JM, et al. Suppurative mediastinitis after open-heart surgery: a case-control study covering a seven-year period in Santander, Spain. Clin Infect Dis. 1995;20:272-9.
7. Milano CA, Kesler K, Archibald N, et al. Mediastinitis after coronary artery bypass graft surgery. Risk factors and long-term survival. Circulation. 1995;92:2245-51.
8. Ang LB, Veloria EN, Evanina EY, Smaldone A. Mediastinitis and blood transfusion in cardiac surgery: A systematic review. Heart Lung. 2012; 41:255-63.
9. Shaffer HA, Valenzuela G, Mittal RK. Esophageal perforation. A reassessment of the criteria for choosing medical or surgical therapy. Arch Intern Med. 1992;152:757-61.
10. Konvalinka A, Errett L, Fong IW. Impact of treating *Staphylococcus aureus* nasal carriers on wound infections in cardiac surgery. J Hosp Infect. 2006; 64:162-8.
11. Pachón-Ibáñez ME, Docobo-Pérez F, López-Rojas R, Domínguez-Herrera J, Jiménez-Mejias ME, García-Curiel A, et al. Efficacy of rifampin and its combinations with imipenem, sulbactam, and colistin in experimental models of infection caused by imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother. 2010 ;54 :1165-72.

12. Dizbay M, Tozlu DK, Cirak MY, Isik Y, Ozdemir K, Arman D. In vitro synergistic activity of tigecycline and colistin against XDR-*Acinetobacter baumannii*. J Antibiot (Tokyo). 2010; 63:51-3.
13. Timurkaynak F, Can F, Azap OK, Demirbilek M, Arslan H, Karaman SO. In vitro activities of non-traditional antimicrobials alone or in combination against multidrug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolated from intensive care units. Int J Antimicrob Agents. 2006 ;27: 224-8.
14. Wareham DW, Bean DC. In-vitro activity of polymyxin B in combination with imipenem, rifampicin and azithromycin versus multidrug resistant strains of *Acinetobacter baumannii* producing OXA-23 carbapenemases. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2006; 21; 5:10.
15. Song JY, Cheong HJ, Lee J, Sung AK, Kim WJ. Efficacy of monotherapy and combined antibiotic therapy for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia in an immunosuppressed mouse model. Int J Antimicrob Agents. 2009; 33:33-9.
16. Motaouakkil S, Charra B, Hachimi A, Nejmi H, Benslama A, Elmdaghri N, et al. Colistin and rifampicin in the treatment of nosocomial infections from multiresistant *Acinetobacter baumannii*. J Infect. 2006 ;53 :274-8.
17. Vila J, Pachón J. Therapeutic options for *Acinetobacter baumannii* infections. Expert Opin Pharmacother. 2008; 9:587-99.
18. Ennker IC, Bär AK, Florath I, Ennker J, Vogt PM. In search of a standardized treatment for poststernotomy mediastinitis. Thorac Cardiovasc Surg. 2011;59:15-20.
19. Kujath P, Kujath C. Complicated skin, skin structure and soft tissue infections - are we threatened by multi-resistant pathogens? Eur J Med Res. 2010 30;15 :544-53.
20. Salehi Omran A, Karimi A, Ahmadi SH, Davoodi S, Marzban M, Movahedi N, Abbasi K, Boroumand MA, Davoodi S, Moshaghi N. Superficial and deep sternal wound infection after more than 9000 coronary artery bypass graft (CABG): incidence, risk factors and mortality. BMC Infect Dis. 2007; 23;7:112.
21. Tekçe AY, Erbay A, Çabadak H, Yağcı S, Karabiber N, Şen S. Pan-resistant *Acinetobacter baumannii* mediastinitis treated successfully with tigecycline: a case report. Surg Infect (Larchmt). 2011 ;12:141-3.
22. Lachanas E, Tomos P, Sfyras N, Miyakis S, Kostakis A. *Acinetobacter baumannii* mediastinitis after cardiopulmonary bypass: case report and literature review. Surg Infect (Larchmt). 2008; 9 :201-4.
23. Evagelopoulou P, Myrianthefs P, Markogiannakis A, Baltopoulos G, Tsakris A. Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* mediastinitis safely and effectively treated with prolonged administration of tigecycline. Clin Infect Dis. 2008; 15;46:1932-3.

Sorumlu Yazar: Uz. Dr. Nilgün ALTIN

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara -TÜRKİYE

Gsm: 0 533 819 69 39

BAŞARI GETİREN TEDAVİ¹



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

MABTHERA® 100 – 500 mg flakon KISA ÜRÜN BİLGİSİ

Formülü: Bir flakon 10 ml de 100 mg, 50 ml de 500 mg rituksimab içerir. Endikasyonlar: Hodgkin-dışı Lenfoma: MabThera® nükesden veya kemorezistan CD20 pozitif foliküler lenfoma, difüz büyük B hücreli lenfoma, mantle hücreli lenfoma tanımlı hastaların tedavisinde; Daha önce tedavi edilmiş evre III-IV foliküler lenfomalı hastalarda kemoterapi ile kombinasyon halinde; İndüksiyon tedavisine yanıt veren foliküler lenfomalı hastalarda idame tedavisi olarak (en fazla 2 yıl süreyle ve en fazla 8 siklus olarak); CD20 pozitif, difüz büyük B hücreli lenfomada CHOP kemoterapi şemasına ek olarak kullanımı endikedir. Kronik Lenositik Lösemi (KLL) Birinci basamak: MabThera® tedavi endikasyonu olan, performans durumu iyi olan (ECOG 0-1), 17 p delensiyonu bulunmayan KLL hastalarının birinci basamak tedavisinde İtudarabın ve siklofosamid ile kombine olarak kullanılır. Relaps/Refrakter (Nükesden/Dirençli): Relaps/refrakter, tedavi endikasyonu olan, daha önce İtudarabın ve aklilyeçici ajanlarla tedavi sonrası progresyon gelişmiş; 65 yaş ve altı, ECOG performansı statüsü 0-1 olan, 17p delensiyonu bulunmayan, kronik lenositik lösemi hastalarında, İtudarabın ve siklofosamid ile kombine olarak 4 kür rituksimab kullanılması uygundur. İlk kürde 375 mg/m², diğer kürlerde 500 mg/m² kullanılabilir; 4 kür sonunda en az kısmi yanıt alınması halinde, 2 kür daha verilecek tedavi 8 küre tamamlanabilir. Kontrendikasyonlar: MabThera®'nın Hodgkin-dışı lenfoma ve kronik lenositik lösemi kullanımda kontrendike olduğu durumlar: Ekin maddeye veya ürünü içindeki herhangi bir maddeye veya mürin proteinlerine aşırı duyarlılık olması durumu. Aktif, ciddi enfeksiyonlar: İmmün sistemi ciddi şekilde baskılanmış hastalar. Uyanlar/Önemler: KLL mantle hücreli lenfoma hastaları gibi ağır tümör yükü altındaki ya da yüksek sayıda (>25 x 10⁹/L) sirküle eden malign hücreye sahip hastalarda infüzyonla ilişkili şiddetli reaksiyon gelişme riski daha yüksek olabilir. Hızlı tümör lizis sendromu (TLS) gelişime riski altındaki hastalarda TLS profilaksisi gündeme gelmelidir. Pulmoner yetmezlik öyküsü veya pulmoner tümör infiltrasyonu olan hastalar dikkatle tedavi edilmelidir. Şiddetli mukokutanöz reaksiyonlarla karşılaşılan hastalarda, tedaviye son verilmeli ve hastalar gecikmeden tıbbi kontrolün geçirilmelidir. Hayati tehdit etmeyen infüzyon ile ilgili reaksiyon görülen çoğu hasta, MabThera® tedavisini tam olarak tamamlayabilmektedir. MabThera®'ya karşı aşırı duyarlılık reaksiyonlarında acil kullanımı için adrenalin, antihistaminikler ve kortikosteroidler kullanıma hazır bulundurulmalıdır. Rituksimab sitotoksik kemoterapi ile birlikte kullanıldığında, özgeçmişinde hepatit B enfeksiyonu öyküsü bulunan hastaların aktif hepatit B enfeksiyonu belirtilerine karşı dikkatle izlenmeleri gerekir. Relaps/refrakter KLL hastalarında yapılan bir çalışmada elde edilen kişisel verilere göre, MabThera® tedavisi primer hepatit B enfeksiyonlarının sonucunda da kötüleştirilebilmektedir. MabThera®'nın Hodgkin-dışı lenfomada kullanımı sırasında çok seyrek olarak PML vakaları bildirilmiştir. PML (Progressif Multifokal Lökensefalopati) riski nedeniyle tedaviye devam edecek hastaların yılda bir nöroloji konsültasyonu istenmesi gerekir. MabThera® infüzyonu sırasında hipotansiyon ortaya çıkabileceğinden, infüzyondan 12 saat önce antihipertansif ilaç verilmesine dikkat edilmelidir. MabThera® monoterapisi sırasında düzenli olarak kan hücrelerinin sayımına (trombosit sayısı dahil) dikkat edilmelidir. MabThera®, CHOP veya CVP kemoterapisi ile kombinasyon şeklinde verildiğinde, rutin tıbbi uygulamalar doğrultusunda tam kan sayımları yapılmalıdır. MabThera® infüzyonları, tüm resusitasyon olanaklarının bulunduğu merkezlerde ve deneyimli bir onkolog/hematologun gözetiminde uygulanmalıdır. Yan Etkiler: İlk rituksimab infüzyonu sırasında hastaların çoğunda başıaca ateş, titreme ve üşümeden oluşan infüzyonla ilişkili semptomlar meydana gelmiştir. Diğer semptomlar bulantı, iktiker, bitkinlik, baş ağrısı, kaşıntı, bronkospazm, dispne, anjiyödem, rinin, kusma, hipotansiyon, yüz ve boyunda kızamık ve hastalıkli bölgelerde ağrıdır. R-CVP ve R-CHOP ile kombinasyon uygulamalarında da bulgular ve semptomlar monoterapi sırasında gözlenenler ile uyumludur. Hematolojik anormallikler hastaların küçük bir kısmında ortaya çıkmakta ve bunlar genellikle hafif, geri dönüşlü olmaktadır. Diğer kemoterapilerle (örneğin, CHOP, MCP, CHVP-IFN) kombinasyonda MabThera® için güvenlik profili, MabThera® ve CVP ya da CHOP kombinasyonu için tanımlanan güvenlik profiline karşılaştırılabilir. 2 yıllık idame periyodu boyunca ciddi infüzyon ile ilgili reaksiyonlar, hastaların < %1'inde meydana gelmiştir ve rapor edilen enfeksiyonlar bakımından hiçbir kümülatif toksisite yoktur. İlaç Etkileşimleri: Şu anda MabThera® ile olası ilaç etkileşimleri konusunda sınırlı veri vardır. İnsan anti-mürin antikor (HAMA) veya insan anti-kimerik antikor (HACA) titrilerine sahip hastalar tanı veya tedavi amacıyla başka monoklonal antikorlarla tedavi edildiklerinde aletlik reaksiyonlar veya aşırı duyarlılık reaksiyonları gelişebilirler. Gebelik ve laktasyon: Gebelik kategorisi C. Rituksimab'ın gebelikte kullanılması ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Kullanım şekli ve dozu: Düşük-erel veya foliküler Hodgkin-dışı lenfoma: Başlangıç tedavisi: Erşkin hastalarda monoterapi olarak uygulanan MabThera® için önerilen doz, 4 hafta süreyle haftada bir kere i.v. infüzyon yoluyla verilen 375 mg/m² vücut yüzey alanıdır. Herhangi bir kemoterapi ile kombinasyon halinde önerilen MabThera® dozu, her siklusta 375 mg/m² vücut yüzey alanı olacak şekilde toplam: R-CVP ile birlikte 8 siklus (21 gün/siklus), R-MCP ile birlikte 8 siklus (28 gün/siklus), R-CHOP ile birlikte 8 siklus (21 gün/siklus), R-CHVP-interferon ile 6 siklus (21 gün/siklus). Eğer uygulanabilirse, MabThera®, kemoterapinin glukokortikoid bileşeninin i.v. yolla verilmesinden sonra her bir kemoterapi siklusunun ilk gününde uygulanmalıdır. Yeniden tedavi: Başlangıçta MabThera®'ya yanıt veren hastalar dört hafta süreyle haftada bir kere i.v. infüzyon yoluyla uygulanan 375 mg/m² vücut yüzey alanı dozunda MabThera® ile yeniden tedavi edilmişlerdir. İdame tedavisi: İndüksiyon tedavisine yanıt vermiş olan hastalar, hastalıkli ilerleyene kadar ya da maksimum iki yıl süresince, üç ayda bir 375 mg/m² vücut yüzey alanı dozunda verilen MabThera® ile (en çok 8 siklus olarak) idame tedavisi görebilir. Difüz büyük B hücreli Hodgkin-dışı lenfoma: MabThera®, CHOP kemoterapisi ile kombinasyon şeklinde kullanılmaktadır. Önerilen MabThera® dozu, her kemoterapi siklusunun 1. gününde, 8 siklus için, CHOP rejiminin glukokortikoid bileşeni i.v. yoldan uygulandıktan sonra vermek üzere, 375 mg/m² vücut yüzey alanıdır. MabThera®, uygulandıktan sonra verilmelidir. MabThera®, sadece ana ayrılmış damar yoluyla, tek başına intravenöz infüzyon uygulanır. Hazırlanmış infüzyon solüsyonları i.v. push veya bolus yoluyla uygulanmamalıdır. Her MabThera® infüzyonundan önce, bir analjezik/antipiretik (örn. parasetamol) ve bir antihistaminik ilaçtan (örn. difenhidramin) oluşan bir premedikasyon her zaman yapılmalıdır. İlk infüzyon: Önerilen ilk infüzyon hızı 50 mg/saatdir; sonra her 30 dakikada bir 50 mg/saatlik artışlarla hız maksimum 400 mg/saate çıkarılabilir. İyelen infüzyonlar: Sonraki MabThera® infüzyonlarına 100 mg/saat hızıyla başlanabilir ve daha sonra her 30 dakikada bir 100 mg/saatlik artışlarla oran maksimum 400 mg/saate çıkarılabilir. Yasal kategorisi: Reçete ile satılır. Daha geniş bilgi için firmamızın basınımız, Ruhhsat sahibi: Roche Müstahzarları San. A.Ş., Güneş Plaza, Eski Büyükdere Caddesi No: 13 34398 Maslak-İstanbul Tel: (212) 366 90 00, Üretim Yeri İsim ve Adresi: F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, İsviçre Ticari Şekli: 10 ml de 100 mg rituksimab (10 mg/ml) 2 flakon içinde ambalajda ve 50 ml de 500 mg rituksimab (10 mg/ml) 1 flakon içinde ambalajda. Ruhhsat tarihi ve no: 3.4.2002 – 112/17 –112/18. Güncel prospektüsün son yenilenme tarihi: 15.12.2011 MabThera® 500 mg tek flakon %8 KDV Dahil Perakende Fiyatı ve Onay Tarihi: 2.161.52 / 20.12.2010 - MabThera® 100 mg 2 adet flakon %8 KDV Dahil Perakende Fiyatı ve Onay Tarihi: 1082.92 TL / 29.03.2011.

Doktor kullanımı için hazırlanmıştır.

MAB11102/2012

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

www.roche.com.tr

Roche
Dialog
Bilgi Hattı
444
7624

MabThera®
Rituksimab
BAŞARI GETİREN TEDAVİ¹

ORTADOĞU TIP DERGİSİ / YAZIM KURALLARI

YAZARLARIN DİKKATİNE

Kapsam: Ortadoğu Tıp Dergisi, üç ayda bir sayı olacak şekilde yılda 4 kez (Mart, Haziran, Eylül ve Aralık) yayınlanır. Dergi, tıbbın değişik alanlarında yapılan klinik veya deneysel araştırmaları, özgün olgu sunumlarını, editöre mektup yazılarını, teknik yazıları ve bir konu hakkında yazılmış davetli derlemeleri kabul eder. Bölgesel sıklık ve özellik gösteren tıbbi konularda yazılan araştırma ve olgu sunumu yazılarına öncelik verir. Ayrıca Dergide tıp alanında yapılacak olan ulusal ve uluslararası 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 aldığı anda yayınlanmaya hak kazanır. Daha önce Kongrede poster veya sözlü sunumu yapılmış olan bildiriler, belirtilmek kaydıyla Dergide makale veya olgu sunumu olarak yayınlanabilir.

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

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

- **Özet:** Yapılandırılmış Özet (araştırmacı 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. Wiecezorek RR, editor. White Plains (NY): March of Dimes Education Services; 2001.
Yazar bir kurum ise	Royal Adelaide Hospital; University of Adelaide, Department of Clinical Nursing. Compendium of nursing research and practice development, 1999-2000. Adelaide (Australia): Adelaide University; 2001.
Kitaptan bölüm	AU. TA. in: AU, editor(s), TB. PP: PU; Y. p FP-LP.
Örnek	Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.
Konferans kitabı	Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-191.
Baskıda	AU. TA. TP. In press Y.
Örnek	Tian D, Araki H, Stahl E, Bergelson J, Kreitman M. Signature of balancing selection in Arabidopsis. Proc Natl Acad Sci U S A. In press 2002

AFINITOR® (everolimus) tablet

VEGFR-TKI* tedavisinin başarısız olduğu ileri evre Renal Hücreli Karsinomda AFINITOR® ile PFS† İki Kattan Fazla Artmıştır^{1,2}

AFINITOR® tedavisi sadece 1 VEGFR-TKI tedavisinden sonra uygulandığında median PFS 5.4 aydır¹

AFINITOR®
n=205

5.4 ay

Plasebo
n=103

1.9 ay

HR=0.32, %95 GA 0.24-0.43, Log sıra testi p <0.001

RECORD-1 çalışmasının önceden planlanmış, prospektif alt analizi

* Vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü – tirozin kinaz inhibitörü
† Progresyonsuz sağkalım

Referanslar: 1. Calvo E. et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. Eur J Cancer 2012;48(3):333-9. 2. Motzer RJ, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. Cancer 2010;116(18):4256-65.

AFINITOR® Kısa Ürün Bilgisi

AFINITOR® 10 mg tablet. Etkin madde 10 mg everolimus, yardımcı maddeler 9.80 mg laktöz monohidrat ve 287.5 mg susuz laktöz. AFINITOR® 5 mg tablet. Etkin madde 5 mg everolimus, yardımcı maddeler 4.90 laktöz monohidrat ve 143.75 mg susuz laktöz. **TERAPÖTİK ENDİKASYONLAR:** AFINITOR® hastalığı VEGF (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü) hedefli tedavi sırasında veya sonrasında progresyon gösteren metastatik renal hücreli karsinom (RHK) olan hastaların tedavisinde; cerrahi ya da diğer tedavi yaklaşımlarına uygun bulunmayan, son 12 ay içinde RECIST kriterlerine göre progresyon gösteren, metastatik ya da lokal ileri evrede olan, iyi diferansiyasyonlu pankreatik nöroendokrin tümörü bulunan, daha önce somatostatin ve kemoterapi uygulamış olan hastalarda endikedir. **UYGULAMA ŞEKLİ:** AFINITOR® ya sürekli olarak açık durumda ya da sürekli olarak yemeklerle birlikte oral yoldan günde bir kere ve her gün aynı saatte uygulanmalıdır. Tabletleri yutmayan hastalar için AFINITOR® tabletleri içmeden hemen önce bir bardak suya (yaklaşık 30 ml iğeren) yavaşça karıştırarak çözülmelidir. Bardak aynı hacimdeki suya çalkalanmalı ve bu su tüm dozun tamamen yutulmasını sağlamak üzere içilmelidir. **POZOLOJİ UYGULAMA SIKLIĞI VE SÜRESİ:** Erkenlerde önerilen doz günde bir defa 10 mg'dır. Tedavi klinik yarar gözlemlendi sürece ya da kabul edilemez bir toksisite meydana gelene kadar devam ettirilmelidir. Şiddetli ve/veya tolere edilemeyen şüpheli advers reaksiyonların görülmesi durumunda doz değişikliği yapılabilir. Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler: Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. Düzenli olarak böbrek fonksiyonunun takibi önerilmektedir. Hafif şiddette yetmezliği olan hastalar için (Child-Pugh sınıf C) önerilen doz günde 7.5 mg'dır. Orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalar için (Child-Pugh sınıf B); önerilen doz günde 5 mg'dır. Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf C) olan hastalarda önerilmemektedir. Beklenen faydanın risklere ağır bastığı durumlarda günlük 2.5 mg doz aşımamalıdır. Tedavi sırasında hastanın hepatik durumu (Child-Pugh sınıf) değişirse doz ayarlaması yapılmalıdır. Pediyatrik hastalarda ve adolesanlarda güvenlilik ve etkinlik çalışmalarının yetersiz olması nedeniyle önerilmemektedir. Geniyatrik popülasyonda doz ayarlaması gerekmez. **KONTRENDİKASYONLAR:** AFINITOR®, etkin madde (everolimus), diğer rapamisin türevleri ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir. **ÖZEL KULLANIM UYARILARI/ÖNLEMLER:** Bulasıcı olmayan pnömoni, AFINITOR® de dahil olmak üzere rapamisin türevlerinin bilinen bir sınıf etkisidir. Enfeksiyöz olmayan pnömoni (interstiyel akciğer hastalığı da dahil) AFINITOR® kullanan hastaların %12'sinde tanımlanmıştır. Bazı vakalar şiddetli olup, nadir durumlarda ölümcül bir sonuç gözlemlenmiştir. Hastaların yeni ya da kötüleşen akciğer semptomlarını acilen bildirmesi gerekmektedir. Semptomlar orta şiddetteyse, iyileşme sağlanana kadar tedaviye ara verilmesi düşünülmeli, semptomların şiddetli olduğu vakalarda (derece 3 veya 4) AFINITOR® tedavisi durdurulmalıdır; klinik semptomlar çözülene kadar kortikosteroid kullanımı düşünülmelidir. Bireysel klinik koşullara bağlı olarak, daha önce uygulanan dozlardan yaklaşık %50 daha düşük günlük doza olmak üzere AFINITOR® tedavisine yeniden başlanabilir. AFINITOR®'un immünoşüpresif özellikleri, hastaları bakteriyel, fungal, viral veya protozoal enfeksiyona (irsatçı patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlar da dahil) yakın hale getirebilir. AFINITOR® tedavisi uygulanan hastalarda, pnömoni, diğer bakteriyel enfeksiyonlar ve invazif fungal ajanlardan kaçınılmalıdır. AFINITOR® tedavisi başlanılmadan önce optimal gısemik kontrol sağlanmalıdır. **Diğer Tıbbi Ürünlerle Etkileşim:** Everolimus tedavisinde, sitokrom P450 ve P-gP'i etkilediği bilinen greyturt, geyrlurt suyu, tropikal yıldız meyva, turunc (Seville orange) ve CYP3A4 veya P-gP'i etkileyen diğer yiyeceklerden kaçınılmalıdır. AFINITOR® ile yapılan tedavi sırasında canlı aşıların kullanılmasından kaçınılmalıdır. **GEBELİK VE LAKTASYONDA KULLANIM:** Gebelik kategorisi D'dir. Everolimus insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, everolimusun süte atıldığını göstermektedir. AFINITOR® kullanan kadımlar, bu nedenle bebeklerini emzirmemelidir. **İSTENMEYEN ETKİLER:** En yaygın 3. ve 4. derece advers reaksiyonların (en az 1 faz II çalışmada insidans %2) anemi, yorgunluk, diyare, enfeksiyonlar, stomatit, hiperglisemi, trombositopeni, lenfopeni, nötropeni, hipotansiyon, hiperkolesterolemik, diabetes mellitus ve pnömoni olduğu bildirilmiştir. **DOZ AŞIMI VE TEDAVİSİ:** İnsanda doz aşımına ilişkin bildirilen veriler son derece sınırlıdır. 70 mg'a kadar tekli dozların kabul edilebilir bir akut tolere edilebilirlik ortaya koyduğu gösterilmiştir. Tüm doz aşımı vakalarında, destekleyici genel önlemler alınmalıdır. **RAF ÖMRÜ:** 36 aydır. **SAKLAMAYA YÖNELİK ÖZEL TEDBİRLER:** 30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Işık ve nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız. **AMBALAJIN NİTELİĞİ VE İÇERİĞİ:** PA/AL/PVC blisterler; Ambalaj büyüklüğü: 30, 60 ve 90 tablet içeren blister ambalajı. **RUHSAT SAHİBİ:** Novartis Ürünleri 34912 Kuruköy-İstanbul. Tel: 0 216 560 10 00 Faks: 0 216 482 64 08. **RUHSAT NUMARASI:** AFINITOR® 5 mg Tablet: 130/71, AFINITOR® 10 mg Tablet: 130/70. **İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ:** 21.01.2011 / - **PERAKENDE SATIŞ FİYATI (KDV dahil):** AFINITOR® 10 mg 30 tablet, 7.135,15 TL (11.02.2013), AFINITOR® 5 mg 30 tablet, 5.234,11 TL (11.02.2013), KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: 14.12.2013



başlanabilir. AFINITOR®'un immünoşüpresif özellikleri, hastaları bakteriyel, fungal, viral veya protozoal enfeksiyona (irsatçı patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlar da dahil) yakın hale getirebilir. AFINITOR® tedavisi uygulanan hastalarda, pnömoni, diğer bakteriyel enfeksiyonlar ve invazif fungal ajanlardan kaçınılmalıdır. AFINITOR® tedavisi başlanılmadan önce optimal gısemik kontrol sağlanmalıdır. **Diğer Tıbbi Ürünlerle Etkileşim:** Everolimus tedavisinde, sitokrom P450 ve P-gP'i etkilediği bilinen greyturt, geyrlurt suyu, tropikal yıldız meyva, turunc (Seville orange) ve CYP3A4 veya P-gP'i etkileyen diğer yiyeceklerden kaçınılmalıdır. AFINITOR® ile yapılan tedavi sırasında canlı aşıların kullanılmasından kaçınılmalıdır. **GEBELİK VE LAKTASYONDA KULLANIM:** Gebelik kategorisi D'dir. Everolimus insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, everolimusun süte atıldığını göstermektedir. AFINITOR® kullanan kadımlar, bu nedenle bebeklerini emzirmemelidir. **İSTENMEYEN ETKİLER:** En yaygın 3. ve 4. derece advers reaksiyonların (en az 1 faz II çalışmada insidans %2) anemi, yorgunluk, diyare, enfeksiyonlar, stomatit, hiperglisemi, trombositopeni, lenfopeni, nötropeni, hipotansiyon, hiperkolesterolemik, diabetes mellitus ve pnömoni olduğu bildirilmiştir. **DOZ AŞIMI VE TEDAVİSİ:** İnsanda doz aşımına ilişkin bildirilen veriler son derece sınırlıdır. 70 mg'a kadar tekli dozların kabul edilebilir bir akut tolere edilebilirlik ortaya koyduğu gösterilmiştir. Tüm doz aşımı vakalarında, destekleyici genel önlemler alınmalıdır. **RAF ÖMRÜ:** 36 aydır. **SAKLAMAYA YÖNELİK ÖZEL TEDBİRLER:** 30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Işık ve nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız. **AMBALAJIN NİTELİĞİ VE İÇERİĞİ:** PA/AL/PVC blisterler; Ambalaj büyüklüğü: 30, 60 ve 90 tablet içeren blister ambalajı. **RUHSAT SAHİBİ:** Novartis Ürünleri 34912 Kuruköy-İstanbul. Tel: 0 216 560 10 00 Faks: 0 216 482 64 08. **RUHSAT NUMARASI:** AFINITOR® 5 mg Tablet: 130/71, AFINITOR® 10 mg Tablet: 130/70. **İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ:** 21.01.2011 / - **PERAKENDE SATIŞ FİYATI (KDV dahil):** AFINITOR® 10 mg 30 tablet, 7.135,15 TL (11.02.2013), AFINITOR® 5 mg 30 tablet, 5.234,11 TL (11.02.2013), KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: 14.12.2013



Herceptin®

HER2-pozitif meme kanseri tedavisinin

tüm evrelerinde

sağkalımı

artırır.^{1,2}



Referanslar: 1. Prospektüs bilgisi. 2. NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology, Breast Cancer, V.1.2013.

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



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

www.roche.com.tr

Roche
Dialog
Bilgi Hattı
444
7624



Herceptin®
trastuzumab

Güç • Güven • Gelecek