



Zytiga®

abirateron asetat

ve hayat devam eder



Zytiga®

abirateron asetat

Zytiga® KISA ÜRÜN BİLGİSİ:

Zytiga® 250 mg tablet, Etkin madde ve miktar: Her bir Zytiga® tablet 250 mg abirateron asetat içerir. **Farmakolojik özellikleri:** Farmakoterapötik grup: Endokrin tedavi, diğer hormon antagonistleri ve ilişkili ajanlar (ATC kodu: L02BX03) **Endikasyonlar:** Zytiga®, hormonal tedaviye ve sonrasında dozetaksel temelli kemoterapiyle progresyonun PSA ve radyolojik görüntüleme yöntemleriyle gösterildiği, ECOG performans skorunun (0-1) olduğu ve testosteron düzeyinin kastrasyon seviyesinde olduğu gösterilmiş metastatik prostat kanseri hastalarda prednizolon ile kombine kullanımında endikedir. **Pozoloji ve uygulama şekli:** Zytiga®'nin günde tek seferde 1000 mg (dört adet 250 mg tablet) oral olarak, aç karına, yemekten en az iki saat önce alınmalı ve ilacı alınmasından sonra en az bir saat hiçbir şey yenmemelidir. Zytiga® düşük doz prednizon veya prednizolonla birlikte kullanılır. Önerilen prednizon veya prednizolon dozu günde 10 mg'dır. **Kontrendikasyonlar:** Abirateron asetatı veya ürünün bileşimindeki herhangi bir yardımcı maddeye karşı bilinen ağır duyarlılığı olan hastalar ve gebe olan ya da gebe olma olasılığı bulunan kadınlarda kontrendikedir. Uyarılar ve önlemler: Zytiga®'nın yiyeceklerle birlikte alınması ilaca sistemik maruziyeti artırır. Zytiga® yiyeceklerle birlikte alınmamalıdır. Tabletler bir bütün olarak suyla yutulmalı, çiğnenmemeli, bölünmemeli veya ezilmemelidir. Zytiga® ile tedaviye başlanmadan önce serum transaminaz ve bilirubin düzeyleri ölçülmelidir; tedavinin ilk üç ayında iki haftada bir, daha sonra ayda bir bu testler tekrarlanmalıdır. Hastalar kan basıncı, serum potasyumu ve sıvı retansiyonu açısından ayıklı olarak izlenmelidir. Zytiga® prednizon veya prednizolonun günlük dozunun alınmamasının unutulması durumunda, tedaviye ertesi gün olağan günlük doza devam edilmelidir. Hepatotoksisite: Zytiga® tedavisi sırasında hepatotoksisite gelişen hastalarda, ALT düzeyleri normal kabul edilen üst sınıra 5 katından fazla yükselen hastalar, tedavi hemen durdurulmalıdır. Karaciğer fonksiyon testleri tedaviye başlanmadan önceki başlangıç değerlerine döndükten sonra tedaviye azaltılmış dozla günde 500 mg (iki tablet) olarak başlanabilir. Tedaviye yeniden başlanan bu hastaların serum transaminaz düzeyleri, tedavinin ilk üç ayında iki haftada bir, daha sonra ise ayda bir ölçülmelidir. Azaltılmış 500 mg'lık günlük dozla da tekrar hepatotoksisite gelişmesi durumunda, tedavi tamamen kesilmelidir. Tedavinin herhangi bir döneminde ağır hepatotoksisite gelişmesi durumunda (ALT düzeylerinin normal kabul edilen üst sınırın 20 katı kadar yükselmesi) tedaviye hemen son verilmeli ve Zytiga® ile yeniden tedavi uygulanmamalıdır. **Özel kullanım uyarıları ve önlemleri:** Zytiga® kardiyovasküler hastalık anamnezi olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %50'den düşük olan ya da NYHA sınıfları III veya IV kalp yetmezliği olan hastalarda Zytiga®'nin güvenliliği gösterilememiştir. Zytiga® ile tedaviye başlanmadan önce, hastada varsa hipertansiyon kontrol altına alınmalı ve hipotansiyonu düzeltilmelidir. Kan basıncının yükselmesine, hipotansiyonu veya sıvı retansiyonuna, ağır veya unstabli anjina pektoris, yakın zamanda miyokard enfarktüsü veya ventriküler aritmide ve ağır böbrek yetmezliğine bağlı olarak alta yatan tıbbi durumunun bozulabileceği hastalar tedavi edildikçe dikkatli olunmalıdır. Zytiga® CYP17 inhibitörünü sonucunda artan mineralokortikoid düzeylerinin bir sonucu olarak hipertansiyon, hipotansiyonu ve sıvı retansiyonuna yol açabilir. Birlikte bir kortikosteroid uygulanması, adrenokortikotropin hormon (ACTH) salgılanmasını baskılayarak bu advers etkilerin görülme sıklığı ve şiddetinde bir azalma sağlar. Bu tür hastalar kan basıncı, serum potasyumu düzeyleri ve sıvı retansiyonu açısından tedaviye başlanmadan önce ve tedavi sırasında en az ayda bir izlenmelidir. Prednizon veya prednizolon tedavisinin kesilmesi durumunda dikkatli olunması ve adrenokortikal yetmezlik gelişmesi için hastaların izlenmesi önerilir. Kortikosteroidler kesildikten sonra Zytiga® tedavisine devam edileceğince, hastalar mineralokortikoid fazlalığına bağlı semptomları açısından izlenmelidir. Prednizon veya prednizolon tedavisi almakta olan hastalarda olağan dışı stresli bir durumda, bu stresli durum öncesinde, esasen ve sonrasında kortikosteroidlerin dozunun artırılması gerekebilir. İleri evre metastatik prostat kanseri (kastrasyona dirençli prostat kanseri) olan erkeklerde kemik dansitesinde azalma görülebilir. Zytiga®'nin bir glukokortikoid ile birlikte kullanımı bu etkiyi artırabilir. Daha önceden ketonozoloz kullanmış prostat kanseri hastalarda daha düşük yanıt oranları beklenebilir. Bu tıbbi ürün laktosüze itiliva eder, Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktosüze yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmaları gerekir. Bu tıbbi ürünün dört tabletlik her bir dozu 1 mmol'den (veya 27,2 mg'dan) fazla sodyum itiliva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır. **Doz aşımı ve tedavisi:** Zytiga® ile gerçekleştirilen klinik çalışmalarda doz aşımına rastlanmamıştır. Spesifik antidotu yoktur. Doz aşımı durumunda Zytiga® uygulaması durdurularak artilerinin, hipotansiyonun ve sıvı retansiyonunun bulguları ve belirtilerinin izlenmesi dahil genel destekleyici önlemler alınmalıdır. **Karaciğer fonksiyonları da değerlendirilmelidir. Yan etkiler/Advers etkiler:** Zytiga® kullanımı ile en yaygın olarak görülen advers etkiler periferik ödem, hipotansiyon ve idrar yolu enfeksiyonu olup hipertigrisideremi, kalp yetmezliği, anjina pektoris, aritmi, atrial fibrilasyon, taşikardi, alanin aminotransferaz düzeylerinde yükselme ve kırkılak yaygın düzeyde izlenen istenmeyen etkiler olmuştur. Ayrıca, yaygın olmayan şekilde adrenal yetmezlik görülmüştür. Gebelik, Laktasyon ve fertilité: Gebelik kategorisi: X. Zytiga® gebelik döneminde ya da gebe olma olasılığı bulunan kadınlarda kontrendikedir. Gebe olan ya da gebe olma olasılığı bulunan kadınlarda Zytiga® ile korunmasız temas etmemeli; Zytiga® kullanımları bir hastanın çocuk doğurma potansiyeli bulunan bir kadında cinsel ilişkiye girmesi durumunda etkili bir doğum kontrol yöntemine ek olarak kondom kullanması gerekir. Zytiga®, emzirme döneminde kullanılmamalıdır. Zytiga® kadınlarda kullanımı için bir ilaç değildir. Abirateron asetat ile üreme toksikolojisi çalışmaları gerçekleştirilmemiştir. Fertilité ile ilgili veri bulunmamaktadır. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler: Zytiga®'nin araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler Zytiga®'nin araç ve makine kullanımı yeteneği üzerinde etkisi yoktur ya da ihmal edilebilir düzeydedir. Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler: Böbrek yetmezliği: Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Prostat kanserli ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda klinik deneyim bulunmamaktadır. Bu tür hastalarda dikkatli olunması tavsiye edilmelidir. Karaciğer yetmezliği: Önceden hafif derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child Pugh sınıfı A) doz ayarlamasına gerek yoktur. Orta şiddette karaciğer yetmezliğinin (Child Pugh sınıfı B), abirateron asetatının oral yoldan 1000 mg dozunda alınması sonrası abirateron sistemik maruziyeti yaklaşık dört kat arttırdığı gösterilmiştir. Bu tür hastalarda doz ayarlaması önerilemez ve Zytiga® kullanımından kaçınılmalıdır. Pedyatrik popülasyon: Pedyatrik popülasyonda prostat kanseri görülmediğinden Zytiga®'nin pedyatrik hastalarda kullanımı bulunmamaktadır. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri: Zytiga® CYP2D6 tarafından aktive veya metabolize edilen ilaçlarla birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır. Zytiga®, hepatic ilaç metabolize eden CYP2C8 enziminin inhibitörüdür, beraber kullanılması dikkatli olunmalıdır. Zytiga®, CYP3A4 enziminin bir substratıdır. Tedavi sırasında CYP3A4 enziminin güçlü bir şekilde inhibe eden veya stimüle eden ilaçların kullanımından kaçınılmalı veya dikkatle kullanılmalıdır. **Raf ömrü:** 24 ay **Saklama Koşulları:** 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız. **Ticari Takdim Şekli ve Ambalajın niteliği ve içeriği:** Zytiga®, polipropilen kapaklı, çocuk emniyetli, yüksek dansiteli polietilen beyaz ve yuvarlak şişelerde sunulmaktadır. Her bir şişe 120 tablet içerir. **Perakende Satış Yeri:** Zytiga® 250 mg KDV dâhil PSF: 6.798,39 TL (15.03.2014) Reçete ile satılır. **Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz. Ruhsat Sahibi:** Janssen and Johnson Şişli Mafzene San. ve Tic. Ltd. Şti. Kavacık Mahallesi Ertürk Sokak Keçiçi Plaza No: 13 Kavacık, Beykoz-İstanbul Tel: 0 216 538 20 00 Faks: 0 216 538 23 65 **ilk ruhsat tarihi:** 24.01.2013 **Ruhsat Numarası:** 135/40 SB Oray **Tarih:** 24.01.2013 **Üretim yeri ve adresi:** Patheon Inc. Mississauga, Ontario, Kanada




Janssen Onkoloji
Her yeni günü yaşama eklemek için...

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
or Janssen-Johnson
www.janssen.com.tr

ORTADOĞU TIP DERGİSİ

ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL

ONURSAL EDİTÖR/HONORARY EDITOR

Dr. Sadi KAYA

EDİTÖR/EDITOR

Dr. Mustafa ALTINBAŞ

EDİTÖR YARDIMCILARI/ CO-EDITORS

Dr. Mustafa PAÇ

Dr. Remzi SAĞLAM

Dr. Mehmet KAYA

Dr. Mehmet İLERİ

Dr. Akın KAYA

Dr. Mitat KOZ

Dr. Metin GÖRGÜ

Dr. Mustafa ÖZTÜRK

Dr. İsmail CEYHAN

Dr. Salih CESUR

Dr. Murat ALBAYRAK

Dr. Murat ALPER

Dr. Aydın ÇİFCİ

YAYIN YÜRÜTME KURULU

Dr. Süleyman GÖKDUMAN

Dr. Metin ÖZSOY

Dr. Hatice BODUR

İmtiyaz Sahibi

DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.

adına Dr. Eyüp ÖZEREN

Genel Koordinatör

Uğur C. SEVİM

Yazı İşleri-Redaksiyon (Redaction)

Dr. Metin ÖZSOY

Grafik Tasarım

Başak AY

Yayına Hazırlayan

DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.

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

GSM: 0554 571 56 52

www.dntortadoguyayincilik.com

e-posta: dnt.ortadoguyayin@gmail.com

Mart 2015, Cilt:7 Sayı:1

ÜÇ AYDA BİR YAYINLANIR

DERGİ ABONELİK ÜCRETİ: 120 TL (4 SAYI)

ORTADOĞU TIP DERGİSİ

TÜRK TIP DİZİNİ, ULAKBİM ve EBSCO KAPSAMINDADIR.

EDİTÖRDEN / EDITORIAL

Saygı değer Okurlarımız,

Bu sayımız, 7. Cildin ilk sayısıdır. Yani Yayın Hayatımızın 7. Yılına girmiş bulunuyoruz. Bu başarı hepimizindir. Tıbbi bilimsel yayıncılık konusunda birlikte epey yol aldık. Önce Türk Tıp Dizinine girdik. Ardından yurtdışı endekslere girmeye başladık ve yenileri buna eklenmektedir. Önümüzdeki ilk aşama yazılarımız için DOI numarası almak olacaktır.

Bu sayıda karşınıza 6 makale, 2 derleme ve 4 vaka takdimi ile çıkıyoruz.

Orjinal Makaleler:

1. Rize İli Çayeli İlçesi'nde Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne Başvuran Hastalar Arasında Kontraseptif Yöntem Seçimi
2. Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen İntoksikasyon Olgularının Retrospektif Olarak İncelenmesi
3. Schirmer Testi ile Kuru Göz Hastalığının Tek Taraflı Mı Yoksa İki Taraflı Mı Olduğunun İncelenmesi
4. Kronik Hepatit B Hastalarında Delta Hepatit Sıklığı: Tek Merkez Retrospektif Çalışma
5. Normal İşiten Popülasyonda Tinnitus: Yüksek Frekans Odyometri, Yaşam Kalitesi Anketleri ve Laboratuvar Bulgularının Retrospektif İncelenmesi
6. Böbrek Fonksiyon Bozukluğu Olan Multipl Myelom Olgularında Demografik ve Laboratuvar Özellikler: Hiperkalseminin Akut Böbrek Hasarı Gelişimine Etkisi

Derlemeler:

1. Yoğun Bakım Ünitelerinde Nutrisyon Desteğinin Önemi
2. Hastane Kaynaklı Enfeksiyonlarda Güncel Durum

Vakalar:

1. B12 Vitamin Eksikliğine Bağlı Megaloblastik Anemi İle Ca 15-3 İlişkisi: Olgu Sunumu
2. Pseudomonas Putida'ya Bağlı Olarak Septik Artrit Gelişen Olgu
3. Metastatik Böbrek Hücreli Karsinomda Ardışık İnterferon, Sunitinib, Sorafenib Ve Everolimus Tedavilerine Uzun Dönemli Cevap; Vaka Sunumu
4. Tekrarlayan Nörojenik Akciğer Ödemi

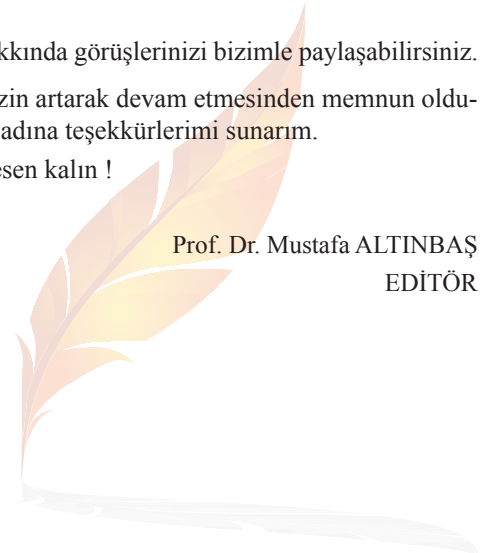
Orjinal makalelerinizi, ilginç ve nadir vakalarınızı yayınlamak üzere beklediğimizi altını çizerek belirtmek istiyorum.

Editöre mektup yazabilir ve Dergimiz hakkında görüşlerinizi bizimle paylaşabilirsiniz.

Yayın ve abonelik konularında desteğinizin artarak devam etmesinden memnun olduğumuz belirtmek isterim ve Yayın Ekibi adına teşekkürlerimi sunarım.

Müteakip sayılarda buluşmak dileği ile esen kalın !

Prof. Dr. Mustafa ALTINBAŞ
EDİTÖR



DANIŐMA KURULU / EDITORIAL BOARD

Dr.Cengiz AKALAN	Dr.Gülfem ERSÖZ	Dr. Yavuz PEKSARI
Dr. Hüzeyin AKAN	Dr. Ertuğrul ERTAŐ	Dr. Ömer Faruk RECEP
Dr. Hakan AKBULUT	Dr. Aliye ESMAOĞLU ÇORUH	Dr. Remzi SAĞLAM
Dr. İbrahim AKDAĞ	Dr. Ethem GELİR	Dr. Sinan SARICAOĞLU
Dr. Ramazan AKDEMİR	Dr. Faysal GÖK	Dr. Hikmet SARIKATIPOĞLU
Dr. İstemihan AKIN	Dr. Erol GÖKA	Dr. İbrahim Serdar SERİN
Dr. Mehmet Ali AKKUŐ	Dr. Ülker GÜL	Dr. Birgül Asuman SEVİN
Dr. Duygu AKSOY	Dr. Mustafa GÜLŐEN	Dr. Tezcan SEZĐİN
Dr. Murat ALPER	Dr. Mehmet GÜMÜŞ	Dr. Ömer ŐAKRAK
Dr. Mehmet Akif ALTINBAŞ	Dr. Hamit HANCI	Dr. Ayőe Gül YILMAZ ÖZPOLAT
Dr. Ayőe Gül KOÇAK ALTINTAŐ	Dr. Hikmet HASIRİPİ	Dr. Mustafa ŞAHİN
Dr. Ömer ANLAR	Dr. Őamil HIZLI	Dr. Őaziye ŞAHİN
Dr. Levent ARAL	Dr. Abdurrahim İMAMOĞLU	Dr. İrfan ŐENCAN
Dr. Sadık ARDIÇ	Dr. Levent İNAN	Dr. Dilek ŐENEN
Dr. Ferda ARTÜZ	Dr. İsmail İŐLEK	Dr. İrfan TAŐTEPE
Dr. Ali ATAN	Dr. Defne KALAYCI	Dr. Oğuz TEKİN
Dr. Doğan ATLIHAN	Dr. Süleyman KALMAN	Dr. Ali Teoman TELLİOĞLU
Dr. Metin AYDIN	Dr. Sefa KAPICIOĞLU	Dr. Ahmet TOLU
Dr. Nursel AYDIN	Dr. Yaőar KARAASLAN	Dr. Sualp TURAN
Dr. Mehmet Deniz AYLI	Dr. Alp KARADEMİR	Dr. Sualp TURGUT
Dr. Ömer BAŐAR	Dr. Nurettin KARAOĞLANOĞLU	Dr. Hakan TÜRKÇAPAR
Dr. Murat BAVBEK	Dr. Mustafa KARAOĞLANOĞLU	Dr. Ahmet UÇANER
Dr. Fahri BAYRAM	Dr. Erkan KAPTANOĞLU	Dr. Engin UÇAR
Dr. Ünal BAYIZ	Dr. M. Evvah KARAKILIÇ	Dr. Selman ÜNVERDİ
Dr. Aydın BİLGİN	Dr. Oskay KAYA	Dr. Kemal ÜRETEN
Dr. Süleyman BÜYÜKBERBER	Dr. Fahrettin KELEŐTEMUR	Dr. Berkant ÖZPOLAT
Dr. Mustafa CENGİZ	Dr. Muzaffer KIRIŐ	Dr. Yaprak ÜSTÜN
Dr. Mehmet CITIRIK	Dr. İlhami KİKİ	Dr. Mehmet Emin ULUDAĞ
Dr. Abdurrahman COŞKUN	Dr. Eyüp KOÇ	Dr. Vasfi ULUSOY
Dr. Harika OKUTAN	Dr. Hakan KORKMAZ	Dr. Hakan YAKUPOĞLU
Dr. Mustafa ÇETİN	Dr. Faruk KÖSE	Dr. Bülent YALÇIN
Dr. Aydın ÇİFTÇİ	Dr. Tankut KÖSEOĞLU	Dr. Samet YALÇIN
Dr. S. Selçuk ÇOMOĞLU	Dr. Hakan KULAÇOĞLU	Dr. Elif Gül YAPAR EYİ
Dr. Nevzat DABAK	Dr. Nermin MUTLUER	Dr. Ayőe Filiz YAVUZ
Dr. Tuncay DELİBAŐI	Dr. Aysel MİLANLIOĞLU	Dr. Ekrem YETER
Dr. Bülent DEMİRBEK	Dr. Öner ODABAŐ	Dr. Metin YILDIRIMKAYA
Dr. Birol DEMİREL	Dr. Abdurrahman OĞUZHAN	Dr. Derviş YILMAZ
Dr. Ali Pekcan DEMİRÖZ	Dr. Harika OKUTAN	Dr. Neziha YILMAZ
Dr. Özgür DEREN	Dr. Metin ORHAN	Dr. Ömer YILMAZ
Dr. Nesrin DİLBAZ	Dr. İlker ÖKTEN	Dr. Özcan YILMAZ
Dr. Osman Nuri DİLEK	Dr. İbrahim ÖZCAN	Dr. Sinan YOL
Dr. Ahmet DOSTBİL	Dr. Kürőat Murat ÖZCAN	Dr. Tahir YOLDAŐ
Dr. Ayőenur DOSTBİL	Dr. Ali ÖZDEK	Dr. Fulden YUMUK
Dr. Emir DÖNDER	Dr. Arif ÖZDEMİR	Dr. Yüksel YUTTAŐ
Dr. Murat DURANAY	Dr. Ahmet ÖZENÇ	Dr. İlhami YÜKSEL
Dr. Engin DURSUN	Dr. Onur ÖZLÜ	Dr. Osman YÜKSEL
Dr. Őamil ECİRLİ	Dr. Cihan ÖZTOPÇU	Dr. Maral SAYGUN
Dr. Behzat Rüchan ERGÜN	Dr. Adnan ÖZTÜRK	Dr. Nazmi ZENGİN
Dr. Fikret ERGÜNGÖR	Dr. Faruk ÖZTÜRK	Dr. Nurullah ZENGİN
Dr. Salim ERKAYA	Dr. Figen ÖZTÜRK	Dr. Füsün ÖZMEN
Dr. Kuddusi ERKILIÇ	Dr. Gülay ÖZTÜRK	
Dr. Hamit ERSOY	Dr. Ayőenur PAÇ	

ORTADOĞU TIP DERGİSİ

İÇİNDEKİLER

INDEX

EDİTÖRDEN

Orijinal Makale (Original Article)

RİZE İLİ ÇAYELİ İLÇESİNDE KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM POLİKLİNİĞİNE	1
BAŞVURAN HASTALAR ARASINDA KONTRASEPTİF YÖNTEM SEÇİMİ CHOICE OF CONTRACEPTIVE METHOD AMONG PATIENTS WHO WERE ADMITTED TO THE OBSTETRICS AND GYNECOLOGY CLINIC IN RIZE/ÇAYELİ Burçin KARAMUSTAFAOĞLU BALCI	
YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE TAKİP EDİLEN İNTOKSİKASYON OLGULARININ RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ	5
RETROSPECTIVE INVESTIGATION OF INTOXICATION CASES MONITORED IN THE INTENSIVE CARE UNIT Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN, Ayşegül ELBİR ŞAHİN, Erdal ÖZCAN, Mustafa TEKİN, Serkan TAŞTAN	
THE ROLE OF BILATERALLY APPLIED SCHIRMER TEST IN THE ASSESMENT OF DRY EYE DISEASE	9
KURU GÖZ HASTALIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİNDE İKİ TARAFLI OLARAK UYGULANAN SCHIRMER TESTİNİN YERİ Ömer Faruk RECEP	
KRONİK HEPATİT B HASTALARINDA DELTA HEPATİT SIKLIĞI: TEK MERKEZ RETROSPEKTİF ÇALIŞMA	12
DELTA HEPATITIS FREQUENCY IN CHRONIC HEPATITIS B PATIENTS: SINGLE CENTER RETROSPECTIVE STUDY Ahmet YOZGAT, Emin ALTIPARMAK, Selim DEMİRCİ, Özge ÇAĞLAYAN, Murat ALİYAZICIOĞLU, H. Tankut KÖSEOĞLU, Ahmet Teoman ERTEN, Faruk ÇETİN, Enver ÜNER, Ersan ÖZASLAN, Akif ALTINBAŞ	
TINNITUS WITH NORMAL HEARING POPULATION: A RETROSPECTIVE CHART REVIEW OF HIGH FREQUENCY AUDIOMETRY,	16
QUALITY OF LIFE AND LABORATORY FINDINGS NORMAL İŞİTEN POPÜLASYONDA TİNNİTUS: YÜKSEK FREKANS ODYOMETRİ, YAŞAM KALİTESİ ANKETLERİ VE LABORATUAR BULGULARININ RETROSPEKTİF İNCELENMESİ Arzu TUZUNER, Hatice KARADAŞ, Cemile AÇIKGÖZ, Yunus KARADAVUT, Refik ÇAYLAN	
BÖBREK FONKSİYON BOZUKLUĞU OLAN MULTİPL MYELOM OLGULARINDA DEMOGRAFİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ	21
DEMOGRAPHIC AND LABORATORY FEATURES OF MULTIPLE MYELOMA PATIENTS WITH RENAL DYSFUNCTION Aydın ÇİFCİ, Mansur KAYATAŞ	
Derleme (Review)	
YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE NÜTRİSYON DESTEĞİNİN ÖNEMİ	27
THE SIGNIFICANCE OF NUTRITIONAL SUPPORT IN THE INTENSIVE CARE UNITS Serhat ÖZÇİFTÇİ, Mustafa AKAR	
HASTANE KAYNAKLI ENFEKSİYONLARDA GÜNCEL DURUM	34
CURRENT STATE OF NASOCOMIAL INFECTION Reyhan ÖZTÜRK, Sami KINIKLI	
Vaka Sunumu (Case Report)	
B12 VİTAMİN EKSİKLİĞİNE BAĞLI MEGALOBLASTİK ANEMİ İLE CA 15-3 İLİŞKİSİ: OLGU SUNUMU	43
RELATIONSHIPS BETWEEN MEGALOBLASTIC ANEMIA DUE TO VITAMIN B12 DEFICIENCY AND CA 15-3: A CASE REPORT Fatma KEREN, Eda TANRIKULU ŞİMŞEK, Özlem ŞAHİN BALÇIK, Ali KOŞAR	
PSEUDOMONAS PUTİDA'YA BAĞLI OLARAK SEPTİK ARTRİT GELİŞEN OLGU	46
A CASE OF SEPTIC ARTHRITIS DUE TO PSEUDOMONAS PUTIDA Salih CESUR, Nilgün ALTIN, Göknur YAPAR TOROS, Kamer KOLDAŞ, Alper DEVECİ	
LONG-TERM RESPONSE OF SEQUENTIAL TREATMENT WITH INTERFERON, SUNİTİNİB,	50
SORAFENİB AND EVEROLİMUS IN METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA; A CASE REPORT METASTATİK BÖBREK HÜCRELİ KARSİNOMDA ARDIŞIK İNTERFERON, SUNİTİNİB, SORAFENİB VE EVEROLİMUS TEDAVİLERİNE UZUN DÖNEMLİ CEVAP; VAKA SUNUMU Cemil BİLİR, Hüseyin ENGİN, Filiz BİLİR	
TEKRARLAYAN NÖROJENİK AKCİĞER ÖDEMİ	53
RECURRENT NEUROGENIC PULMONARY EDEMA Aysel MİLANLIOĞLU, Vedat ÇİLİNGİR, Alper GÖKGÜL, Temel TOMBUL	

Dergi Yazım Kuralları (Instruction)

1 YILLIK ABONELİK 120 TL

Ortadoğu Tıp Dergisi'ni edinebilmek için Aşağıdaki ödeme seçeneklerinden uygun olanı tercih ederek bu formu dnt.ortadoguyayin@gmail.com yada İvedik Caddesi No:324/3 Yenimahalle-ANKARA adresine göndermeniz yeterlidir.

NAKİT ÖDEME:

Abone Adı:

Kurumu:

Görevi:

Tel:

E-mail:

Kargo bedeli tarafımda ödenmek üzere "ORTADOĞU TIP DERGİSİ" nin adresime gönderilmesini istiyorum. ORTADOĞU TIP DERGİSİ bedeli: 120 TL dir.

1.SEÇENEK

Kredi kartı ile ödemek istiyorum.

Kart No:

Son Kullanma Tarihi

Güvenlik No

Tarih ve İmza

2.SEÇENEK

Garanti Bankası Yenimahalle Şubesi DNT Ortadoğu Yayıncılık A.Ş.
Hesap No: IBAN-TR 22 000 62 000 59 70 000 62 99 430 no'lu hesabınıza 120 TL yatırdım.
Dekont fotokopisi ilişiktedir.

Adı-Soyadı:.....Görevi:.....

Adresi:.....

Tel:.....Faks:e-mail:.....

Rize İli Çayeli İlçesinde Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine Başvuran Hastalar Arasında Kontraseptif Yöntem Seçimi

Choice of Contraceptive Method Among Patients Who Were Admitted To The Obstetrics and Gynecology Clinic in Rize / Çayeli

Burçin KARAMUSTAFAOĞLU BALCI

Çayeli İshakoğlu Devlet Hastanesi, Rize-TÜRKİYE

Geliş Tarihi : 24.10.2014

Kabul Tarihi : 06.02.2015

Özet

Amaç: Aile planlaması, çiftlerin planladıkları zamanda ve istedikleri sayıda çocuk sahibi olmalarıdır. Çalışmanın yazarı 1. ve 2. basamakta hizmet veren sağlık çalışanlarının kendi bölgelerindeki kontraseptif yöntem seçimi ile ilgili bildirimde bulunmasının toplumsal düzeyde fayda getireceğini düşünmektedir. Bu amaçla planlanan çalışmada ilçemizde en yaygın kullanılan kontraseptif yöntemlerin belirlenmesi ve bu yöntemlerden kaynaklanan şikayetlerin saptaması hedeflendi.

Yöntem ve Gereçler: Aralık 2013 – Ocak 2014 aylarında, İshakoğlu Çayeli Devlet Hastanesi, kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran ilk 1000 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların yaşları, gebelik ve doğum sayıları, hangi yöntemle korundukları ve eğer varsa bu yöntemden şikayetleri sorgulandı. Verilerin kaydedilmesi ve istatistiksel analiz için Microsoft Excel programı kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 1000 hastanın 156'sı kontrasepsiyon için herhangi bir yöntem kullanmaktaydı. Kontrasepsiyon yöntemi kullanan 156 hastanın yaş ortalaması $37\pm 2,12$ idi. Ortalama gebelik sayısı $2,79\pm 1,34$ idi. Ortalama doğum sayısı $2,14\pm 0,99$ idi. En sık kullanılan 3 yöntem koitus interruptus (%53,21), rahim içi araç (%17,31) ve tubal ligasyon idi (%12,18).

Sonuç: Çalışmamız göstermiştir ki Rize ili Çayeli ilçesinde kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran hastalar arasında en yaygın kullanılan aile planlama yöntemi koitus interruptustur.

Anahtar Kelimeler: Kontrasepsiyon; rahim içi araç; koitus interruptus.

ABSTRACT

Aim: Introduction: Family planning means deciding how many children to have and when to have them. The author of this report believes that primary care physicians and specialists working in state hospitals should publish data about the choices of contraceptive method of people living in their city/town. This study is designed to find out the most common contraceptive methods among women living in our area and the complaints caused by these methods.

Material and Methods: The medical data of 1000 patients who admitted to the obstetrics and gynecology clinic of Ishakoglu Cayeli State Hospital between December 2013 and January 2014 was retrospectively analyzed. The age, number of pregnancy, number of delivery, contraceptive method that is used, and complaints were recorded. Microsoft Excel was used for statistics.

Results: 156 patients were using any family planning method. The mean age was 37 ± 2.12 . The mean number of pregnancy was 2.79 ± 1.34 . The mean number of delivery was 2.14 ± 0.99 . Coitus interruptus was the most widely used method (53.21%), followed by intrauterine device (17.31%) and tubal ligation (12.18%).

Conclusion: This study showed that coitus interruptus was the most widely used family planning method among women who admitted to the obstetrics and gynecology clinic of Ishakoglu Cayeli State Hospital.

Key words: Contraception; intrauterine device; coitus interruptus.

Giriş

Aile planlaması, çiftlerin planladıkları zamanda ve istedikleri sayıda çocuk sahibi olmalarıdır. Planlanmamış veya istenmeyen bir gebelik, önemli bir sağlık sorunudur. Tıbbi destek almadan düşük yapılmaya çalışıldığında ölümlerle dahi sonuçlanabilen komplikasyonlar yaşanabileceği için isteğe bağlı gebelik sonlandırmasının yasal olmadığı veya ahlaki olarak doğru bulunmadığı ülkelerde aile planlaması daha da önem kazanmaktadır.

Kontrasepsiyon konusunda ülkemizde yayınlanmış epidemiyolojik çalışmalar kısıtlıdır [1-3]. Özellikle Rize ili için bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmanın yazarı, 1. ve 2. basamakta hizmet veren sağlık çalışanlarının kendi bölgelerindeki kontraseptif yöntem seçimi ile ilgili bildirimde bulunmasının toplumsal düzeyde fayda getireceğini düşünmektedir. Bu amaçla planlanan çalışmada ilçe hastanesine başvuran hastalar arasında en yaygın kullanılan kontraseptif yöntemleri belirlemek ve bu yöntemlerden kaynaklanan şikayetleri saptamak hedeflenmiştir.

Yöntem ve Gereç

Aralık 2013 – Ocak 2014 aylarında, İshakoğlu Çayeli Devlet Hastanesi, kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran ilk 1000 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların yaşları, gebelik ve doğum sayıları, hangi yöntemle korundukları ve eğer varsa bu yöntemden şikayetleri sorgulandı. Çalışma etik kurallara uygun olarak gerçekleştirilmiş (Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Etik Kurulu, karar no:2014/42), bireylerin tıbbi kayıtlarının gizliliğine önem verilmiş ve veriler hiçbir kurum veya kişi ile paylaşılmamıştır. Verilerin kaydedilmesi ve istatistiksel analiz için Microsoft Excel programı kullanıldı. Ortalama değerleri ortalama±standart sapma (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 1000 hastanın 399'u gebe idi, 39'u infertilite nedeniyle, 28'i ise fertil olmasına rağmen tercihi nedeniyle (dini görüşler) gebelikten korunma yöntemi kullanmıyordu. 45 hasta postmenopozal idi, 143 hasta bekar/duldu. 41 hastanın gebelik isteği vardı. 7 hasta histerektomizeydi. 142 hasta raporlu ilaçlarının temini için başvurmuş, muayene olmamıştı. 156 hasta ise gebelikten korunuyordu.

Kontrasepsiyon yöntemi kullanan 156 hastanın yaş ortalaması 37±2,12 idi (18-51). Ortalama gebelik sayısı 2,79±1,34 idi (0-6). Ortalama doğum sayısı 2,14±0,99 idi (0-4). Kullanılan kontraseptif yöntemler ve 156 hasta

içerisindeki oranlar tablo-1'de sunulmuştur. İlçemizde geleneksel yöntemlerden koitus interruptus (%53,21); modern yöntemlerden rahim içi araç (%17,31), tubal ligasyon (%12,18), oral kontraseptifler (%7,69), depo progesteron (%7,05) ve kondom (%2,56) kullanılmaktadır. Herhangi bir kontrasepsiyon yöntemi kullanan 156 hastanın 21'inin kullandığı yöntemden şikayetleri vardı (bakınız tablo – 1).

Tablo 1. Sonuçlar, 156 hastanın kullandıkları kontraseptif yöntemler ve şikayetleri.

Yöntem	n hasta (%)	Şikayet (n)
Geleneksel yöntemler (%53,21)		
Koitus interruptus	83 (%53,21)	0
Modern yöntemler (%46,79)		
Rahim içi araç*	27 (%17,31)	Amenore (1) Sık vajinit (6) A.U.K. (10)
Tubal ligasyon	19 (%12,18)	0
Oral kontraseptif	12 (%7,69)	A.U.K. (4)
Depo progesteron	11 (%7,05)	0
Kondom	4 (%2,56)	0
Toplam	156 (%100)	21

Tablo 1. Sonuçlar, 156 hastanın kullandıkları kontraseptif yöntemler ve şikayetleri. A.U.K.: anormal uterin kanama. * 26 hasta bakırlı rahim içi araç, bir hasta levonorgestrel içeren rahim içi araç kullanmaktaydı.

Rahim içi aracı olan 6 hasta sık vajinit olmaktan, 10 hasta da lekelenme, menoraji ve metroraji gibi anormal uterin kanama paternlerinden şikayetçiydi. Levonorgestrel içeren rahim içi araç takılmış olan hasta adet görememe şikayeti ile gelmişti ve hasta durumun normal olabileceği konusunda bilgilendirildi. 4 hasta kombine oral kontraseptif kullanmaktaydı ve 2'si hipomenoreden ve 2'si de ara kanamalardan dolayı bu yöntemden memnun değildi.

Tartışma

Bu çalışma ilçemizde en yaygın kullanılan doğum kontrol yönteminin %53 oranı ile koitus interruptus olduğunu göstermiştir. Sak ve ark. da Ergani Devlet Hastanesi Kadın Doğum polikliniğine başvuran hastaları değerlendirmişler ve %42 oranı ile en sık kullanılan yöntemin koitus interruptus olduğunu tespit etmişlerdir [1]. Türkiye'nin farklı bölgelerinde yürütülen çalışmalara baktığımızda değişik yüzdelerle karşılaşmaktayız, fakat

genel olarak bakıldığında Türkiye’de en yaygın kullanılan doğum kontrol yönteminin koitus interruptus olduğunu görmekteyiz [1,4,5]. 2008 yılında yürütülen Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA-2008) da evli kadınlar arasında en yaygın olarak kullanılan yöntemin geri çekme yöntemi olduğunu tespit etmiştir [6].

Bal ve ark. Karaman ilinde 695 kişi ile görüşmüşler ve kadınların %44,3’ünün kombine oral kontraseptif, rahim içi araç ve tubal ligasyonu içeren medikal yöntemlerle, %23,7’sinin koitus interruptusu da içeren geleneksel yöntemlerle korunduğunu ve %32’sinin gebelikten korunmadığını saptamışlardır [7]. Maalesef bu çalışmadan koitus interruptusunun tek başına hangi oranda tercih edildiği öğrenilememektedir. Türkiye’de her 5 evli kadından biri rahim içi araç kullanmaktadır [5,6]. Yoldaşçan ve ark. [8] ise Adana’da yürüttükleri çalışmalarında, modern yöntemler arasında en sık kullanılan yöntemin rahim içi araç olduğunu ifade etmektedirler (%20,4). Sak ve ark. rahim içi araç kullanım oranını %19 olarak bildirmektedirler [1]. Çalışmamızda rahim içi kullanım oranı % 17 saptanmıştır.

Çalışmaya katılan ve gebelikten korunma yöntemi olarak koitus interruptusu kullanan hastaların hepsi bu yöntemden memnun olduğunu ifade etmektedir. Önceki literatürde koitus interruptustan yüksek memnuniyet olduğu diğer çalışmalarca da desteklenmektedir [9-11]. Bu konuda ileri okuma için Çiftçioğlu ve Erci’nin çalışmaları [9] değerli bir kaynaktır; çiftlerin geri çekme yöntemi ile korunmaktan genel olarak memnun olduğunu, bu yöntemi terk etmediğini ve bu yöntemin güvenli ve etkili olduğunu düşündüğünü ifade etmektedirler. Bu verilerin yanında, hem düşük hem de yüksek sosyoekonomik düzeydeki çiftlerde koitus interruptus yöntemi ile korunma sonrasında gebeliklere rastlanmaktadır (9). Koitus interruptusun istenmeyen gebeliklere neden olabilen bir gebelikten korunma yöntemi olarak değerlendirilmesi ve kesinlikle gebe kalmaması gereken kişilerin daha güvenilir bir yöntemi seçmeleri uygun olacaktır.

Çalışmadaki hastalardan biri levonorgestrelli rahim içi araçtan, ikisi de kombine oral kontraseptif haplardan adetlerinin miktarı azaldığı / adet olamadığı için şikayetçiydi, hatta söz konusu üç hasta polikliniğe bu nedenle başvurmuştu. Bu durum aile planlaması hizmeti verirken bireyleri bilgilendirmenin önemini ortaya çıkartmıştır.

Çalışmaya alınan ve kontrasepsiyon yöntemi kullanan 156 hastanın 19’u (%12,18) tubal ligasyon yöntemini seçmiştir. Araştırma grubunda erkek sterilizasyonunun yer almadığı görülmektedir. Bu durum literatürdeki diğer çalışmalarda da böyledir [1,7,12]. Genelde ileri yaşlardaki çiftler sterilizasyona başvurduğu halde perimenopozal dönemdeki kadınların kontraseptif yöntem kullanımını inceleyen Pınar kendi çalışma grubunda da erkek sterilizasyonunu tercih eden hastaya rastlamamıştır [12]. Tüm dünya ölçeğindeki vazektomilerin sayısı, tubal ligasyondan epeyce azdır [13]. Aslında erkek sterilizasyonu daha kolay, hatta yatış bile gerektirmeyen, sağlığa zararı olmayan bir işlemdir [14]. Vazektomi daha fazla tanıtılabilir, yaygınlaştırılabilir.

Bu çalışmanın iki kısıtlaması mevcuttur. Çalışmanın amacı ilçe hastanesine başvuran hastalar arasında en yaygın kullanılan kontraseptif yöntemleri belirlemek ve bu yöntemlerden kaynaklanan şikayetleri saptamak idi. Fakat muhakkak ki tüm ili, hatta çevre illeri de içeren daha yüksek sayıda hastayı değerlendiren çalışmalar daha yararlı sonuçlar verecektir. İkinci olarak bu çalışmada kontrasepsiyon yönteminden şikayetler sadece kadın açısından irdelenmiştir; erkeklerin de şikayetlerini öğrenmek mümkün olsaydı oldukça ilginç çıkarımlar yapılabilirdi.

Sonuç olarak bu çalışma göstermiştir ki Rize ili Çayeli ilçesinde kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran hastalar arasında en yaygın kullanılan aile planlama yöntemi koitus interruptustur. Bu yöntemi kullanan hastaların hiçbirinin yöntemden kaynaklanan şikayeti mevcut değildir.

Kaynaklar

- [1] Sak ME, Evsen MS, Sak S, Çaça FN. The effectiveness of contraception methods and educational level of women: A sample from Southeast Anatolia. *Dicle Tıp Dergisi* 2008; 35:265-270.
- [2] Erler A, Uran B, Ertopçu K, Karaman AS, Südekan Ö. Clinical Evaluation Of Side Effects Of Contraception With Intrauterine Device. *Jinekoloji Obstetrik* 1992; 2:263-267.
- [3] Sağsöz N, Bayram M, Kamaç M. The Contraceptive Methods Used in Kırıkkale and nearby. *T Klin Jineköl Obst* 2000; 10:266-269.
- [4] Ergöçmen BA, Koç I, Senlet P, Yiğit EK, Roman E. A closer look at traditional contraceptive use in Turkey. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2004; 9:221-244.
- [5] Koyuncuer A. Contraception and Turkey. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 2004; 13:455-459.
- [6] Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2008, Temel Bulgular (TNSA-2008), Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, 2008
- [7] Bal MD, Şahin NH. The usage and discontinuation of contraceptive methods. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284:151-155.
- [8] Yoldaşcan E, Çetik MO. Family planning in rural Adana, Turkey. *J Biosoc Sci* 2008; 40:149-151.
- [9] Çiftçioğlu S, Erci B. Coitus interruptus as a contraceptive method: Turkish women's perceptions and experiences. *J Adv Nurs* 2009; 65:1686-1694.
- [10] Yanikkerem E, Acar H, Elem E. Withdrawal users' perceptions of and experience with contraceptive methods in Manisa, Turkey. *Midwifery* 2006; 22:74-84.
- [11] Bozkurt N, Özkan S, Onan A, Korucuoğlu Ü, Aygün R, Himmetoğlu Ö. Distribution of contraceptive use in a Turkish population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007; 131:52-56.
- [12] Pınar G. Use and Unmet Need For Contraception in Perimenopausal Women. *e-Journal of New World Sciences Academy, Medical Sciences* 2011; 6:1-8.
- [13] Asan Ç, Ateşçi Y, Gündüz İ, Gümüş B, Lekili M. The Preference of Urologists About Contraception. *Türk Üroloji Dergisi* 2004; 30:103-105.
- [14] Jain R, Muralidhar S. Contraceptive methods: needs, options and utilization. *J Obstet Gynaecol India* 2011; 61:626-634.

Sorumlu Yazar: Uzm. Dr. Burçin KARAMUSTAFAOĞLU BALCI

Adres: Çayeli İshakoğlu Devlet Hastanesi, Rize-Türkiye

Gsm: 0 533 445 71 51

E-posta: burcinkaramustafaoglu@yahoo.com

Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen İntoksikasyon Olgularının Retrospektif Olarak İncelenmesi

Retrospective Investigation of Intoxication Cases Monitored in The Intensive Care Unit

Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN¹, Ayşegül ELBİR ŞAHİN², Erdal ÖZCAN¹, Mustafa TEKİN², Serkan TAŞTAN¹

¹Ankara Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Ankara-TURKİYE

²Palandöken Devlet Hastanesi Erzurum-TURKİYE

Geliş Tarihi : 19.12.2014

Kabul Tarihi : 06.02.2015

Özet

Amaç: Dört yıl boyunca yoğun bakım ünitesinde takip edilen intoksikasyon olgularını, nedenleri ve prognozları açısından retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem ve Gereçler: Yoğun bakım ünitesinde Nisan 2009 Nisan 2013 tarihleri arasında takip edilen 130 intoksikasyon olgusu retrospektif olarak incelendi. Olgular, yaş, cins, oluş şekli, önceki psikiyatrik hastalık ve kullandığı ilaç öyküsü, tedavi planları ve prognozları açısından değerlendirildi.

Bulgular: İntoksikasyonla gelen olgular etyolojik açıdan incelendiğinde; 105 (80,3%) olgu ilaç, 6 (5%) olgu organofosfat, 3(2%) olgu karbonmonoksit, 1 olgu mantar (0,7%), 15(12%) olgu da diğer intoksikasyonlardı. (Şekil-1). Suisit amacıyla ilaç alımlarının 39%'unu antidepresan ve antipsikotikler oluşturmaktaydı (Şekil-2). Hastaların 29%'unun ise psikiyatrik ilaç kullanım, 32%'sinin psikiyatrik hastalık öyküsü mevcuttu (Şekil 3). Mekanik ventilatör ihtiyacı olan 5 (4%) hasta da ilaç intoksikasyonuna bağlı suisid olgusuydu. 100 (77%) hasta şifa ile taburcu olurken, 17'si (13%) gözlem süresini tamamlamadan kendi istekleriyle taburcu edildi. 12 (9%)'si yatarak tedavi amaçlı psikiyatri servisine sevk edildi.

Sonuç: Antidepresan ilaçların, mekanik ventilatör desteğine yol açabilen, yüksek mortalite ve morbiditeye sahip intoksikasyonlara yol açabileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar Sözcükler: İntoksikasyon, yoğun bakım ünitesi, mekanik ventilasyon.

ABSTRACT

Aim: Intoxication cases monitored in the intensive care unit for four years have been retrospectively investigated in terms of their causes and prognoses.

Material and Methods: One hundred and thirty intoxication cases monitored in an intensive care unit between April 2009 and April 2013 have been analysed retrospectively. Cases were handled in terms of age and gender, symptoms, previous psychiatric problems and drug history, treatment plans, and prognoses of the patients.

Results: The primary causes were determined to be drug intake, organophosphate, carbon monoxide, and fungus in 105 (80.3%), 6 (5%), 3 (2%), and 1 (0.7%) cases respectively, as seen in Figure 1. Fifteen (12%) of the patients were poisoned by other agents. Drugs taken orally with a suicide attempt were mainly antidepressants and antipsychotics (Figure 2). Thirty-two percent of the patients had previous records of psychiatric illnesses, 29% of whom had psychiatric drug prescriptions (Figure 3).

Mechanic ventilation was required for five patients, all of whom had attempted suicide. One hundred patients (77%) were discharged from the hospital; 17 patients were discharged with self-consent after the completion of the obligatory monitoring period. Twelve patients were referred to the Psychiatry Unit and hospitalized.

Conclusion: It has been proven that antidepressants can lead to high mortality and morbidity intoxications requiring mechanical ventilation.

Keywords: Intoxication, intensive care unit, mechanical ventilation.

Giriş

İntoksikasyon bir canlı organizmanın herhangi bir ajanla karşılaşarak işlevlerinin bozulmasıdır. Gelişmiş ülkelerde intihar amaçlı ve kaza ile olan intoksikasyonların yıllık insidansı 0,02-0,93% arasında değişmektedir ve dünyada her yıl artmaya devam etmektedir (1,2).

Yapılan araştırmalar, intihar girişimlerinin 50 %'ini oluşturan olguların daha önceden psikiyatrik sorunları olan hastalar olduğunu göstermiştir. İlaç intoksikasyonlarının da en çok antidepresan ilaçlarla gerçekleştiğini bildirilmektedir (3). İngiltere'de antidepresan ilaç intoksikasyonları, önemli morbidite nedeni olup, öldürücü ilaç intoksikasyonlarının ikinci nedenidir (4).

Çalışmamızda 4 yıl boyunca yoğun bakım ünitemizde takip edilen intoksikasyon olgularını, nedenleri ve prognozları açısından retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

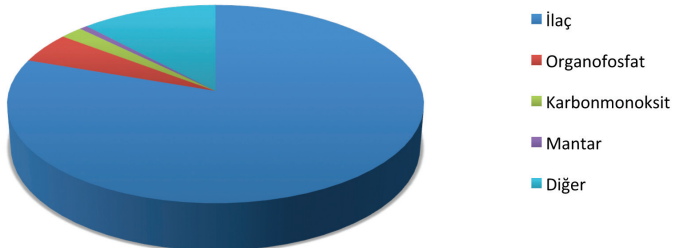
Yöntem ve Gereç

Genel yoğun bakım ünitesinde Nisan 2009 Nisan 2013 tarihleri arasında takip edilen 130 intoksikasyon olgusu hastaların kayıt ve dosyaları retrospektif olarak incelendi. Olgular, yaş, cins, oluş şekli, önceki psikiyatrik hastalık ve kullandığı ilaç öyküsü, tedavi planları ve prognozları açısından değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirmede SPSS 18 programı kullanıldı. Veriler sayı ve yüzde olarak verildi.

Bulgular

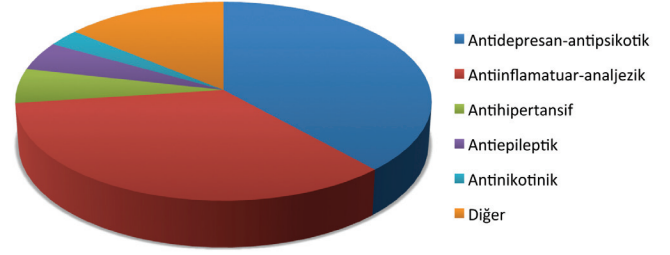
İntoksikasyonla gelen ve yoğun bakıma alınan olguların yaş ortalaması 19,5 olup 42'si (32%) erkek, 88'i (68%) kadındı. İntoksikasyon, 22 (17%) olguda kaza, 108 (83%) olguda ise suisit nedeniyle meydana gelmişti.

Primer nedenler incelendiğinde; 105 (80,3%) olgu ilaç, 6 (5%) olgu organofosfat, 3(2%) olgu karbonmonoksit, 1 olgu mantar (0,7%), 15(12%) olgu da diğer intoksikasyonlardı. (Şekil 1).



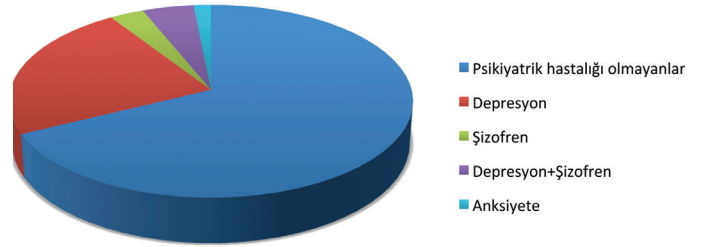
Şekil 1: Suisit olgularının etyolojik olarak dağılımı

Suisit amacıyla ilaç alımlarının 38%'unu antidepresan ve antipsikotikler oluşturmaktaydı. Antiinflamatuvar ve analjezikler 37%, antihipertansif 6% antiepileptik 5%, 3% ve diğer 15% antiülser, ferrosanol ve levatron oluşturmaktaydı (Şekil 2).



Şekil 2: İlaç intoksikasyonlarının etkenler arası dağılımı

Hastaların 29%'unun ise psikiyatrik ilaç kullanım, 32%'sinin psikiyatrik hastalık öyküsü mevcuttu (Şekil 3).



Şekil 3: Suisit olgularının psikiyatrik hastalık öyküsü açısından dağılımı

Hastaların 95 (73%)'ine aktif kömür ve gastrik lavaj, 11(9%)'ine antidot ve 24 (18%)'üne ise diürez sağlanarak destek tedavi uygulandı. Mekanik ventilatör ihtiyacı olan 5 (5%) hasta da ilaç intoksikasyonuna bağlı suisit olgusuydu.

Hastaların 100 (77%)'i şifa ile taburcu olurken, 17'si (13%) gözlem süresini tamamlamadan kendi istekleriyle taburcu edildi.12(9%)'si yatarak tedavi amaçlı psikiyatri servisine sevk edildi. Trisiklik antidepresan intoksikasyonu nedeniyle mental durum değişikliği, disritmi ve hipotansiyon gelişen hasta solunum depresyonu nedeniyle entübe edildi ve mekanik ventilatörde hasta ise 24. Saatte ventriküler fibrilasyon ve miyokardial depresyon sonucu eksitus gelişti.

Tartışma

İntoksikasyon terimi ilk olarak 1230'lu yıllarda İngilizlerce tanımlanmıştır ve tarih boyunca ve günümüzde halen önemli bir sağlık sorunu olarak görülmektedir (5). İntoksikasyonlar, intihar amaçlı ilaç ya da madde alınması, farkında olmadan yüksek dozda ilaç kullanılması, ya da istenmeyen ilaç reaksiyonları olarak ortaya çıkabilmektedir (6). Gelişmiş ülkelerde intihar amacı ile ilaç alımı yaygınken diğer ülkelerde kaza ile oluşan intoksikasyonlar daha sıktır. İngiltere'de en sık intihar parasetamol ile olurken (7), Finlandiya'da alkol ve psikiyatrik ilaçlar öne çıkmaktadır(8).

Depresif hastalarda intihar girişimi yüksektir ve genellikle depresyon tedavisinde kullandıkları ilaçlarla intihar girişiminde bulunmaktadır. Bu konuda yapılan araştırmalar intihar girişimlerinin %50'i oluşturan olguların daha önceden psikiyatrik sorunları olan hastalar olduğunu göstermiştir (9).

Ak ve ark. (10) 620 intihar girişimi olgusunu inceledikleri çalışmalarında, depresif bozukluk tanısını %48.3 oranı ile en sık görülen psikiyatrik bozukluk olarak bildirmişlerdir. Kesebir ve ark. (11) yaptıkları çalışmada incelenen intihar olgularının %62'sinin psikiyatrik tanısı olduğunu, bunların %77'sini duyu durum bozukluğunun oluşturduğunu bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada %51.3 oranı ile depresyon en sık rastladığımız psikiyatrik bozukluk olarak karşımıza çıkmaktadır, bu oranı %18.9 oranı ile uyum bozukluğu, %8.1 ile kişilik bozukluğu ve anksiyete bozukluğu tanıları takip ettiği ortaya konulmuştur (12).

Çalışmamızda, hastaların intihar amacıyla en çok antidepresanları kullanıldığı ortaya çıktığı, ikinci sırayı analjezik antiinflamatuar ilaçların aldığı görülmektedir. Literatürde bazı çalışmalarda analjeziklerin bazılarında ise antidepresanların ilk sırada olduğu görülmektedir (13,14). Hacettepe Tıp Fakültesi yetişkin acil servisine başvuran 1098 intoksikasyon olgusunun değerlendirildiği bir araştırmada acil servise başvuran intoksikasyon olgularının %32'sinin antidepresanlarla olduğu bildirilmiştir (15).

I Bosch ve ark. (16) yoğun bakım ünitesinde takip ettikleri 258 intoksikasyon olgusunun 86'sının intihar amacıyla antidepresan ilaçlar aldıklarını tespit etmişlerdir. Başka bir çalışmada da intoksikasyonların 46.1%'ini antidepresan ilaç alımı oluşturuyordu (4).

Graudins ve ark. (17) 1997-2001 yılları arasında toksikoloji servislerine gelen 256 antidepresan ilaç intoksikasyonu olgusunun 43%'ünü trisiklik antidepresan alan hastaların oluşturduğunu bildirmişlerdir. Bu konuyla ilgili yapılan diğer araştırmalarda da trisiklik antidepresan ilaçların antidepresif ajanlar içinde intihar nedeniyle en sık kullanılanlar olduğu görülmektedir (16,18,19).

Yoğun bakımımızda mekanik ventilatör desteği alan 5(4%) hastanın hepsi antidepresan intoksikasyonu iken bu hastalardan 3'ü trisiklik antidepresan intoksikasyonu idi. Kaygusuz ve ark. ise ilaç intoksikasyonu nedeniyle yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilatör desteği gerektiren hastaların 7'si trisiklik antidepresan alan hastalar olduğunu bildirmişlerdir (4). Trisiklik antidepresan ilaç intoksikasyonu nedeniyle takip edilen hastaların yoğun bakımda kalış süreleri, komplikasyon gelişme olasılığı,

mekanik ventilatöre bağlanma sıklıkları ve mortaliteleri diğer antidepresif ajanlara göre daha yüksek olarak belirlenmiştir (16,17,20,21).

İntoksikasyonların mortalite oranları 0,3-27% arasında bildirilmektedir. İntoksikasyonlar ile ilgili bir derlemede, gelişmiş ülkelerde intihar amacıyla en çok yüksek doz ilaç (analjezikler, antidepresanlar) alındığını ve mortalitenin bu olgularda 0.5 % civarında olduğu, gelişmekte olan ülkelerde ise sıklıkla tarımsal pestisitlerin kullanıldığı ve bu olgularda mortalitenin 20%'lere ulaşabileceği bildirilmiştir (22).

İngiltere'de antidepresan ilaç intoksikasyonları, önemli morbidite nedeni olup, öldürücü ilaç intoksikasyonlarının ikinci nedenidir (23). Çalışmamızda mortalite oranımızı 0,7% olarak tespit ettik, bu oran Pınar ve ark.'nın (24) çalışmasında 0.8%, Özayar ve ark.'nın çalışmasında (12) 0.92 % Yağan ve ark.'nın (25) çalışmasında 0.31%, Akköse ve ark. (8) ise 10% olarak bildirilmiştir. Gaziantep Üniversitesindeki mortalite oranı 2,8% olarak belirlenmiştir (26). Başka bir çalışmada intoksikasyon nedeniyle ölüm oranı 0,064% (1/156) olarak saptanmıştır (9).

Sonuç olarak intoksikasyonlar, tıbbi ve sosyoekonomik açıdan önemli bir sorundur. Antidepresan ilaçlar yüksek dozda alındığında mekanik ventilatör ihtiyacı oluşturabilen, ölüm ve ciddi intoksikasyonlarla sonuçlanabilen ve ülkemizde reçetesiz de satın alınabilen ilaçlardır. Klinik olarak akut intoksikasyondan şüphelenildiğinde psikiyatrik hastalık ve antidepresan ilaç kullanım öyküsü sorgulanarak hastaların mekanik ventilatör ihtiyacının olabileceği akılda tutulmalı, morbidite ve mortalite oranının yüksek olduğundan hızla erken tanı ve tedavisi planlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Meredith TJ. Epidemiology of poisoning. *Pharmacol Ther* 1993;59: 251-6.
2. Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Dyer KS, et al. 1997 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 1998; 16: 443-97.
3. Totoz T, Türk HŞ, Sayın P ve ark. Yoğun bakım ünitemizdeki intoksikasyon olgularının geriye dönük incelenmesi. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*, 2013;27:2.
4. Kaygusuz K, Gürsoy S, Kılıçcıoğlu F, Özdemir İ, Mimaroglu C. Cumhuriyet üniversitesi tıp fakültesi hastanesi yoğun bakım ünitesinde 1998-2004 yılları arasında akut ilaç zehirlenmesi tanısı ile takip edilen olguların geriye dönük analizi. *CÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 2004; 26: 161-165.
5. Wax PM History. In: Golgfrank LR, Flomenbaum NE. *Toxicologic Emergencies* Ed 6th) New York, Mc Graw-Hill 1998; pp.1-14.

6. Kaya S, Kararmaz A, Karaman H, Turhanoglu S. Yoğun Bakımımızdaki Zehirlenme Olgularının Geriye Dönük Analizi Dicle Tıp Dergisi, 2006 Cilt:33, Sayı: 4, (242-244)
7. Lapatto-Reiniluoto O. Acute poisonings: Epidemiology and gastrointestinal decontamination. Helsinki Hakapaino. 2001: 11-4.
8. Akköse Ş, Fedakar R, Bulut M, Çebiçi H. Zehirlenme Olgularının Beş Yıllık Analizi, Acil Tıp Dergisi 2003; 3: 8-10.
9. Staikowsky F, Uzan D, Grillon N, et al. voluntary drug poisoning cases admitted to an emergency care unit. Presse Med, 1995 ;24:1296-1300.
10. Ak A, Köstekçi ŞK, Kaya N, et al. Evaluation of patients with suicide behavior to emergency department. Adli Psikiyatri Dergisi 2004; 1: 25-32.
11. Kesebir S, Gülpak D, Noyar AM. The nature of committing suicide. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2002; 3:88-96.
12. Özayar E, Değerli S, Güleç H, Şahin S, Dereli N. Yoğun Bakıma Kabul Edilen Zehirlenme Olgularının Retrospektif Analizi. Yoğun Bakım Dergisi 2011; 3: 59-62.
13. Özköse Z, Ayoğlu F. Etiological and demographical characteristics of acute adult poisoning in Ankara, Turkey. Hum Exp Toxicol 1999; 18: 614-8.
14. Kekeç Z, Sözüer EM, Duymaz H, et al. Evaluation of the patients applied to the ED due to multiple drug poisoning : analysis of 7 years. Türkiye Acil Tıp Dergisi 2005; 5: 69-72.
15. Akkas M, Coşkun F, Ulu N, et al. An epidemiological evaluation of 1098 acute poisoning cases from Turkey. Vet Hum Toxicol 2004; 46:213-5.
16. Bosch TM, van der Werf TS, Uges DR, et al. Antidepressant self-poisoning and ICU admissions in a university hospital in The Netherlands. Pharm World Sci 2000; 22:92-95.
17. Graudins A, Dowsett RP, Liddle C. The toxicity of antidepressant poisoning: is it changing? A comparative study of cyclic and newer serotonin-specific antidepressants. Emerg Med 2002; 14: 440-446.
18. Ramchandani P, Murray B, Hawton K, House A. Deliberate self poisoning with antidepressant drugs: a comparison of the relative hospital costs of cases of overdose tricyclics with those of selective-serotonin re-uptake inhibitors. J Affect Disord 2000; 60: 97-100.
19. Phillips S, Brent J, Kulig K, Heiligenstein J, Birkett M. Fluoxetine versus tricyclic antidepressants: a prospective multicenter study of antidepressant drug overdoses. The Antidepressant study Group. J Emerg Med 1997; 15: 439-445.
20. Heyman EN, LoCastro DE, Gouse LH, et al. Intentional drug overdose: predictors of clinical course in the intensive care unit. Heart Lung 1996; 25: 246-252.
21. Henderson A, Wright M, Pond SM. Experience with 732 acute overdose patients admitted to an intensive care unit over six years. Med J Aust 1993; 158: 28-30.
22. Gunnell D, Eddleston M. Suicide by intentional ingestion of pesticides: a continuing tragedy in developing countries. Int J Epidemiol, 2003; 32: 902 -909.
23. Thanacoody HK, Thomas SH. Antidepressant poisoning. Clin Med 2003; 3:114-8.
24. Pınar A, Fowler J, Bond GR. Acute poisoning in Izmir, Turkey-a pilot epidemiologic study. J Toxicol Clin Toxicol 1993;31:593-691.
25. Yağan Ö, Akan B, Erdem D, et al. The retrospective analysis of the acute poisoning cases applying to the emergency unit in one year. Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni 2009; 43: 60-4.
26. Göksu S, Yıldırım C, Koçoğlu H ve ark. Characteristics of acute adult poisoning in Gaziantep, Turkey. Journal of Toxicology-Clinical Toxicology 2002; 40: 833-837.

Sorumlu Yazar: Uzm. Dr. Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN

Adres: Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Anestezi ve Reanimasyon Kliniği Ankara-TÜRKİYE

Tel : 0 312 291 25 25 - 0 505 715 41 25

E-Mail : Draycaozcan@Gmail.Com

The Role of Bilaterally Applied Schirmer Test in The Assesment of Dry Eye Disease

Kuru Göz Hastalığının Değerlendirilmesinde İki Taraflı Olarak Uygulanan Schirmer Testinin Yeri

Ömer Faruk RECEP

Özel Ortadoğu 19 Mayıs Hastanesi Ankara-TURKEY

Geliş Tarihi : 06.01.2015

Kabul Tarihi : 25.02.2015

ABSTRACT

Aim: The ophthalmologists accept the dry eye as a bilateral disease, but there is no information about the laterality of the dry eye in the commonly used definitions. In this study the laterality of dry eye disease was investigated with Schirmer test without anesthesia and the importance of bilateral testing was emphasized.

Material and Methods: In this study 300 patients having dry eye symptoms were evaluated. Those patients having lid abnormalities were not included. The measurements were performed in five minutes using 5x37 mm Whatman No. 41 test strips. The results were analysed using t test for independent samples.

Results: Of the cases, 233 were female and 67 were male. The mean age was 57.66 years (range 12-90 years, standard deviation 14.84). The analyses were performed in four ways. First analysis was performed in the whole group, the second on the subjects having Schirmer test values over nine mm bilaterally, the third on the cases having Schirmer test values lower than or equal to nine mm bilaterally and the last one on the cases having Schirmer test values over nine mm in one eye and the values lower than or equal to nine mm in the other eye. The differences in all of the comparisons were statistically significant ($p<0.01$).

Conclusions: Schirmer test without anesthesia gives statistically significant asymmetrical results in lower and higher values. In spite of high false rates of Schirmer test this result creates a suspicion about the bilaterality of the dry eye disease. So it is very important to test both eyes in suspicious cases.

Keywords: Dry eye syndrome, laterality, Schirmer test.

Özet

Amaç: Kuru göz, göz doktorları tarafından iki taraflı bir hastalık olarak kabul edilir, ancak yaygın kullanılan tanımlarda bununla ilgili bir ibare bulunmamaktadır. Bu çalışmada anestezişiz Schirmer testi ile kuru gözün tek taraflı mı, yoksa iki taraflı mı olduğu araştırılarak iki taraflı yapılmasının önemi ortaya konulmaya çalışılmıştır.

Yöntem ve Gereçler: Bu çalışmada kuru göz belirtileri bildiren 300 hasta ele alınmıştır. Kapak anormalliği olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Ölçümler 5x37 mm Whatman No. 41 test kağıtları kullanılarak beş dakikada gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar, bağımsız iki grup arası t testi kullanılarak analiz edilmiştir.

Bulgular: Olguların 233'ü kadın, 67'si erkek idi. Ortalama yaş 57,66 yıl idi (ranj 12-90 yıl, standart sapma 14,84). Analizler dört şekilde gerçekleştirildi. İlk analiz, çalışma grubunun tamamına uygulandı. İkinci analiz, Schirmer test değerleri iki gözde de dokuz mm'nin üzerinde çıkan olgulara uygulandı. Üçüncü grup, Schirmer test değerleri dokuz mm veya altında olan olgulardan oluşuyordu. Son grupta ise Schirmer test değerleri bir gözünde dokuz mm'nin üzerinde, diğer gözünde dokuz mm veya altında bulunan olgular vardı. Tüm gruplarda yapılan karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,01$).

Sonuç: Anestezişiz Schirmer testi, hem düşük hem de yüksek değerlerde istatistiksel olarak anlamlı asimetric sonuçlar vermektedir. Schirmer testinin güvenilirliği her ne kadar yüksek olmasa da bu sonuç kuru gözün iki taraflı olduğu konusundaki yargı hakkında bir şüphe uyandırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kuru göz hastalığı, lateralite, Schirmer testi.



Introduction

Dry eye was defined at the 1995 National Eye Institute/ Industry Dry Eye Workshop as a disorder of the tear film due to tear deficiency or excessive evaporation, which causes damage to the interpalpebral ocular surface and is associated with symptoms of ocular discomfort. Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop reviewed this definition and made a new definition in 2007. According to this commonly accepted definition dry eye is a multifactorial disease of the tears and ocular surface that results in symptoms of discomfort, visual disturbance, and tear film instability with potential damage to the ocular surface. It is accompanied by increased osmolarity of the tear film and inflammation of the ocular surface (1).

In medicine laterality of a disease is a very important information, but this information is deficient in both of the above definitions. This may be consciously forgotten, because it is very difficult to find a study about the bilaterality of dry eye disease in the literature.

In spite of the deficiency of this information most of the ophthalmologists know the dry eye as a bilateral disease severity of which changes between two eyes. I also think it as a bilateral disease, but not always. The ratio of bilaterality of dry eye should be studied with various diagnostic techniques. In this limited study results of Schirmer test, a very commonly used test in the diagnosis of dry eye, were evaluated in respect to the bilaterality.

Materials And Methods

Commercial Whatman No. 41 paper strips (Tear Touch Madhu Instruments, New Delhi India) were used in this study. The strip was directly inserted into the lateral part of the lower fornix without anesthesia while the patient was looking towards the

patients having dry eye symptoms from the charts. Since the study was planned retrospectively no informed consent was taken. Ethics Committee of the hospital has also decided that the approval was not required for the study. The principles of Helsinki declaration were taken into consideration.

The patients having lid abnormalities were excluded.

The analyses were performed in four ways. The first analysis was performed in the whole group. The second analysis was performed on the subjects having Schirmer test values over nine mm bilaterally. The third group included the cases having Schirmer test values lower than or equal to nine mm bilaterally and the last group was composed of the cases having Schirmer test values over nine mm in one eye and the values lower than or equal to nine mm in the other eye. The eye with the higher Schirmer measurements was analysed as higher value and the eye with the lower Schirmer measurement was analysed as lower value.

Results

Three hundred subjects were enrolled in this study. The mean age of the group was 57.66 years (range 12-90 years). Of the group 233 were female and 67 were male.

Because the data was obtained from the patients having dry eye symptoms, it can not be used for an epidemiological analysis, but the ratio of patients having Schirmer test values over nine mm in one eye and the values lower than or equal to nine mm in the other eye should be emphasized. It is 15.33% (46/300).

t-test for independent samples was used for statistical analysis (Table 1).

Table I. The summary of the data of the patients

	Group 1		Group 2		Group 3		Group 4	
	Higher value	Lower value	Higher value	Lower value	Higher value	Lower value	Higher value	Lower value
N	300	300	214	214	40	40	46	46
Mean	23.59	18.53	28.46	23.83	5.85	3.58	16.28	6.43
Standard deviation	10.55	11.16	7.17	8.32	2.41	2.55	6.68	2.08
Variation	111.3	124.55	51.41	69.22	5.81	6.50	44.62	4.33
T Value	5.69		6.34		4.05		9.56	
Table T Value	2.60		2.60		2.72		2.69	
Significance	P<0.01		P<0.01		P<0.01		P<0.01	

upper nasal quadrant. The length of the strip resting in the lower fornix was five mm and the length of the strip remaining outside the lid was 37 mm. The strip was removed at the end of five minutes and the length of wetting was read and recorded.

The study was performed on the examination findings of the

In the first group including all the subject t value was calculated to be 5.69. The difference between the means of the higher and the lower values was found to be statistically significant (p<0.01).

The second group included the subjects having Schirmer test

values over nine mm bilaterally and the t value was calculated as 6.34. The difference between the means of the higher and the lower values was found to be statistically significant ($p<0.01$).

The difference between the means of the higher and the lower values was found to be statistically significant ($p<0.01$) in the third group including the cases having Schirmer test values lower than or equal to nine mm bilaterally too. t value was calculated as 4.05.

In the last group including the cases whose Schirmer test values over nine mm in one eye and values lower than or equal to nine mm in the other eye t value was calculated as 9.56 and the difference between the means of the higher and the lower values was found to be statistically significant ($p<0.01$).

Discussion

Laterality is a very important information about the diseases. Some of the diseases affect only one eye and some of them affect both eyes equally or asymmetrically. This information helps the diagnosis and the differential diagnosis. It effects the decision of the clinician about the investigations and the treatment.

Since its introduction by Schirmer in 1903, the Schirmer test has been widely used for the assessment of the adequacy of tear production. Although the faults of the Schirmer test have been well documented, it is nevertheless still being used to assess tear production, especially in the diagnosis of keratoconjunctivitis sicca (2). It evaluates the volume of tears in potential dry eye candidates via a strip placed in the lower tear lake (3).

There is no consensus about the normal and pathological values of the Schirmer test although more than a century has passed over the first description. Schirmer reported that a normal cut off value of the Schirmer test was 15 mm wetting in five minutes without topical anesthesia(4). On the other hand, De Roeth and Van Bijsterveld reported a normal cut off value of 10 mm and five mm wetting in five minutes without topical anesthesia respectively (5, 6)I accepted the 10 mm as the lower limit of normal eyes and performed the statistical analyses according to this limit.

The study population was divided into four for the statistical analyses and statistically significant difference was recorded in each group. Lemp et al recorded the inter eye variability as a characteristic of dry eye disease not seen in normal subjects and that it was significantly increased in the early stage disease (7). They also added that the intereye variability might be considered a hallmark of dry eye and suggested the higher osmolarity value among two eyes as the relevant one in the diagnosis of dry eye. This is in contrast to our findings, because the Schirmer test results are not symmetrical in both subjects having lower and higher values.

In the diagnosis of dry eye we can not trust the result of one test. The diagnosis of dry eye is mainly based on clinical features

and some diagnostic tests. Because of its low cost and simplicity Schirmer test is the most commonly used screening test for assessment of tear production. On the other hand the value of Schirmer test in the diagnosis of dry eye has been in debate for its high false negative rate (8). In a study, the reproducibility of the Schirmer test was reported to be 54.5% in normal cases and 41.9% in dry eyes and the authors noted that these results indicated that the Schirmer test was not very reproducible in either normal subjects or in dry eyes (9).

In summary, Schirmer test without anesthesia gives statistically significant asymmetrical results in lower and higher values. Because of high false rates of Schirmer test this result can not exactly be applied to dry eye condition, but it creates a suspicion about the bilaterality of this disease. The laterality of dry eye disease should be studied with other more reliable tests or it should be emphasized in studies performed with other tests. In respect to the results of this study each eye should be evaluated separately and the treatment plans should be made separately.

References

1. International Dry Eye Workshop. The definition and classification of dry eye disease. In: 2007 Report of the International Dry Eye Workshop (DEWS) Ocul Surf. 2007;5(2): 75-92.
2. Cho P, Yap M. Schirmer test I. A review. Optom Vis Sci. 1993;70: 152-156.
3. Bitton E, Wittich W. Influence of eye position on the Schirmer tear test. Cont Lens Anterior Eye. 2013;18: 1367-1484.
4. Schirmer O. Studien zur physiologie und pathologie der tranenabsonderung und tranenabfuhr. Albrecht von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol. 1903;56: 197-291.
5. De Roeth A. Lacrimation in normal eyes. Arch Ophthalmol. 1953;49: 185-189.
6. Van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the sicca syndrome. Arch Ophthalmol. 1969;82(1) :10-14.
7. Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C, Castillo JMB, Geffen D, Tauber J, et al. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. Am J Ophthalmol. 2011;151: 792-798.
8. Li N, Deng XG, He MF. Comparison of the Schirmer I test with and without topical anesthesia for diagnosing dry eye. Int J Ophthalmol. 2012;5: 478-481.
9. Lee JH, Hyun PM. The reproducibility of the Schirmer test. Kor J Ophthalmol. 1988;2: 5-8.

Corresponding Author: Ömer Faruk RECEP

Address: Özel Ortadoğu 19 Mayıs Hastanesi, Ankara-TURKEY

GSM: 0 505 396 48 27

Fax: 0 312 479 93 40

E-mail: omerfarukrecep@yahoo.com

Kronik Hepatit B Hastalarında Delta Hepatit Sıklığı: Tek Merkez Retrospektif Çalışma

Delta Hepatitis Frequency in Chronic Hepatitis B Patients: Single Center Retrospective Study

Ahmet YOZGAT¹, Emin ALTIPARMAK¹, Selim DEMİRCİ¹, Özge ÇAĞLAYAN², Murat ALİYAZICIOĞLU¹,
Hasan Tankut KÖSEOĞLU¹, Ahmet Teoman ERTEN¹, Faruk ÇETİN¹, Enver ÜNER¹, Ersan ÖZASLAN¹,
Akif ALTINBAŞ¹

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

²Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara-TÜRKİYE

Geliş Tarihi : 23.01.2015

Kabul Tarihi : 02.02.2015

Özet

Amaç: Bu çalışmada üçüncü basamak bir referans hastanesi olan Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'ne başvuran kronik HBV hastalarında HDV görülme sıklığının tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmamıza Mayıs 2012 ile Mayıs 2014 arasında takip edilen tüm HBV pozitif hastalar dahil edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan 1035 hastanın ortalama yaşı 48 (17-90) olup hastaların % 58,1'i erkekti. otuz bir hastada (% 3) anti HDV pozitifliği. Hastaların sadece % 11,6'sı HBe Ag (+)'di.

Sonuç: Türkiye'nin batısında daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde hastanemizdeki HBV hastalarında HDV pozitiflik oranı % 3 idi. Daha önceki çalışmalarda Türkiye'nin doğusuyla batısı arasında HDV pozitiflik oranı % 1,9 ile % 6,3 arasında değişmektedir. Bu sonuçlar gelişmekte olan ülkelerde yapılan daha önceki çalışmalar ile benzerdir.

Anahtar Kelimeler: Delta hepatit, hepatit B virus enfeksiyonu

Abstract

Aim: To determine the incidence of HDV in chronic HBV population at a tertiary reference hospital.

Material and Methods: All of the HBV positive patients were included in to the study between May 2012 and May 2014.

Results: Mean age of 1035 patients was 48 (17-90) years old and 58,1 % of them were male. Anti HDV positivity was found in 31 patients (3 %). Only 11,6 % of our patients were HBe Ag (+).

Conclusion: The rate of HDV positivity among HBV patients 3 % in our hospital was similar with the recent investigation published in western part of Turkey. The mean HDV prevalence was reported as 1,9 – 6,3 % in previous studies from western to eastern Turkey. This results supported the literature determined from developing countries of the world.

Keywords: Delta hepatitis, hepatitis B virus infection

Giriş

Hepatit D virüs enfeksiyonu (HDV) ilk olarak kronik hepatit B hastalarında 1977 yılında saptanmıştır. HDV, insanda enfeksiyona yol açan en küçük virüstür [1]. HDV sadece kronik HBV enfeksiyonu olan insanlarda hepatite yol açan defektif bir satellit virüstür [2]. HDV virionu dışarda HBs antijeninden oluşan bir lipoprotein zarf, içerde tek sarmallı RNA'dan oluşan HDV genomu ve HD antijeni (HDAg)'nden oluşmaktadır [3].

Dünyada 8 ayrı genotipi tesbit edilmiştir. Ülkemizde ve dünyada en sık görülen tip genotip 1 olup şiddetli bir karaciğer hastalığına ve hızla gelişen siroza yol açmaktadır [4]. Genotip 2 Uzakdoğu Asya ülkelerinde sıklıkla görülürken daha yavaş seyirli bir hastalığa, Genotip 3 ise Güney Amerika'nın kuzey ülkelerinde görülmekte olup şiddetli bir hastalığa neden olmaktadır [5-7]. Geri kalan beş genotip ise oldukça nadirdir [8].

HDV eğer altta yatan bir kronik HBV enfeksiyonu zemininde ortaya çıkıyorsa süper-enfeksiyon, HBV ile birlikte ortaya çıkıyorsa bu da ko-enfeksiyon olarak adlandırılmaktadır. Ko-enfeksiyon genellikle akut gelişir ve kendi kendini sınırlama özelliğine sahiptir. Süper-enfeksiyon ise sıklıkla fulminan akut hepatit ve sonunda siroz ile sonuçlanan ciddi kronik aktif hepatitten sorumlu tutulmaktadır [9, 10]. HDV enfeksiyonu tanısı için HBs Ag (+) olmalıdır. Ko-enfeksiyon'da HBs Ag ile birlikte Anti HBc IgM ve Anti HDV IgM (+) saptanırken süper-enfeksiyonda HBs Ag ile birlikte sadece Anti HDV Ig M (+) olarak saptanır. Anti HDV total, ko-enfeksiyonda genelde geç dönemde yükselirken, süper-enfeksiyonda erken dönemde yükselir [11].

Yapılan çalışmalarda HDV'nin HBV replikasyonunu baskıladığı gösterilmiştir [12]. HDV ile süper veya ko-enfeksiyonda genellikle HBV virolojik yükü düşüktür. Bu nedenle HBV/HDV süper-enfeksiyonu ile ilişkili karaciğer hastalığı öncelikle HDV'ye bağlanmakta ve bu nedenle de HDV'yi esas alan interferon bazlı tedaviler ön planda kullanılmaktadır [13, 14].

Eldeki veriler dünya genelinde HBV taşıyıcılarının ortalama % 5'inin HDV ile infekte olduğunu göstermektedir [15]. Dünya genelinde yaklaşık 15 milyon HDV ile infekte hasta bulunduğu düşünülmektedir. HDV prevalansının en yüksek olduğu bölgeler; Akdeniz ve Amazon havzası, Orta Doğu,

Batı Afrika ve Orta Asya bölgeleridir [16]. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise HDV sıklığı batı bölgelerde daha düşük (% 1-2 ve 4,8-12,1) doğu bölgelerde daha yüksek (% 8 -10 ve 27,1 - 33,3) bulunmuştur [17-19].

Bu çalışmada, üçüncü basamak bir referans hastanesi olan Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'ne başvuran kronik HBV hastalarında HDV görülme sıklığının tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem ve Gereçler

Bu çalışmada Mayıs 2012 – Mayıs 2014 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine başvuran 1035 kronik HBV hastası retrospektif olarak incelenmiştir. HBs Ag (+) hastalar anti-HDV seroprevalansları yönünden retrospektif olarak değerlendirildi. Ayrıca hastaların yaş, cinsiyet ve HBe Ag pozitiflik durumları da değerlendirildi. Hastaların tüm verileri Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesine veri tabanından temin edilmiştir. Çalışmanın istatistiksel analizi IBM SPSS statistics 22 ile gerçekleştirilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya 1035 HBs Ag (+) hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 48 (17-90) olup , % 58,1'i erkek idi. 1035 hastanın 31'inde (% 3,0) anti HDV pozitifliği tesbit edilmiştir.

Hastalarımızın % 11,6'sında HBe Ag (+) iken % 83,4'ünde anti HBe (+) saptanmıştır. Bulgular tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Kronik HBV hastalarının demografik özellikleri, Anti HDV sıklığı

Yaş ortalaması	48,07±13,8
Cinsiyet, E/K, n (%)	601 (58,1) / 434 (41,9)
HBe Ag (-) / HBe Ag (+), n (%)	915 (88,4) / 120 (11,6)
Anti HBe (-) / Anti HBe (+), n (%)	172 (16,6) / 863 (83,4)
Anti HDV pozitifliği, n (%)	31 (3,0)

Tartışma

Dünya genelinde HBV hastalarında HDV seropozitivlikleri gelişmiş ülkelerde % 5 iken az gelişmiş ülkelerde % 5-10 seviyesindedir. Ülkemizde yapılan çalışmaların değerlendirildiği bir metaanalizde bu oranlar 1995 öncesi yapılan çalışmalarda batı bölgelerde % 38,3 iken doğu bölgelerde % 66,4'e kadar çıkmaktadır. 1995 sonrası yayınlarda ise batı bölgelerde bu oran % 20 doğu bölgelerde % 46,4'e kadar gerilemiştir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise HDV seropozitivlikleri daha düşük seviyelerde bulunmaktadır. HDV sero-pozitifliği, Yurtsever ve arkadaşlarınca yapılan çalışmada % 6,3, Altınbaş ve arkadaşlarınca yapılan çalışmada % 2,0, İnci ve arkadaşlarınca yapılan çalışmada % 3,4 olarak bulunmuştur [17, 20]. Türkiye genelinde yapılan başka bir çalışmada anti HDV sero-pozitifliği %3,4 olarak bulunmuştur [23]. Bu sonuçlara benzer olarak yaptığımız çalışmada 2 yıl boyunca takip edilen 1035 HBV hastanın 31'inde (%3,0) Anti HDV (+) olarak saptanmıştır.

Dünya genelinde daha iyi korunma, farkındalık artışı, aşılama ile HDV prevalansında genel bir düşüş görülmeyle birlikte Asya-Pasifik bölgesinde halen majör bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir [13]. Bizim çalışmamızda da ülkemizde yapılan diğer çalışmalara paralel olarak HDV sero-pozitifliğinin düşmekte olduğu gösterilmiştir. Bu durumun ülkemizde yenidoğana yönelik rutin olarak başlatılan HBV aşı programının etkili olduğu düşünülmektedir. Kronik HBV hastalarında HDV birlikteliği bulunması, HBV monoenfeksiyonuna göre hastalığın gidişatını kötüleştirmekte ve hepatosellüler kanser gelişme riski ve hepatik dekompansementasyon riskini belirgin şekilde arttırmaktadır. Bu nedenle bütün kronik HBV hastalarında HDV pozitifliğinin araştırılması önemli ve gereklidir.

Yapılan bazı çalışmalar, HDV sıklığının altta yatan hastalığın şiddeti arttıkça arttığını göstermiştir. Sağlıklı kronik HBV taşıyıcılarında HDV pozitiflik oranı yaklaşık

% 5'dir [15]. Kronik HBV monoenfeksiyonuna göre HDV superenfeksiyonunda siroz gelişim riski 3 kat daha fazla olup daha hızlı siroz gelişir [24, 25]. Çalışmamız retrospektif bir veri inceleme araştırması olduğu için ulaşılamayan verilerin çokluğu da göz önüne alınarak HBV enfeksiyonunun evresi hakkında elde edilen verilerin sağlıklı olmayacağı düşünülerek çalışma dışı bırakılmıştır. Bu durum, çalışmamızın kısıtlılığıdır.

Sonuç olarak, HDV enfeksiyonu, tüm dünyada olduğu gibi rutin HBV aşılama programı ve hijyen koşullarındaki artışa bağlı olarak son dekatta azalma göstermiştir. Ancak HDV enfeksiyonu, gelişmiş toplumların aksine ülkemiz için bir halk sağlığı sorunu olarak yer almaya devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Lin, J.H., et al., Characterization of hepatitis delta antigen: specific binding to hepatitis delta virus RNA. *J Virol*, 1990. 64(9): p. 4051-8.
2. Yurdaydin, C., et al., Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat*, 2010. 17(11): p. 749-56.
3. Taylor, J., Negro, F., Rizzetto, M., Hepatitis delta virus: From structure to disease expression. 1992: *Rev Med Virol*.
4. Shakil, A.O., et al., Geographic distribution and genetic variability of hepatitis delta virus genotype I. *Virology*, 1997. 234(1): p. 160-7.
5. Wu, J.C., et al., Genotyping of hepatitis D virus by restriction-fragment length polymorphism and relation to outcome of hepatitis D. *Lancet*, 1995. 346(8980): p. 939-41.
6. Hadler, S.C., et al., Epidemiology and long-term consequences of hepatitis delta virus infection in the Yucpa Indians of Venezuela. *Am J Epidemiol*, 1992. 136(12): p. 1507-16.
7. Popper, H., et al., Histologic studies of severe delta agent infection in Venezuelan Indians. *Hepatology*, 1983. 3(6): p. 906-12.
8. Le Gal, F., et al., Eighth major clade for hepatitis delta virus. *Emerg Infect Dis*, 2006. 12(9): p. 1447-50.
9. Taylor, J.M., Hepatitis delta virus. *Virology*, 2006. 344(1): p. 71-6.

10. Davaalkham, D., et al., Hepatitis delta virus infection in mongolia: analyses of geographic distribution, risk factors, and disease severity. *Am J Trop Med Hyg*, 2006. 75(2): p. 365-9.
11. Aragona, M., et al., Serological response to the hepatitis delta virus in hepatitis D. *Lancet*, 1987. 1(8531): p. 478-80.
12. Williams, V., et al., Hepatitis delta virus proteins repress hepatitis B virus enhancers and activate the alpha/beta interferon-inducible Mx gene. *J Gen Virol*, 2009. 90(Pt 11): p. 2759-67.
13. Abbas, Z. and R. Afzal, Life cycle and pathogenesis of hepatitis D virus: A review. *World J Hepatol*, 2013. 5(12): p. 666-75.
14. Wedemeyer, H., et al., Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med*, 2011. 364(4): p. 322-31.
15. Rizzetto, M., A. Ponzetto, and I. Forzani, Epidemiology of hepatitis delta virus: overview. *Prog Clin Biol Res*, 1991. 364: p. 1-20.
16. MCC, L., ed. Hepatitis Delta Virus. *Encyclopedia of Virology*, ed. G.A. Webster RG 1994, Academic Press LTD.: London. 574-580.
17. Degertekin, H., et al., Seropositivity for delta hepatitis in patients with chronic hepatitis B and liver cirrhosis in Turkey: a meta-analysis. *Liver Int*, 2008. 28(4): p. 494-8.
18. Degertekin, H. and G. Gunes, Horizontal transmission of hepatitis B virus in Turkey. *Public Health*, 2008. 122(12): p. 1315-7.
19. Association, T.L.R. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği Ulusal Hepatit Sıklığı Çalışması (TÜRKHEP 2010). 2010.
20. Altınbas A , Y.B., Ekiz F et al, The incidence of delta hepatitis seropositivity in HBsAg positive patients. *Cumhuriyet Med J*, 2012. 34: p. 56-59.
21. İnci A, F.M., Muderrisoğlu C, Investigation of Anti-Hepatitis Delta Virus and Anti-Hepatitis C Virus in Patients with Hepatitis B Virus Infection. *İstanbul Med J*, 2013. 14: p. 109-11.
22. Yurtsever SG, E.H., Gungor S et al, Hepatit B Virus Enfeksiyonunda Delta Antikoru Sıklığı ve Klinik Önemi. *Viral Hepatit Dergisi*, 2011. 17(2): p. 69-73.
23. Altınbas A, Baser E, Burkan A, Ertugay E, Kariburyo MF, Baser O Retrospective analysis of total direct medical costs associated with hepatitis B patients with oral antiviral versus pegylated interferon therapy in Turkey *J Viral Hepat*. 2014 Nov;21(11):794-801.
24. Farci, P. and G.A. Niro, Clinical features of hepatitis D. *Semin Liver Dis*, 2012. 32(3): p. 228-36.
25. Nouredin, M. and R. Gish, Hepatitis delta: epidemiology, diagnosis and management 36 years after discovery. *Curr Gastroenterol Rep*, 2014. 16(1): p. 365.

Sorumlu Yazar: Dr. Ahmet YOZGAT

Adres: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Gastroenteroloji Kliniği, Ankara- TÜRKİYE

Tel : 0 312 508 40 00

E-posta : a_yozgat@yahoo.com

Tinnitus With Normal Hearing Population: A Retrospective Chart Review of High Frequency Audiometry, Quality of Life and Laboratory Findings

Normal İşiten Popülasyonda Tinnitus: Yüksek Frekans Odyometri, Yaşam Kalitesi Anketleri ve Laboratuvar Bulgularının Retrospektif İncelenmesi

Arzu TUZUNER¹, Hatice KARADAŞ¹, Cemile AÇIKGÖZ¹, Yunus KARADAVUT M.D.², Refik ÇAYLAN³

¹Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB Kliniği, Ankara-TURKEY

²Sağlık Bakanlığı Varto Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB Kliniği, Muş-TURKEY

³Baku Medikal Plaza Hastanesi, Bakü-AZERBAIJAN

Geliş Tarihi : 26.01.2015

Kabul Tarihi : 27.02.2015

Abstract

Aim: Tinnitus is a common symptom in otolaryngology practise and usually accompanied to hearing loss. The present study focused on tinnitus patients with normal hearing levels to find out especially early onset high frequency losses, reconsider the possible precipitating factors and expose the morbidity of tinnitus with questionnaires.

Material and Methods: A retrospective chart review of 62 tinnitus patients who deny hearing loss and 43 patients without tinnitus as control group are enrolled to this study. The data of audiometric evaluation with high frequencies and blood tests are analysed. Kuk and Ohsaki questionnaires obtained from tinnitus patients to evaluate the quality of life impairment. Subjects with Meniere's disease, depression, anxiety disorders, tinnitus following acoustic trauma are excluded from the study.

Results: Comparison of biochemical findings between tinnitus and control group showed that HDL levels were statistically lower in tinnitus group ($p=0.011$). Hearing impairment at 4 and 8 kHz in tinnitus group was worse than control group ($p=0,004$ and $p=0,002$ respectively). Patients who have tinnitus over 90 days have worse outcome in 4,8 and 12,5 kHz. than ≤ 90 days ($p<0,05$). Kuk 1 scores were higher than Kuk 2 and Kuk 3, and Kuk 2 scores were higher than Kuk 3 ($p<0.001$).

Conclusion: Lipid disorders may have a role in tinnitus etiology. Significant high frequency downfall in audiometry compared to control group, also the broad spectrum frequency loss in acute versus chronic tinnitus group make us think that sudden sensorineural hearing loss may present with tinnitus as a single finding and may overlooke by routine audiometric evaluation.

Keywords: Tinnitus, hearing impairment, quality of life, dyslipidemias.

Özet

Amaç: Tinnitus otolaringoloji pratiğinde sık karşılaştığımız bir semptom olup genellikle işitme kaybına eşlik eder. Bu çalışmada, işitme düzeyleri normal sınırlarda olan tinnitus hastalarında özellikle yüksek frekans işitmedeki erken dönem etkilenmeler, alta yatan olası faktörler ve tinnitus anketleri ile morbiditenin ortaya konması hedeflenmiştir.

Yöntem ve Gereçler: İşitme kaybı tariflemeyen tinnituslu 62 hasta ile, tinnitusu olmayan 43 vakalık bir kontrol grubu verileri, retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalara ait yüksek frekansları da içeren odyometri ve rutin kan testleri analiz edilmiştir. Kuk ve Ohsaki anketleri ile tinnitus hastalarının yaşam kalitesi değerlendirilmesi yapılmıştır.

Bulgular: Biyokimyasal veriler karşılaştırıldığında, tinnitus grubunda HDL düzeylerinin belirgin olarak düşük olduğu bulunmuştur ($p=0.011$). Dört ve 8 kHz deki işitme eşikleri tinnitus grubunda anlamlı düzeyde azalmıştır (sırasıyla

$p=0,004$ and $p=0,002$). Tinnitus süresini 90 gün ve üzeri tarifleyen vakaların işitme eşikleri ≤ 90 gruba göre 4,8 ve 12,5 kHz. de belirgin olarak düşüktür ($p<0,05$). Kuk 1 skoru ortalaması, Kuk 2 ve Kuk 3 skorlarından , Kuk 2 skorları Kuk3 den anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.001$).

Sonuç: Lipid düzeylerindeki bozulmalar tinnitus etyolojisinde rol oynayabilir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, akut tinnitus grubunda kronik tinnitus grubuna göre daha belirgin ve sınırlı bir spektrumda işitme kaybı görülmesi yüksek frekanslarda oluşan ani işitme kaybının ilk semptomu olarak tinnitusun karşımıza çıkıp çıkmadığını akla getirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tinnitus, işitme kaybı, yaşam kalitesi, dislipidemiler.

Introduction

In United States an average of 50 million people are affected by tinnitus, where its incidence increases with age [1]. Subjective tinnitus, which is usually accompanied by hearing loss, and isolated tinnitus, affecting those with normal hearing, is an important quality of life issue in the population. Subjects with tinnitus usually have hearing deterioration in different pitch but it is not necessarily relevant to all sensorineural losses or auditory pathways [2]. Although in clinical practice, audiometric evaluation is restricted to a broad spectrum of speech frequencies, hearing losses including high pitch are not always caught by examiners. The projection of the hearing loss to brainstem may vary from one person to another.

The etiology of tinnitus associated with or without hearing loss is still unclear. However, metabolic disorders such as hyperlipidemias, diabetes mellitus, hyperuricemia are hypostesed as a cause of free oxygen radical damage. Although due to diminished cochlear airflow, pathologic changes in stria vascularis or loss of inner/outer hairy cells are observed with these systemic diseases [3,4,5].

Subjects with tinnitus are more prone to anxiety and depression. Also poor concentration and sleeping disorders are common presenting symptom of these patients [6,7]. However there is one objective assessment system available to determine the degree of tinnitus, still subjective questionnaires are widely used for understanding physical, functional, social effects on life and response to treatment modalities are described in the literature [8,9,10,11,12].

This study presents retrospective data analysis of tinnitus patients having hearing levels within normal limits (pure ton average <20 dB). The objective is to (i) determine the correlation to laboratory findings (if any).

Materials And Methods

The study involved 62 subjective tinnitus cases and 43 patients without tinnitus who applied to Etlik İhtisas Training and Research Hospital, Ankara since June 2011 to

April 2012. All subjects were evaluated for otomicroscopy, pure tone audiometry with high frequency and routine blood samples including hemogram, cholesterol levels, vitamin B12, copper, zinc and iron. Exclusion criteria's for this study includes patients with a history of ototoxic drug usage, tinnitus following acute traumatic hearing loss and depression and anxiety disorders.

Tinnitus handicap questionnaires (Ohsaki et al., Kuk et al.) were used for evaluating the quality of life issues [10,11]. Seven questions are asked to patient to answer containing three choices for each as (i) always (ii) sometimes (iii) never. Maximum score was 7 and minimum score was 0 regarding the degree of tinnitus.

Participants also evaluated by 27- item questionnaire designed by Kuk et al. which consist of three different factors (Factor1: the physical, emotional, and social consequences of tinnitus Factor 2: Hearing ability of patients Factor 3: Patients' view of tinnitus) and answered 'yes' or 'no'.

Statistical Analysis

Data analysis was performed by using SPSS for Windows, version 11.5 (SPSS Inc., Chicago, IL, United States). The discrete metric variables were shown as mean \pm standard deviation or median (min-max). The numbers of cases and/or percentages were used for categorical variables. Moreover, the mean age difference between groups was compared by student's T-test; otherwise; Mann Whitney U test was applied for comparison of laboratory and audiometric parameters. Categorical data were analyzed using Pearson's Chi-square or Fisher's exact test, where applicable. The Friedman test was used to identify whether the variation between the median Kuk score among different measurement times was statistically significant or not. When the p-value obtained from the Friedman test is statistically significant, the Wilcoxon Sign Rank test was applied to determine which measurement time differed from the others. A p-value less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

Among the 62 tinnitus cases, 46 patients were diagnosed with unilateral tinnitus, 16 with bilateral tinnitus and all subjects had normal hearing. Patient demographics between tinnitus and control groups including age, sex, systemic disease and medication usage are compared and no statistically significant difference was observed (i.e. $p > 0,05$ is high statistical significance) (Table 1).

Table 1. Definition of acute kidney injury according to the KDIGO guideline (10)

Variables	Control (n=43)	Tinnitus (n=62)	p-value
Age	52,6±11,2	51,7±12,5	0,698
Sex			0,053
Men	14 (%32,6)	32 (%51,6)	
Women	29 (%67,4)	30 (%48,4)	
Systemic Disease	9 (%20,9)	19 (%30,6)	0,268
Medication	4 (%9,3)	8 (%12,9)	0,757
Side			
Right	-	17 (%27,4)	-
Left	-	29 (%46,8)	-
Bilateral	-	16 (%25,8)	-
Duration			
≤90 days	-	27 (%43,5)	-
>90 days	-	35 (%56,5)	-

Hearing Levels

Considering the distribution of hearing impairment in frequencies between control and tinnitus groups, the tinnitus group has significantly worse outcomes on 4 and 8 kHz frequencies compared to the control group ($p=0,004$ and $p=0,002$). However at 12.5 and 16 kHz, hearing levels were similar for both groups ($p > 0,05$) (Table 2).

Table 2. Comparison of control and tinnitus groups at each frequency

Frequency	Control (n=43)	Tinnitus (n=62)	p-value
4000 Hz	22,5 (5-62,5)	30 (5-105)	0,004
8000 Hz	30 (7,5-72,5)	45 (5-105)	0,002
12500 Hz	52,5 (10-85)	70 (0-87,5)	0,079
16000 Hz	55 (25-55)	55 (0-75)	0,203

Furthermore results indicated that subjects ≤ 50 years of age have worse hearing levels on 4, 8, 12.5 and 16 kHz frequencies than > 50 years of age in tinnitus group ($p < 0,001$).

In comparing the acute (≤ 90) and chronic (> 90) tinnitus groups, the results showed a significant worsening in 4, 8 and 12.5 kHz hearing levels in the chronic tinnitus group ($p < 0,05$). There was no significant relationship between the groups at the 16 kHz frequency ($p = 0,295$).

Laboratory Findings

HDL levels are found to be significantly lower and the monocyte percentage is found to be higher in tinnitus group ($p = 0,011$ and $p < 0,001$, respectively). Furthermore LDL levels are lower in the control group compared to the tinnitus group (7% vs. 1,6%), observed Fe levels were lower in the tinnitus group compared to the control group (7% vs. 19.4%), the Fe bounding capacity is higher in the tinnitus group than the control group (17.7% vs. 4.7%), however, these results were not statistically significant. In both groups age ≥ 50 years of patients have significantly lower Htc, Fe and Cu levels also higher triglyceride levels. ($p < 0,05$). And also triglyceride, albumin and Htc levels were higher in men than women. ($p = 0,018$; $p = 0,044$ ve $p = 0,006$ respectively). Considering duration of symptoms between the acute tinnitus group and chronic tinnitus group, none of the observed differences were statistically significant.

Discussion

In this study we have evaluated three different aspects of tinnitus in patients without hearing loss. The first one was the hearing impairment at high frequencies. The second one was for analysis of underlying metabolic diseases or mineral deficiencies accompanying tinnitus when compared to a healthy population. The third one was the impact on the quality of life based on Ohsaki and Kuk tinnitus handicap scoring scales.

These findings could suggest that acute tinnitus may be the first symptom of sudden sensorineural hearing loss or progressive process which is currently underestimated by clinicians.

Etiologic factors for tinnitus are metabolic disorders, mineral and vitamin deficiencies [3,13,14]. Increased blood viscosity, damage to hair cells and stria vascularis due to hyperlipidemia is blamed for auditory system impairment [15,16]. Sutbas et al. showed a significant improvement of tinnitus and hearing loss in acute acoustic trauma patients with hyperlipidemia [17]. M-Shirazi et al. compared lipid

levels of a tinnitus group and the general population and found no significant difference in their study but the control group seemed to be lacking in tinnitus investigation during the study [18]. In conflict, Sutbas et al. showed a difference between low cholesterol diets and hypolipidemic therapy in 42 tinnitus and high frequency hearing loss patients with hyperlipidemia [17]. Suckfüll et al. administered single fibrinogen/LDL apheresis as an alternative to routine medical treatment in sudden sensorineural hearing loss patients with and without tinnitus. They stated that these alternative methods are useful for diminishing mean sound level especially for high LDL levels [19]. Olzowy et al. compared the atorvastatin and placebo in patients with high cholesterol levels accompanying presbiacusis and tinnitus [3]. Although they did not observe a statistically significant relief in tinnitus, they reported a remarkable improvement in the atorvastatin group. In this study, HDL levels in particular were significantly lower and the percentage of LDL levels was higher in the tinnitus group compared to the control group.

Diabetes mellitus is also cause thickening of endothelial part of modiolar vessels and as a result of this disturbance in blood flow, prone to noise damage is observed in mice [20,21]. Hyperuricemia is another potential risk factor for micro-flow of cochlea and Sherifa et al. observed a meaningful decay on both transient evoked/ distortion product otoacoustic emissions in 4 and 5 kHz frequencies in these patients without hearing loss compared to control group [22]. But there is not specific data for these conditions relevant to isolated tinnitus.

Iron, Zn and Cu are important minerals for inner ear cochlear enzymes, and cochlear cell viability. As a consequence deficiency of these minerals result in loss of inner/outer hair cell or stereocilia by demonstrated in experimental studies[23,24]. Ochi et al. investigated serum zinc levels between patients with tinnitus and a healthy population but did not find any significant difference between control and tinnitus groups [25]. Anemia due to iron deficiency have an indirect effect by reduced oxygen transportation to cochlear microflow and experimental studies support that the increased vulnerability of the inner ear cells may have a role in hearing losses [24]. This study also did not find any significant relationship in zinc levels between control and tinnitus groups although iron and zinc deficiency rates were higher in the older population of all groups (control and tinnitus).

Objective tinnitus is effecting high variety of older population and constant course of the symptom effects

patients in greater depth[26]. Crocetti et al. investigated the impact of tinnitus on the patient's quality of life using the Tinnitus Handicap Inventory (THI) and found that this questionnaire is a good predictor of patients older than 38 with high levels of depression and anxiety. The otolaryngologist should investigate the diagnosis in greater depth with psychological tests and, if necessary, a psychiatric consultation should seek for these patients [12].

According to the results of the study performed by Vanneste et al. on the perception of the tinnitus with the same intensity in different sexes, the female gender was found to be more responsive and had higher depression scores due to increased activity of orbitofrontal cortex [27]. In this study, there were no statistically significant gender differences in both Ohsaki and Kuk scoring but Kuk1 scores were prominently higher than Kuk2 and Kuk3[in females versus males]. These results suggests that tinnitus should be accepted as a physical and emotional disruption rather than a component of hearing impairment implying that psychiatric support should be considered as a part of treatment of these patients.

Hearing impairment of 4, 8, 12.5 kHz were better in tinnitus groups of ≤ 90 days and >90 days respectively. These results suggest there is an ongoing degenerative process which could serve to alert clinicians as an undetermined hearing loss and therefore lead to avoid it with preventive medications.

Conclusion

Tinnitus can occur in people with normal hearing. For early stages of tinnitus, further studies need to be undertaken in order to consider audiometry extended into high frequencies and what this test can offer regarding the early evidence of sudden sensorineural hearing loss for tinnitus patients and administering medical therapy could be an option for these patients before the loss is preventable.

References

1. American Tinnitus Association. www.ATA.org. accessed in September, 2009.
2. Ochi K, Ohashi T, Kenmochi M. Hearing impairment and tinnitus pitch in patients with unilateral tinnitus: comparison of sudden hearing loss and chronic tinnitus. *Laryngoscope* 2003; 113: 427-31.
3. Olzowy B, Canis M, Hempel JM, et al. Effect of atorvastatin on progression of sensorineural hearing loss and tinnitus in the elderly: results of a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Otol Neurotol* 2007; 28: 455-8.
4. Du Z, Yang Y, Hu Y, et al. A long-term high-fat diet increases



- oxidative stress, mitochondrial damage and apoptosis in the inner ear of D-galactose-induced aging rats. *Hear Res* 2012; 287:15-24.
5. Aimoni C, Bianchini C, Borin M, et al. Diabetes, cardiovascular risk factors and idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a case-control study. *Audiol Neurootol* 2010; 15: 111-5.
 6. Campos GR, Moura KH, Sarmiento CT, et al. Is the Degree of Discomfort Caused by Tinnitus in Normal-Hearing Individuals Correlated with Psychiatric Disorders? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 48: 658-63.
 7. Zirke N, Seydel C, Szczepek AJ, et al. Psychological comorbidity in patients with chronic tinnitus: analysis and comparison with chronic pain, asthma or atopic dermatitis patients. *Qual Life Res* 2013; 22: 263-72.
 8. Das SK, Wineland A, Kallogjeri D, Piccirillo JF. Cognitive speed as an objective measure of tinnitus. *Laryngoscope* 2012; 122: 2533-8.
 9. Monzani D, Barillari MR, Alicandri Ciufelli M, et al. Effect of a fixed combination of nimodipine and betahistine versus betahistine as monotherapy in the long-term treatment of Ménière's disease: a 10-year experience. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2012; 32: 393-403.
 10. Kuk FK, Tyler RS, Russell D, Jordan H. The psychometric properties of a tinnitus handicap questionnaire. *Ear Hear*. 1990; 11: 434-45.
 11. Ohsaki K, Ueno M, Zheng HX, et al. Evaluation of tinnitus patients by peroral multi-drug treatment. *Auris Nasus Larynx* 1998; 25: 149-54.
 12. Crocetti A, Forti S, Ambrosetti U, Bo LD. Questionnaires to evaluate anxiety and depressive levels in tinnitus patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 140: 403-5.
 13. Almeida TA, Samelli AG, Mecca Fdel N, et al. Tinnitus sensation pre and post nutritional intervention in metabolic disorders. *Pro Fono* 2009; 21: 291-7.
 14. Shemesh Z, Attias J, Ornan M, et al. Vitamin B12 deficiency in patients with chronic-tinnitus and noise-induced hearing loss. *Am J Otolaryngol* 1993; 14: 94-9.
 15. Cai Q, Du X, Zhou B, et al. Effects of simvastatin on plasma lipoproteins and hearing loss in apolipoprotein E gene-deficient mice. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2009; 71: 244-50.
 16. Saito T, Sato K, Saito H. An experimental study of auditory dysfunction associated with hyperlipoproteinemia. *Arch Otorhinolaryngol* 1986; 243: 242-5.
 17. Sutbas A, Yetiser S, Satar B, et al. Low-cholesterol diet and antilipid therapy in managing tinnitus and hearing loss in patients with noise-induced hearing loss and hyperlipidemia. *Int Tinnitus J* 2007; 13: 143-9.
 18. M-Shirazi M, Farhadi M, Jalessi M, et al. Prevalence of dyslipidemia among Iranian patients with idiopathic tinnitus. *J Res Med Sci* 2011; 16: 890-6.
 19. Suckfüll M, Hearing Loss Study Group. Fibrinogen and LDL apheresis in treatment of sudden hearing loss: a randomised multicentre trial. *Lancet*. 2002; 360:1811-7. Erratum in: *Lancet*; 361: 1916.
 20. Kariya S, Cureoglu S, Fukushima H, et al. Comparing the cochlear spiral modiolar artery in type-1 and type-2 diabetes mellitus: a human temporal bone study. *Acta Med Okayama* 2010; 64: 375-83.
 21. Fujita T, Yamashita D, Katsunuma S, et al. Increased inner ear susceptibility to noise injury in mice with streptozotocin-induced diabetes. *Diabetes* 2012; 61: 2980-6.
 22. Hamed SA, El-Attar AM. Cochlear dysfunction in hyperuricemia: otoacoustic emission analysis. *Am J Otolaryngol* 2010; 31: 154-61.
 23. Sun AH, Li JY, Xiao SZ, et al. Changes in the cochlear iron enzymes and adenosine triphosphatase in experimental iron deficiency. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 99: 988-92.
 24. Sun AH, Wang ZM, Xiao SZ, et al. Sudden sensorineural hearing loss induced by experimental iron deficiency in rats. *ORL* 1992; 54:246-50.
 25. Ochi K, Kinoshita H, Kenmochi M, et al. Zinc deficiency and tinnitus. *Auris Nasus Larynx* 2003; 30: S25-8.
 26. Gopinath B, McMahon CM, Roachtchina E, et al. Incidence, persistence, and progression of tinnitus symptoms in older adults: the Blue Mountains Hearing Study. *Ear Hear* 2010; 31: 407-12.
 27. Vanneste S, To WT, De Ridder D. The psychometric properties of the Tinnitus Handicap Questionnaire in a Dutch-speaking population. *Clin Otolaryngol* 2011; 36: 9-16.

Corresponding Author: Uzm. Dr. Arzu TÜZÜNER

Address: Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB Kliniği, Ankara-TURKEY

Phone: +90-312-595 35 56

Fax: +90-312-508 31 66

E-mail: arzualanya@yahoo.com

Böbrek Fonksiyon Bozukluğu Olan Multipl Myelom Olgularının Demografik ve Laboratuvar Özellikleri

Demographic and Laboratory Features of Multiple Myeloma Patients with Renal Dysfunction

Aydın ÇİFCİ¹, Mansur KAYATAŞ²

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kırıkkale-TÜRKİYE

²Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Sivas-TÜRKİYE

Geliş Tarihi : 03.02.2015

Kabul Tarihi : 23.02.2015

Özet

Amaç: Hastanemizde tanı alan myelom nefropatili olguların demografik ve laboratuvar özelliklerin prognostik etkileri ile, uygulanan tedavilerin böbrek fonksiyonlarını düzeltici etkilerinin karşılaştırılmasını amaçladık.

Yöntem ve Gereçler: Klinikte takip ettiğimiz 16 myelom nefropatili (12 erkek 4 kadın, yaş ortalaması 56±17) olguyu retrospektif olarak inceledik. Hastaların demografik özellikleri laboratuvar parametreleri değerlendirildi. Akut böbrek hasarı varlığı KDIGO kriterlerine göre belirlendi. Kemoterapi olarak 10 olguya VAD, 5 olguya MP protokolleri uygulandı. Serum kreatinin düzeyinde en az %25'lik düşme veya hemodiyaliz tedavisine ara verilenler tedaviye yanıt alınan olgular olarak kabul edildi. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: En sık başvuru şikayeti 10 olguda (%62,5) olan kemik (özellikle bel) ağrısıydı. Olguların hepsi anemikti ve böbrek hasarını tetikleyen faktörler olarak 13 olguda (%81,2) hiperürisemi, 9 olguda (%56,2) analjezik kullanımı, 6 olguda (% 37,5) hiperkalsemi, 6 olguda (% 37,5) dehidratasyon, 5 olguda, (%31,2) infeksiyon, 1 olguda (%6,2) kanama tespit edildi. Böbrek fonksiyonları düzelen olgularda yaş, cinsiyet, evre, myelom tipi, sedimentasyon, CRP, LDH, beta-2 mikroglobulin, kreatinin, total protein, albumin, hemoglobin, ürik asit, sodyum, proteinüri miktarı ve kemoterapi protokolünü böbrek fonksiyonları düzelmeyenlerden farklı bulmadık (P>0.05). Serum kalsiyum düzeyi böbrek fonksiyonları düzelenlerde (13,5±1,7 mg/dl), düzelmeyenlerden (9,8±1,1 mg/dl) daha yüksekti (P<0,05).

Tartışma: Myelom nefropatili hastalarda ABH'nın tıbbi destek tedavisi, gereken hastalarda hemodiyaliz ve kemoterapi sonrası hastaların yaklaşık yarısında düzeldiği bildirilmektedir.

Bizim hasta grubumuzda da tedavi sonucunda 7 olguda (%43,7) böbrek fonksiyonları düzeldi, Böbrek fonksiyonları düzelen olguların sadece 1'ine hemodiyaliz uygulandı, diğer 6 olguda hemodiyaliz ihtiyacı olmadı.

Eğer kalsiyum düzeyleri tedavi ile aşağıya çekilebilirse böbrek fonksiyonları daha da düzelebilir. Bizim olgu grubumuzda serum kalsiyum düzeyleri yüksek olan (13.5±1.7 mg/dl),ve bu düzeyleri normale indirmek için tedavi uygulananlarda, kalsiyum düzeyi normal olan (9,8±1.1 mg/dl) gruba göre ABH'da daha fazla düzelmeye saptadık (P<0.05).

Sonuç olarak; multipl myelomlu hastalarda sık görülen nefropati mortalite ve morbiditeyi belirgin olarak arttırdığından, böbrek hasarını önlemeye yönelik önlemlere daha fazla önem verilmelidir.

Anahtar kelimeler: Multipl myelom, demografik özellikler, böbrek hasarı

ABSTRACT

Aim: The aim of the present study was to compare demographic and laboratory features among patients diagnosed with myeloma nephropathy and compare efficiency of various therapies in improving kidney functions.

Material and Methods: The medical records of 16 patients (12 males, 4 females, mean age was 56±17 years), who were followed at our clinic due to myeloma nephropathy, were retrospectively reviewed. Demographic features and laboratory parameters of the patients were evaluated. The presence of acute kidney injury was determined according to KDIGO criteria. As a chemotherapy protocol, 10 cases received VAD and 5 cases received MP protocols. The patients, who achieved at least 25% reduction in serum creatinine level or suspended hemodialysis, were considered responders. A p value <0.05 was considered statistically significant.

Results: The most frequent presentation was bone pain (particularly lumbar pain) occurring in 10 patients (62.5%). All patients had anemia, and the reason triggering kidney injury was hyperuricemia in 13 patients (81.2%), analgesic overuse in 9 patients (56.2%), hypercalcemia in 6 patients (37.5%), dehydration in 6 patients (37.5%), infections in 5 patients (31.2%), and hemorrhage in 1 patient (6.2%). Age, gender, stage, type of myeloma, erythrocyte sedimentation rate, CRP, LDH, beya-2 microglobulin, creatinine, total protein, albumin, hemoglobin, uric acid, sodium, amount of proteinuria, and chemotherapy protocol did not significantly differ between patients that exhibited improvement in kidney functions versus patients that exhibit no improvement in kidney functions (P>0.05). Serum calcium level was significantly higher in responders (13.5±1.7 mg/dl) compared to non-responders (9.8±1.1 mg/dl) (P<0.05).

Discussion: It was reported that AKI was improved by supportive medical therapy, hemodialysis if indicated, and after chemotherapy in at least half of the patients with myeloma nephropathy.

In the present patient group, kidney functions were improved with treatment in 7 patients (43.7%). Only one patient that showed improvement in kidney functions underwent hemodialysis, and the remaining six patients did not require hemodialysis.

Further improvement in kidney functions can be obtained if lower calcium levels can be achieved with treatment. In the present study, patients with higher serum calcium levels (13.5±1.7 mg/dl) that received therapy to reduce serum calcium to normal levels achieved higher improvement in AKI compared to those with normal calcium levels (9.8±1.1 mg/dl) (P<0.05).

In conclusion, nephropathy, a common finding in multiple myeloma, significantly increases mortality and morbidity, and more emphasis must be placed on measures to prevent kidney injury.

Keywords: Multiple myeloma, demographic features, kidney injury

Giriş

Multipl myelom (MM); kemik iliğinde klonal artış gösteren malign plazma hücreleri, serum ve/veya idrarda monoklonal gamopati bulunan ve hastaların genellikle, hiperkalsemi, böbrek fonksiyon bozukluğu, anemi ve/veya yaygın osteolitik kemik lezyonları ile prezente olduğu mortalitesi yüksek bir hastalıktır.

MM'nin klinik özellikleri, kemik anormallikleri, hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, tekrarlayan enfeksiyonlar ve anemi içerir. Esas olarak bir ileri yaş hastalığıdır, ikinci dekatta dahi görülen olgular olmasına rağmen ve 40 yaş altında oldukça nadirdir ve tanı anında ortalama yaş 63'tür. Her 100.000'de 3-4 kişiye görülme sıklığı bildirilmektedir (1,2).

Akut böbrek hasarı (ABH), MM'nin seyri sırasında orta-

ya çıkan en önemli sorunların başında yer almakta, hasta yaşam süresi ve kalitesini önemli ölçüde olumsuz etkilenmektedir (3,4). MM tüm malignitelerin %1'ini, hematolojik malignitelerin ise %10'unu oluşturmaktadır. Tanı anında MM'li hastaların %50'den fazlasında kreatinin klirensi azalmıştır ve %20-40'ında orta-ileri derecede böbrek hasarı vardır. Olguların yaklaşık % 10'unda da diyaliz ihtiyacı olacak derecede şiddetli böbrek yetmezliği vardır (5). Tüm kronik böbrek yetmezlikli (KBY) hastaların yaklaşık %2'si MM'ye bağlıdır (6).

Böbrek hasarı oluşmasındaki başlıca etken "Bence Jones tübülopatisi'dir. Normalde glomerüllerden süzülen hafif zincirler proksimal tübüllerden reabsorbe ve katalize olarak böbreğe zarar vermezler, ama MM'de aşırı üretilen hafif zincirler absorbtif kapasiteyi aşınca tübüllere doğrudan toksik etki gösterirler (6). Ayrıca hücre içi lizozomal

enzimler de tübüler zedelenmeye katkıda bulunur. En sık ikinci etken ise MM'li hastalarda en sık görülen metabolik anormallik olan hiperkalsemidir (7). Bunun dışında amiloidoz, infeksiyonlar, plazma hücresi infiltrasyonu, dehidratasyon, hiperürisemi, tetkik sırasında kontrast madde kullanımı ve hiperviskozite de ABH oluşumuna yol açan başlıca etkenlerdir (8).

MM'de, hasta yaşının küçük olması, düşük beta-2 mikroglobulin düzeyleri, kemik lezyonu olmaması, kemoterapiye iyi yanıt yanında özellikle böbrek fonksiyon bozukluğunun bulunmaması veya tedavi ile böbrek fonksiyonlarının düzelmesi iyi prognostik kriterlerdir. Özellikle böbrek hasarı geliştikten sonra morbidite ve mortalite oranları belirgin olarak artmaktadır (7).

Biz bu çalışmada; retrospektif olarak, son 3 yılda hastanemiz nefroloji kliniğine böbrek fonksiyonlarında bozukluk nedeniyle yatırılıp, etiyolojik araştırma sonucu MM oldukları tespit edilen olgularımızda bazı demografik ve laboratuvar özelliklerin prognoza etkileri ile, kullanılan iki farklı kemoterapi uygulamasının böbrek fonksiyonları üzerindeki düzeltici etkilerinin karşılaştırılmasını amaçladık.

Yöntem Ve Gereçler

Çalışma Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde gerçekleştirildi. Olguların semptomları, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile MM'den şüphelenilmiş; serum protein elektroforezi, serum immün elektroforezi, immunfiksasyon ve kemik iliği incelemesi gibi testlerle MM tanısı konulmuştur. Olgulardan sadece birine önemli bir kemik ağrısı olmaması ve nefrotik düzeyde proteinüri olması nedeniyle yapılan böbrek biyopsisi ile myelom nefropatisi tanısı patolojik olarak konulmuş, kemik iliği incelemesi ve serum immün elektroforezi ile tanı teyit edilmiştir.

Bu çalışmada kliniğimizde takip ettiğimiz 16 myelom nefropatili (12 erkek 4 kadın, yaş ortalaması 56±17) olguyu retrospektif olarak inceledik. Hastaların demografik özellikleri (cinsiyet, yaş vs.) ve hastaneye gelişindeki laboratuvar parametreleri (üre, kreatinin, hemoglobin, kalsiyum vs.) değerlendirildi. Akut böbrek hasarı varlığı KDIGO kriterlerine göre belirlendi. Vincristin+adriamycin+dexametazon (VAD) ve melphalan+prednisolon (MP) kemoterapi protokolleri uygulandı. Hastalarda hemodiyaliz ihtiyacı gelişip gelişmediğini, böbrek fonksiyonlarının nefropatinin düzelişip düzelişmediği takip edildi. Hemodiyaliz ihtiyacı olan olgulara hemodiyaliz işlemi uygulandı. Serum kreatinin düzeyinde en az %25'lik düşme veya hemodiyaliz tedavisine ara verilenler tedaviye yanıt alınan, serum kreatinin düzeyinde azalma olmayan veya hemodiyaliz tedavisine ara verilmeyenler te-

daviye yanıt alınamayan olgular olarak kabul edildi.

ABH kriterleri:

Artmış serum kreatinin seviyesi ve idrar miktarında azalma temelinde yapılmaktadır. KDIGO rehberine göre aşağıdaki kriterlerden herhangi birinin olması ABH olarak kabul edilmiştir (9).

- Serum kreatinin düzeyinde 48 saat içinde ≥ 0.3 mg/dl artış veya,
- Serum kreatinin düzeyinde 7 gün içinde bazal değere göre ≥ 1.5 kat artışı veya,
- İdrar volümünün 6 saat boyunca < 0.5 ml/kg/saat olması.

Kemoterapi protokolleri:

- VAD: Vincristin 0.4 mg /m² 1-4 gün ve adriamycin 10 mg /m² 1- 4 gün İV, dexamethazon 40 mg/gün peroral 1-4, 9-12, 17-20. günlerde.
- MP: Melphalan 10 mg/m² perora l-4 gün, prednisolon 1 mg/kg/gün perora l-4 gün.

Tedavi yanıtı:

Olguların gelişlerinde değerlendirilerek böbrek fonksiyonları kaydedildi, 3 ay takip edildi ve 3. ayda tekrar değerlendirildi. Serum kreatinin düzeyinde en az %25'lik düşme veya hemodiyaliz tedavisine ara verilenler tedaviye yanıt alınan, serum kreatinin düzeyinde azalma olmayan veya hemodiyaliz tedavisine ara verilmeyenler tedaviye yanıt alınamayan olgular olarak kabul edildi.

İstatistik:

Verilerin analizi SPSS 10.0 Windows istatistik programında yapıldı. Sonuçlar ortalama±SD olarak verildi. Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Oran şeklinde belirtilen değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi uygulandı ve anlamlılık düzeyi olarak P<0,05 olarak alındı.

Bulgular

En sık başvuru şikayeti 10 olguda (%62,5) olan kemik (özellikle bel) ağrısıydı. Olguların hepsi anemikti ve böbrek hasarını tetikleyen faktörler olarak 13 olguda (%81,2) hiperürisemi, 9 olguda (%56,2) analjezik kullanımı, 6 olguda (% 37,5) hiperkalsemi, 6 olguda (% 37,5) dehidratasyon, 5 olguda, (%31,2) infeksiyon, 1 olguda (%6,2) kanama tespit edildi.

Tedavi sonrası ABH düzelen ve düzelmeyen iki grup arasında; yaş, cinsiyet, kemik lezyonu varlığı, diürez, myelom tipi, aldığı kemoterapi protokolü, non-steroid anti-enflamatuvar ilaç (NSAID) kullanımı, dehidratasyon ve

infeksiyon varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($P>0,05$). İki grubun eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, laktat dehidrogenaz, beta-2 mikroglobulin, serum kreatinin, total protein, albumin, ürik asit, hemoglobin, ortalama eritrosit volümü, sodyum ve 24 saatlik proteinüri düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmadık ($P>0,05$).

Bununla birlikte serum kalsiyum düzeyleri ABH düzelen grupta ($13,5\pm 1,7$ mg/dl), düzelmeyen gruba göre ($9,8\pm 1,1$ mg/dl) daha yüksek olarak bulundu ($P<0,05$).

Tartışma

Tablo 1 Olguların ilk tanı anındaki demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması

Parametreler	Yanıt alınan (n=7)	Yanıt alınmayan (n=9)	P
Yaş ortalaması	57,1	55,1	$P>0,05$
Erkek cinsiyet	5 (%41,6)	7 (%58,3)	$P>0,05$
Kadın cinsiyet	2 (%50)	2 (%50)	$P>0,05$
Kemik lezyonu olan	4 (%57,1)	3 (%42,8)	$P>0,05$
Diüzezi normal	5 (%45,4)	6 (%54,5)	$P>0,05$
Oligürik	3 (%60)	2 (%40)	$P>0,05$
Hafif zincir myeloma	2 (%33,3)	4 (%66,6)	$P>0,05$
Ig myeloma (hafif zincir myelomu haricindekiler)	5 (%50)	5 (%50)	$P>0,05$
VAD protokolü	4 (%40)	6 (%60)	$P>0,05$
MP protokolü	3 (%60)	2 (%40)	$P>0,05$

(%41,2) böbrek fonksiyonlarında düzelmeye oldu. Bu da literatürde verilen oranlar ile uyumludur.

Gerth J ve arkadaşları, takip ettikleri MM'li 392 hastada; teşhis anında %45,5 oranında böbrek fonksiyon bozukluğu tespit etmişler, böbrek fonksiyonları normal olanlarda sür-

Renal yetmezlik MM'nin en önemli komplikasyonudur, nefroloji kliniğine başlıca, akut böbrek hasarı, KBY, proteinüri, nefrotik sendrom ve tübüler fonksiyon bozukluğu tabloları ile yönlendirilirler. Bu tablolar arasında en sık ve aciliyeti olan ABH'dır (3,7,8).

Myelom nefropatili hastalarda ABH'nın tıbbi destek tedavisi, gereken hastalarda hemodiyaliz ve kemoterapi sonrası (pek çok çalışmada farklı oranlar bulunmakla birlikte) hastaların yaklaşık yarısında düzeldiği bildirilmektedir (10).

Bizim takip ettiğimiz nefropatili 16 olgudan 7'sinde

viyi 77 ay, böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda ise 17 ay olarak bulmuşlardır (7).

Takip ettiğimiz 16 olgudan 2'si daha yeni tanı almasına rağmen sepsis nedeniyle eksitus oldu. Diğer olguların daha uzun süreli takibi olmadığı için kalan olguların ka-

Tablo 2 Tedaviye yanıt alınan ve alınmayan olguların laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Parametreler	Yanıt alınan (n=7)	Yanıt alınmayan (n=9)	P
ESR	101,5±5,6	102,7±6,1	$P>0,05$
CRP	33,2±10,7	31,0±12,1	$P>0,05$
LDH (IU/L)	390,4±105,1	477,8±79,2	$P>0,05$
B-2 mikroglobulin (mg/L)	11,1±3,7	17,0±4,6	$P>0,05$
Serum kreatinin (mg/dL)	5,0±1,6	6,5±1,3	$P>0,05$
Serum kalsiyum (mg/dL)	13,5±1,7	9,8±1,1	$P>0,05$
Total protein (g/dL)	7,9±0,3	8,1±0,7	$P>0,05$
Albumin (g/dL)	3,5±0,2	3,5±0,1	$P>0,05$
Hb (g/dL)	8,5±0,8	7,3±0,7	$P>0,05$
MCV (fL)	88,3±0,9	90,7±2,0	$P>0,05$
Ürik asit (mg/dL)	10,0±2,1	9,5±1,0	$P>0,05$
Sodyum (mmol/L)	138,8±1,7	136,6±71,5	$P>0,05$
Proteinüri (mg/24 saat)	1456,2±310,1	1891,8±488,3	$P>0,05$

çının yıllar içinde vefat ettiğini bilemiyoruz. Bu da nefropatili olgularda mortalitenin nispeten yüksek olduğunu göstermektedir.

Davenport ve arkadaşları, gözlemlerinde MM'li hastalarda nefropati gelişimine yol açan faktörler olarak primer hastalık dışında ön planda dehidratasyon, hiperkalsemi ve nefrotoksik ilaçları suçlamışlardır (11). Sakhuja ve arkadaşları; myelom nefropatili 204 hastayı 10 yıl boyunca takip etmişler, %53'ünde ABH'nı tetikleyen çeşitli faktörleri (%33 dehidratasyon, %24 hiperkalsemi, %16 nefrotoksik ilaç, %9 sepsis, %5 yakın zamanda geçirilmiş cerrahi işlem, %2 radyokontrast madde) tespit etmişler, olguların %33'ünde böbrek fonksiyonları düzelmiş, ortalama yaşam süresini sadece 4 ay olarak bulmuşlardır (12).

Biz ise böbrek hasarını tetikleyen faktörler olarak 13 olguda (%81,2) hiperürisemi, 9 olguda (%56,2) analjezik kullanımı, 6 olguda (% 37,5) hiperkalsemi, 6 olguda (% 37,5) dehidratasyon, 5 olguda (%31,2) infeksiyon, 1 olguda (%6,2) kanama tespit ettik. Bizim hastalarımızda nefrotoksik ilaç (analjezik) kullanımı, enfeksiyon ve hiperkalsemi sıklığı daha fazlaydı. Biz 16 kişilik hasta grubumuzda sadece 3 (%18,7) hastada ABH'nı tetikleyecek herhangi bir faktör tespit edemedik.

Sharland ve arkadaşları; MM'li hiperkalsemik nefropatili olan hastalarda ABH'nın daha fazla sıklıkta düzeldiğini tespit etmişler (13).

Bizim olgularımızda da benzer şekilde serum kalsiyum düzeyi böbrek fonksiyonları düzelenlerde (13,5±1,7 mg/dl), düzelmeyenlerden (9,8±1,1 mg/dl) daha yüksekti (P<0,05).

MM'da hastalığın tanısının çabuk konulması, hızlı tedavi, komplikasyonların erken fark edilerek müdahale edilmesi ve destek tedavileri nefropati gelişimini önlemede, yaşam kalitesini artırmada ve sağ kalımı uzatmada çok önemlidir (14,15).

Çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar alınması hastaların standardize edilememesi ve destek tedaviye yaklaşım farklılığı ile ilgili olabilir. Çünkü kimi çalışmada nefropati sınırı olarak 1,4 mg/dl alınırken kimi çalışmada bu sınır 2,5 mg/dl'ye kadar çıkabilmekte ayrıca her çalışmada hiperkalsemi tedavisinde bifosfanat (pamidronat vs.) kullanımını bulunmamaktadır (10,16).

Hiperkalsemi ve hiperkalsiüri vazokonstrüksiyona ve

bunu takiben böbrek kan akımında azalmaya ve de glomerüler filtrasyon hızında düşmeye neden olmaktadır. Ayrıca hiperkalsemiye bağlı kalsiyum depozitleri böbrek tübül-lerinde birikerek intersitisyel nefrit oluşumuna da neden olabilmektedir. Plazma hücre infiltrasyonu, glomerulonefrit, hiperürisemi, infeksiyon, hiperviskozite, radyokontrast madde ve nefrotoksik ilaçlar da akut ve kronik böbrek hasarının gelişmesine yol açabilirler veya var olan böbrek hasarını şiddetlendirebilirler (1,2).

Hasta grubumuzda en sık geliş şikayetlerinin başında yer alan kemik ağrısı nedeniyle hastaların çoğu ağrı kesici (genellikle NSAID) kullanmaktaydı ve bu da nefropati gelişimine katkıda bulunmaktadır.

Nefropati gelişen hiperkalsemik hastalarda diürez ve bifosfanat tedavisi ile bazılarında ise hemodiyaliz ile hızla serum kalsiyum düzeyi normal sınırlara indirildiğinde hastaların önemli bir kısmında renal yetmezlik düzelmektedir. Halbuki serum kalsiyum düzeyi normal olan hastalarda muhtemelen nefropati gelişiminde kalsiyumun etkisi daha az olduğundan, tümör yükü ve primer hastalığın etkisi muhtemelen daha ön planda olduğundan bu hastalarda destek tedavisine yeterince yanıt alınmamaktadır. Ama muhtemelen bu hastalar da hemodiyaliz ve kemoterapiden daha fazla fayda görmektedirler.

Sonuç olarak; multipl myelomlu hastalarda sık görülen nefropati mortalite ve morbiditeyi belirgin olarak arttırdığından, böbrek hasarını önlemeye yönelik önlemlere daha fazla önem verilmelidir.

Kaynaklar

1. Haznedar R. Plazma hücresi bozuklukları. Temel İç Hastalıkları Kitabı, (eds: Hiçin G, Ünal S, Biberoglu K, ve ark.). Güneş Kitabevi. 1996;1326-1332
2. Barlogie B, Shaughnessy J, Munshi N, Ebsstein J. Plasma cell myeloma. Williams Hematology. Mc Graw Hill (eds: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ.). Sixth Edition 2001;1279-1304.
3. Goldschmidt H, Lannert H, Bommer J, Ho AD. Multiple myeloma and renal failure. Nephrol Dial Transplant. 2000;15:301-304.
4. Stompor T, Zablocki M, Pankrac K. Renal involvement in multiple myeloma. Pol Arch Med Wewn. 2012;122(9):443-448.
5. Kastritis E, Terpos E, Dimopoulos MA. Current treatments for renal failure due to multiple myeloma. Expert Opin Pharmacother. 2013 Aug;14(11):1477-1495. doi:10.1517/14656566.2013.803068.



6. Al-Farsi K. Multiple myeloma: an update. *Oman Med J.* 2013 Jan;28(1):3-11. doi: 10.5001/omj.2013.02.
7. Gerth J, Sigusch H, Illner N, Busch M, Muegge LO, Lehmann T, et al. Wolf G. Renal manifestations of light chain associated diseases-epidemiology and prognosis. *Dtsch Med Wochenschr.* 2013 Feb; 138(7):305-12. doi:10.1055/s-0032-1332864. Article in German.
8. Batuman V. The pathogenesis of acute kidney impairment in patients with multiple myeloma. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2012 Sep;19(5):282-6. doi:10. 1053/j.ackd.2012.04.009.
9. National kidney foundation. KDIGO Clinical practice guidelines for acute kidney injury. Vol 2, supplement 1, March 2012.
10. Clark AD, Shetty A, Soutar R. Renal failure and multiple myeloma: pathogenesis and treatment of renal failure and management of underlying myeloma. *Blood Rev.* 1999 Jun;13(2):79-90.
11. Davenport A, Merlini G. Myeloma kidney: advances in molecular mechanisms of acute kidney injury open novel therapeutic opportunities. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Oct;27(10):3713-3718. doi:10.1093/ndt/gfs449.
12. Sakhuja V, Jha V, Varma S, Joshi K, Gupta KL, Sud K, et al. Renal involvement in multiple myeloma: a 10-year study. *Ren Fail.* 2000;22(4):465-477.
13. Sharland A, Snovvdon L, Douglas E, Gibson J, Tiller DJ. Hemodialysis: an appropriate therapy in myeloma-induced renal failure. *Am J Kidney Dis.* Dec 1997; 30(6):786-792.
14. Morgan G. Myeloma: diagnosis, complications and supportive care. *Hematology.* 2012 Apr;17 Suppl 1:S109-111. doi:10.1179/1024533312 X1333616 9 156177.
15. Govedarovic N, Vukicevic T. Current approaches to supportive care in multiple myeloma. *Srp Arh Celok Lek.* 2011 Dec;139 Suppl 2:123-128. Article in Serbian.
16. Kourelis TV, Manola A, Moustakakis MN, Bilgrami SF. Role of plasma exchange in the treatment of myeloma nephropathy: experience of one institution and systematic review. *Conn Med.* 2013 Mar;77(3):147-151.

Sorumlu Yazar: Yrd. Doç. Dr. Aydın ÇİFCİ

Adres: Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD.

Yenişehir-Yahşihan, Kırıkkale-TÜRKİYE

Gsm: 0531 929 1705

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

Yoğun Bakım Ünitelerinde Nutrisyon Desteğinin Önemi

The Significance of Nutritional Support in The Intensive Care Units

¹Serhat ÖZÇİFTÇİ, ²Mustafa AKAR

¹.Nevşehir Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Nevşehir-TÜRKİYE

² Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Kliniği, Kayseri-TÜRKİYE

Geliş Tarihi : 24.04.2014

Kabul Tarihi : 04.02.2015

Özet

Hayati fonksiyonların devamı için karbonhidratlar, proteinler, yağlar, vitaminler ve çeşitli elementler içeren besinlerin alınması gerekmektedir. Nutrisyon tedavisi modern yoğun bakım tedavisinin temel ve zorunlu bir parçası gibi düşünülmektedir. Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilen kritik hastalar için beslenme desteği hastalara uygulanan cerrahi ve medikal tedavi kadar önemlidir. Kritik hastalar ağır bir katabolik durum sergilerler ve vücut kaynaklarının tükenmesini önlemek için erken ve yeterli nutrisyon desteği gereklidir. Ne yazık ki, günlük uygulamada yoğun bakım hastalarında nutrisyon desteği gecikmektedir. Özellikle Yoğun Bakım Ünitesinde meydana gelen malnutrisyon; mortalite ve morbiditede artmaya, hastanede kalış süresinde de uzamaya neden olmaktadır. Bu yüzden yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalar nutrisyon desteği açısından değerlendirilmeli, yeterli ve uygun olan nutrisyon desteği en kısa süre içerisinde başlanmalıdır. Öncelikle enteral yol kullanılmalıdır. Ancak enteral nutrisyon gecikecekse veya gastrointestinal sistemle ilgili problemler nedeniyle enteral yol kullanılamıyorsa en kısa sürede parenteral nutrisyon başlanmalıdır. Öncelik enteral beslenme olmakla birlikte en önemli nokta malnütre hastalarda bir an önce enteral veya parenteral nutrisyon desteğinin sağlanmasıdır.

Anahtar kelimeler: Yoğun bakım ünitesi, Nutrisyon.

ABSTRACT

The intake of nutrients containing carbohydrates, proteins, fats, vitamins, and various elements is essential for the maintenance of vital functions. Nutritional support is considered to be an integral and mandatory part of the modern intensive care therapy. Nutritional support is as important as the surgical or medical therapy of critically ill patients being monitored in the intensive care unit. Critically ill patients exhibit an extensive catabolic state, and early and adequate nutritional support is a must to prevent depletion of bodily resources. Unfortunately, nutritional support is delayed in most intensive care patients in the current practice. In particular, malnutrition occurring in the intensive care unit setting is associated with increased morbidity and mortality and longer stay in the hospital. Therefore, patients admitted to the intensive care unit should be assessed for the need of nutritional support, and adequate and appropriate means of nutritional support should be instituted as early as possible. The enteral route should be prioritized. However, parenteral nutrition should be initiated as early as possible if enteral feeding is to be delayed or the enteral route cannot be used due to problems associated with the gastrointestinal system. The enteral route should be preferred first; however, the most important point to be considered is that enteral or parenteral nutritional support must be initiated as early as possible in patients with malnutrition.

Keywords: Intensive care unit, nutrition.

Giriş

Enerji, tüm canlılarda hayati fonksiyonların devamı için gereklidir. İnsan gibi karmaşık bir yapıya sahip olan canlılar, günlük enerji gereksinimlerini karbonhidrat, lipit ve protein içeren çeşitli besinleri kullanarak sağlamaktadırlar. Yoğun Bakım Ünitesinde (YBÜ) tedavi gören hastalar için beslenme, hayati fonksiyonların devamı için daha büyük bir öneme sahiptir. Çünkü bu hastalar YBÜ'ye yatış sebepleri ne olursa olsun çeşitli enfeksiyonlar dahil hayati tehdit eden bir çok risk faktörü ile karşı karşıyadırlar. Biz hekimlerin; değeri en az antibiyotikler, pozitif inotropik ajanlar ve diğer tedaviler kadar önemli olan beslenme desteğini, hasta YBÜ'ye kabul edilir edilmez planlaması gerekmektedir.

Malnütriyon, yoğun bakım hastalarında sıkça karşılaşılan, yara iyileşmesinde gecikmeye, immün yanıtın baskılanmasına bağlı olarak septik komplikasyonlarda artışa, hastanede kalış süresinde uzamaya ve bunlara bağlı olarak mortalite ve/veya morbiditede artışa neden olan bir durum ve hatta bir hastalıktır (1-5).

Yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastaların çoğunda Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (SIRS) gelişebilmektedir. SIRS'ın ilerlemesi ile mortalite oranı yüksek olan Multi Organ Yetmezliği (MOY) oluşabilir. MOY tedavisinde ise nütrisyonel desteğin önemi gün geçtikçe daha da iyi anlaşılmaktadır (6).

Yoğun bakım ünitesindeki hastalarda beslenme, hastanın içinde bulunduğu metabolik değişiklikleri, altta yatan hastalıkları ve sahip olduğu ihtiyaçları göz önünde bulundurularak düzenlenmelidir. YBÜ'ye hasta kabul edildiğinde ileri derecede malnütriyonu varsa mümkün olan en kısa sürede gereksinimlerini karşılamak için enteral ve/veya parenteral nütrisyonun başlanması gereklidir (7).

Yoğun bakım ünitesindeki her hastada öncelikle insan fizyolojisine daha yakın olan enteral nütrisyon denenmelidir. Ancak enteral nütrisyon gecikecekse veya gastrointestinal sistemle (GİS) ilgili problemler nedeniyle enteral yol kullanılamıyorsa en kısa sürede parenteral nütrisyon başlanmalıdır. Enteral nütrisyon desteği sağlanırken hedeflenen kalori miktarına ulaşılan kadar parenteral nütrisyon desteği de verilmelidir. Hasta oral nütrisyon desteği alabiliyorsa oral enteral ürünlerle, oral nütrisyon desteği alamıyorsa nazogastrik sonda, enteral feding tüp veya perkütan enterokütanoz gastrotomi (PEG) ile enteral beslenme desteği sağlanmalıdır (8).

Yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalara ilk 24-72

saat içerisinde enteral nütrisyon başlanması gastrointestinal permeabilitede ve çeşitli enflamatuvar sitokinlerin salınımında azalmaya neden olur. Bu durum da dolaylı olarak mortalite artışına neden olan SIRS gelişimini azaltmaktadır (9). Ciddi travmalı hastalarda ilk hafta içerisinde enteral yolla beslemeye başlamak, hastanede kalış süresini kısaltmakta ve mortalite oranını azaltmaktadır. Bu veriler erken enteral beslenmenin ve nütrisyon desteğinin önemi vurgulamaktadır (10).

Malnütre olan veya beslenme ihtiyacı duyan hasta grupları veya klinik durumlar aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- 1 - Nörolojik ve psikiyatrik hastalıklar
 - Koma (kafa travması, beyin lezyonları)
 - Anoreksia nervosa
- 2- GİS hastalıkları
 - Özafagusun tümör, darlık ve lezyonları
 - Gastrointestinal fistüller
 - Kısa barsak sendromu
 - Kronik pankreatitler
 - Barsak istirahatinin gerektiği durumlar
- 3- Organ yetmezlikleri
 - Karaciğer yetmezliği
 - Böbrek yetmezliği
 - Sepsis-MOY
- 4- Preoperatif hazırlık - Postoperatif bakım
- 5- Onkolojik hastalar

Metabolik Değişiklikler

Travmaya metabolik endokrin yanıt neticesinde meydana gelen akut faz cevabı sonucunda; aminoasit metabolizmasında, akut faz globülin sentezinde ve glukoneogenezde artma, serum demir, çinko seviyelerinde azalma, serum bakır ve seruloplazmin seviyelerinde artma meydana gelir. Makrofajlar tarafından başlatılan immün yanıt sonucu oluşan Tümör Nekrozis Faktör- α (TNF- α) ve İnterlökinler; C-reaktif protein, α^1 antikemotripsin ve α^2 -makroglobülin gibi akut faz reaktanlarının sentezini indükler. Ayrıca TNF- α ve bazı interlökinler; albümin sentezinde azalma, kortizol üretiminde artma ve vücut ısısında yükselmeye neden olurlar. YBÜ'deki hastalarda strese bağlı olarak genellikle düzeyleri artmış olan kortizol, katekolaminler, glukagon ve büyüme hormonu gibi anti-insülinemik hormonlar hem glukoneogenezini artırarak hem de insülin direncine neden olarak mortalitenin artmasına yol açan hiperglisemiye katkıda bulunurlar (11,12). Bütün bu de-

ğişiklikler neticesinde hiperkatabolizma, glukoneogenez, hiperglisemi ve protein yıkımında artış görülür. Bunlara bağlı olarak da negatif azot dengesi ile su ve tuz tulumu meydana gelir (6).

Meydana gelen bu metabolik değişiklikler hastanın kliniğinde, özellikle kas dokusunda azalma ile beraber olan kilo kaybı, immün cevapta bozulmaya bağlı enfeksiyonlara yatkınlık, hipoalbuminemiye bağlı ödem ve yara iyileşmesinde gecikme, gastrointestinal disfonksiyon, myokardiyal kas güçsüzlüğüne bağlı gelişen kardiyak kontraktilitede ve debide azalma ile respiratuar kas güçsüzlüğünün neden olduğu mekanik ventilatör desteğinin sonlandırılmasında zorluklar şeklinde kendini gösterir. Bütün bu klinik değişiklikler neticesinde mortalite ve morbitidede artış görülür (2,13).

Metabolik Değerlendirme

Yoğun bakım hastalarında malnutrisyonu değerlendirmek için tavsiye edilen gold standart bir yöntem bulunmamaktadır. Ancak kilo kaybı, serum albümin düzeyi ve Subjektif Global Değerlendirme (SGD) en sık kullanılan metotlardır (13,14).

Son altı ay içerisinde %10 ve daha üzeri kilo kaybı ve kas erimesi malnutrisyonu göstermede önemlidir. Triseps cilt kalınlığı ve kol ortası kas çevresi gibi Antropometrik değerlendirmeler yoğun bakım hastalarında rutin olarak kullanılmamaktadır (1,13).

Albuminin yarılanma ömrü yaklaşık 20 gündür ve serum albümin düzeyindeki yükselme uzun sürebilir. Hastaneye başvuru sırasında ölçülen serum albümin düzeyi hastanın önceki döneme ait malnutrisyonuyla ilgili bilgi verebilir. Tablo-1 de gösterildiği gibi yarılanma ömrü albümininden daha kısa olan tranferin, prealbumin ve retinol bağlayıcı protein malnutrisyonun değerlendirilmesinde daha değerlidir (11,14,15).

Tablo 1 Plazma Proteinlerinin Yarılanma Ömrü

Plazma Proteinleri	Yarılanma Ömrü
Albumin	16-20 gün
Transferrin	8 gün
Prealbumin	2-3 gün
Retinol Bağlayıcı Protein	12 saat

Subjektif Global Değerlendirme ile anamnez, fizik muayene ve semptomları içeren bir değerlendirme yapılarak, malnutrisyonun etyolojisi, organ sistemlerinde gelişen disfonksiyonlar ve besin ihtiyacında değişiklik olup olmadığı tespit edilmeye çalışılır (13,14).

Enerji Gereksinimi

Enerji kaynağı olarak kullanılan substratların kullanımı için gerekli olan oksijen (VO₂) ve bunların yıkımı sonucu oluşan karbondioksit (VCO₂) miktarlarının ölçümü esasına dayanan İndirekt Kalorimetri, gold standart olarak kabul edilir. Ancak İndirekt Kalorimetri çeşitli cihaz ve sarf maddelere ihtiyaç duyar ve pahalı bir tekniktir. Fakat yakın bir gelecekte daha yaygın olarak kullanılması beklenmektedir (16).

Harris-Benedict Denklemi kullanılarak Bazal Enerji Gereksinimi (BEE) hesaplanabilir.

Harris-Benedict Denklemi

Erkek =BEE(kcal/24h)=66.5+(13.7 x kg)+(5.0 x boy*)-(6.7 x yaş)
Kadın =BEE(kcal/24h)=655+(9.6 x kg)+(1.8 x boy*)-(4.7 x yaş)

*: cm

Bazal enerji gereksinimi 1,2 ile çarpılarak dinlenme enerji gereksinimi hesaplanır (17,18).

Ancak daha pratik bir uygulama olarak BEE: 20-30 kkal/kg/ gün olarak kabul edilebilir. Bu yöntemi kullanmanın dezavantajı ise hastalık durumuna göre gerekli olan enerji miktarının değişmesidir. BEE' deki artışlar şu şekilde hesaplanabilir.

Ateş: BEE_x1,1 (her bir °C derece artışı için %10)

Hafif Düzey Stres: BEE_x1,2

Orta Düzey Stres: BEE_x1,4

Ciddi Stres: BEE_x1,6

Paraplejik, kuadroplejik hastalarda BEE %30' a kadar azalabilir (2,4,13,17,19).

Enerji için kullanılan çeşitli besin öğelerinin kalori değerleri Tablo-2 de gösterilmiştir.

Tablo 2 Kalori Değerleri

	VO ₂ (L/g)	VCO ₂ (L/g)	RQ (VCO ₂ /VO ₂)	KD (kkal/gr)
Lipit	2,019	1,427	0,71	9,46
Protein	0,966	0,782	0,81	4,32
Glukoz	0,829	0,829	1,0	4,18

VO₂: Total vücut O₂ tüketimi VCO₂: CO₂ üretimi RQ: Respiratuar oran KD: Kalori değeri

Yani 1 gr glukozun yakılması sonucunda 0,829 L O₂ tüketilmekte, 0,829 L CO₂ üretilmekte ve sonuçta 4,18 kkal enerji açığa çıkmaktadır (20).

Proteinler

İnsan kas kitlesinin temel yapı taşı olan protein eksikliğinde solunum kaslarında zayıflama meydana gelmektedir. Buna bağlı olarak yoğun bakım hastalarında ventilatör desteğinin sonlandırılmasında zorluk yaşanabilmektedir. Ventilatör desteğinin uzaması ise, ventilatör ilişkili enfeksiyonların gelişimini kolaylaştırarak SIRS ve MOY gelişimine zemin hazırlayabilmektedir (2).

Protein metabolizmasının değerlendirilmesinde en iyi gösterge azot dengesidir. Bu bakımdan protein alımı azot dengesine göre yapılmalıdır. Protein yıkımı ile oluşan protein derivelerinin yarıdan fazlası idrarla atılır. Parçalanmış her 6.25 gr protein idrarda 1 gr üriner nitrojen olarak temsil edilir. Vücuda alınan azot içeriği atılandan fazla ise azot dengesi pozitifdir. Normalde vücut bu dengeyi pozitif tutmaya çalışır. Negatif azot dengesi yetersiz beslenmenin bir göstergesidir. Sağlıklı insanlarda azot/kalori oranı 1/170 ile 1/130 veya aminoasit/kalori oranı 1/21 ile 1/27 arasındadır. Hiperkatabolik durumlarda ise azot/kalori oranı 1/100 olabilir. (2,6,21). YBÜ' de mümkünse günlük 4-6 gr şeklinde pozitif azot dengesi sağlanmalıdır (17).

Azot dengesi şu şekilde hesaplanır.

Azot (N) Balansı (gr) = (Protein alımı(gr) / 6.25) - (24 saatlik Üriner Nitrojen + 4)

Protein gereksinimi, beslenme durumu, travma veya mevcut hastalığın şiddetine bağlı olarak değişmektedir. Ciddi travma, sepsis ve hastalık durumunda artan katabolizma sonucu vücut için yapısal ve fonksiyonel önemi olan proteinlerde azalma meydana gelmekte, negatif nitrojen dengesi oluşmakta ve protein ihtiyacı artmaktadır. Normal metabolizma söz konusu ise ve hepatik veya renal yetmezlik yoksa günlük protein ihtiyacı 0.8-1 gr/kg' dır. Yoğun bakım hastalarına önerilen günlük protein ihtiyacı 1,2-1,6 gr/kg olarak kabul edilebilir. Ancak çeşitli endikasyonlara göre günlük protein ihtiyacı değişmektedir (4,21-23). (Tablo-3)

Tablo-3: Günlük Protein İhtiyacı

Endikasyonlar	Protein İhtiyacı gr/kg/gün
Sepsis	1,2-1,5
Travma	2,5-3
Yanık	3
Karaciğer Yetmezliği	1,0-1,2
Akut Böbrek yetmezliği ve Renal Replasman Terapisi	1,5-1,8
Kronik Böbrek yetmezliği (+Hemodiyaliz)	1,2

Hastaya verilmesi planlanan protein tipi hastanın kliniği ve uygulama şekline göre değişir. Parenteral uygulamalarda esansiyel aminoasitlerle (histidin, izolösin, lösin, metiyonin, fenilalanin, tireonin, triptofan ve valin) esansiyel olmayan aminoasitler (alanin, aminasetik asit, arginin, sistein, prolin, serin ve tirozin) bir karışım halinde hastaya verilebilir. Dallı zincirli aminoasitler de (lösin, izolösin ve valin) aminoasit içeriğinin %3-25' ini oluşturabilir.

Enteral beslenme solüsyonları ikili, üçlü peptitlerle çok daha fazla sayıda protein içeren protein hidralizatları gibi oligomerik formda protein yapılarını içerir. Nadiren tekli aminoasit bulunabilir. Enteral beslenme solüsyonları ortalama olarak 30-40gr/L protein miktarına sahiptir ve bundan dolayı sıvı kısıtlaması uygulanan hastalarda protein desteğinin sağlanmasında zorluk çekilebilir. Beslenme solüsyonlarına sonradan eklenen konsantr protein preperatları da mevcuttur. Böbrek yetmezliği için hazırlanmış formüllerde esansiyel aminoasitler tercih edilir. Karaciğer yetmezliği için hazırlanmış formüllerde ise aromatik aminoasitler (metiyonin, fenilalanin, tireonin, triptofan ve valin) azaltılarak veya tamamen çıkarılarak dallı-zincirli aminoasitlerin (lösin, izolösin ve valin) oranı artırılır. Burada nihai hedef yüksek amonyak düzeyine bağlı hepatik ensefalopatinin ilerlemesini önlemektir (13,24).

Glutamin, iskelet kası ve akciğerde sentezlenebilir, ancak hiperkatabolik durumlarda hızla tükenmesinden dolayı yarı esansiyel bir aminoasit olarak kabul edilir. Glutamin, hiperkatabolik durumlarda intestinal hücreler, böbrek hücreleri ve immün hücreler tarafından kullanılır. Bu ise intestinal mukozanın bütünlüğünün ve böbrek fonksiyonlarının devamı ile immünitinin sağlanmasına önemli katkı sağlar. Ayrıca; intestinal mukozal bütünlüğün korunması gastrointestinal kaynaklı bakterilerin ve/veya toksinlerin translokasyonunu önleyerek, SEPSİS ve SIRS oluşumunu engellemektedir (25). Glutamin, negatif azot dengesini ve kas kaybını engellerken enfeksiyonlara bağlı gelişebilecek komplikasyonlarda ve hastanede kalış süresinde azalmaya yardımcı olur (21,26).

Arjinin, immün hücreler ve yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri olan, nitrojen hemoastazında ve sentezinde görev alan önemli bir aminoasittir. Eksikliğinde ise dolaylı olarak morbidite ve mortalite artmaktadır (21).

Karbonhidratlar

Günlük toplam kalori ihtiyacının %30-70' i karbonhidratlar tarafından karşılanmaktadır. Bu da günlük 2-5 gr/kg olacak şekilde glukoz uygulanması anlamına gelir. Hiperglisemi YBÜ' deki hastalarda enfeksiyonda artışa,

kollajen sentezinde bozulma sonucu yara iyileşmesinde gecikmeye, sıvı-elektrolit anormalliklerine, gastroparezi semptomlarında ve serum osmolaritesinde artışa, hipertrigliseridemiye ve katabolik durumda hızlanmaya neden olabilmektedir. Bütün bu faktörler mortalite, morbititede artışa ve dolayısıyla hastanede kalış süresinde uzamaya neden olur. Bu hastalarda hedef glukoz düzeyi 120-150 mg/dL olmalı ve gerekirse bu regülasyon insülin desteği ile sağlanmalıdır (12).

Karbonhidratların respiratuar oranı (RQ) 1'dir ve 1 gr glukoz yıkımı sonucunda yaklaşık 0,8 L CO₂ oluşmaktadır. Mekanik Ventilator desteği alan genel durumu kritik hastalarda 5 mg/kg/dakika'dan daha hızlı glukoz uygulamasının CO₂ üretimini artırdığı ve buna bağlı olarak mekanik ventilatörden ayrılmayı geciktirdiği tespit edilmiştir. Mekanik ventilatör süresinin uzaması ise, önce ventilatör ilişkili enfeksiyonlara, ardından YBÜ'de önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan SIRS ve MOY gelişimine katkıda bulunmaktadır (13).

Lipitler

Lipitler günlük kalori ihtiyacının %15-30'unu karşılamaktadır. Aşırı lipit uygulaması retikuloendotelial sistem üzerine negatif etkiye sahiptir ve bu da enfeksiyonların oluşumuna neden olur. Yüksek enerjiye sahip lipitler, glukoz infüzyon hızını azaltarak hiperglisemiye bağlı oluşabilecek komplikasyonların azalmasına katkı sağlarlar. Omega-6 yağ asidi olan linoleik asit ve omega-3 yağ asidi olan linolenik asit esansiyel yağ asidi özelliğindedir. Aynı zamanda linoleik ve linolenik asitler uzun zincirli poliansature yağ asitleridir (PAYA). Esansiyel yağ asidi eksikliğini gidermek için günlük kalori ihtiyacının %7'si omega-6 poliansature yağ asidi olarak verilmelidir (13,27).

Vücutta doymuş yağ asitleri enerji kaynağı olarak kullanılırken, esansiyel yağ asitleri ise hücre membranı oluşumunda rol oynamaktadır. Omega-6 yağ asitleri araşidonik asite dönüşerek proinflamatuvar ve immünsüpresif mediatörlerin oluşumuna neden olur. Diğer yandan omega-3 yağ asitleri (eikozapentaenoik asit, dokozaheksaenoik asit) anti-enflamatuar mediatörlerin oluşumuna katkı sağlar ve aynı zamanda da T-hücre fonksiyonunda iyileşme ile granülosit kemotaksisi ve bakterisidal etkisinde artışa neden olur. Omega-6 yağ asitlerinin miktarı azaltılarak proinflamatuvar ve immünsüpresif mediatörlerin oluşumu engellenmeye çalışılır ve böylece immün yanıt güçlendirilmiş olur. PAYA uygulaması sırasında lipit peroksidasyon belirteçlerinde artış meydana gelir. Soya yağı yüksek miktarda linoleik asit içerirken düşük miktarda α -tokoferol içermesinden dolayı, infüzyonu esnasında lipit peroksidasyon

belirteçlerinde artışa neden olur. Bundan dolayı soya yağı infüzyonlarına α -tokoferol eklenmesi faydalıdır. Bir diğer lipit emülsiyonu olan zeytinyağı bazlı solüsyonlarda ise linoleik asit miktarı daha azdır ve bu durum peroksidasyon belirteçlerindeki artışı engeller (2, 27, 28).

Uzun zincirli PAYA'nın mitokondri içine alınarak kullanılabilmesi için karnitine ihtiyaç duyulur. Uzun dönem renal replasman tedavisi uygulanması, uzun süreli total parenteral nutrisyon desteği, beta oksidasyon yetersizliğini gösteren hipertrigliseridemi ve hiperlaktatemi durumunda karnitin seviyesinde azalma beklenir. Karnitin eksiliği durumunda kas zayıflığı, rabdomyoliz, kardiyomiopati, aritmi ve ani ölüm gözlenebilir. Bütün bu sonuçlar da mortalite ve morbiditenin artmasına neden olur. Serum karnitin seviyesinin normal değerlerin altına düştüğü durumlarda (20 μ mol/L) günde 0,5-1 gr olacak şekilde karnitin uygulanması önerilmektedir (29).

Vitaminler

Vitaminler enzimatik reaksiyonlarda önemli rol oynamaktadır. Kritik hastalarda özellikle hipermetabolik durumlarda vitaminlerin önemi daha da artmaktadır ve günlük diyetle alınması gereken on iki vitamin Tablo-4'te gösterilmektedir (17,23).

Antioksidan Vitaminler

En önemli antioksidan vitaminler, vitamin C ve vitamin E'dir. Mekanizması tam açıklanamamakla birlikte hücre

Tablo 4 Önerilen Günlük Vitamin İhtiyacı

	Diyetle alınan miktar	Parenteral doz
Vitamin A	700-900mcg	3300İÜ
Vitamin B 12	2,4 mcg	5 mcg
Vitamin C	90 mg	200mg
Vitamin D	5-15 mcg	200İÜ
Vitamin E	15 mg	10İÜ
Vitamin K	90-120 mcg	150mcg
Tiamin (B1)	1,1-1,2mg	6 mg
Riboflavin (B2)	1,1-1,3 mg	3,6mg
Pridoksin (B6)	1,3-1,7 mg	6 mg
Pantothenik asit	5 mg	15mg
Folat	400 mcg	640 mcg
Biotin	30 mcg	60 mcg

hasarında, ciddi hastalıklarda ve MOY'de antioksidanların olumlu etkileri olduğu bilinmektedir (17). Oksidatif stresin azaltılması mortalite, mekanik ventilatörde kalış zamanı ve YBÜ'de yatış süresinde azalmaya olumlu katkıda bulunur (30-31).

Eser Elementler

Birçok enzimin kofaktörü olan ve hücre yapısında yer alan vitaminler ve eser elementler hayatı fonksiyonların sağlanmasında önemli bir role sahiptir. Eser elementler krom, bakır, manganez, selenyum, çinko olarak kabul edilebilir ve eser elementlere olan gereksinim yoğun bakım hastalarında artmıştır. Hepatobiliyer bozukluk durumunda (total bilirubin >5 mg/dl) manganez ve bakırın atılımda azalma meydana geleceği için parenteral beslenme solusyonlarına rutin olarak manganez ve bakır eklenmesi önerilmez. Ancak uzun süre parenteral beslenme durumunda ise eser elementlerin kan düzeyi ölçülerek gerekli olan eser elementlerin parenteral nütrisyon solusyonlarına eklenmesi daha doğru bir yaklaşım olacaktır (23).

Sonuç olarak; YBÜ’de takip edilen hastalara gerek cerrahi gerekse medikal tedavilerin yanında yeterli ve uygun

Tablo 5 Esansiyel Eser Elementler^{enteral ve/veya parenteral nütrisyon desteği de bir an}

	Diyetle alınan doz	Parenteral doz
Krom	20-35 mcg	10-15 mcg
Bakır	0,9mg	0,3-0,5 mg
Manganez	1,8-2,3 mg	60-100 mcg
Selenyum	55 mcg	20-60 mcg
Çinko	8-11 mg	2,5-5,0mg

önce başlanmalıdır. Oral rejim alamayan hastalarda öncelik enteral beslenme olmalıdır. Malnütre ve kırılğan olan bu hastalarda hedef; yeterli enerji ihtiyacını karşılamak, metabolik dengesiyi sağlamak, immüniteyi güçlendirmek, negatif azot dengesinden hastayı korumak ve enzimatik reaksiyonların devamını sağlamak olmalıdır. Bu amaçla; hücre membranını oluşturan ve yüksek enerji kaynağı olan lipitler, hücrelerin ve enzimlerin yapı taşı olan proteinler, aerobik solunum yoluyla enerji üretiminin temel unsuru olan karbohidratlar, birçok enzimin kofaktörü ve oksidatif strese karşı koruyucu etkinliği olan vitaminler ve eser elementler temel destek tedavisine ihtiyaç duyan yoğun bakım hastalarına en kısa sürede, uygun miktar ve yolla başlanmalıdır. Aksi takdirde mortalite, morbidite ve hastanede kalış süresinde artış kaçınılmaz hale gelecektir.

Kaynaklar

1. Albert RK, Slutsky AS, Ranier VM, Takala J, Torees A. Klinik Yoğun Bakım. Birinci Baskı. Çeviri Editörleri: Kutay Akpir, Simru

Tuğrul. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevi; 2009. s. 205-215.

- Moral AR, Uyar M. Yoğun Bakımda Nütrisyon Desteği. Yoğun Bakım Derneği Dergisi 2006; 4(1):6-12
- Kim H, Stotts NA, Froelicher ES, Engler MM, Porter C. Why patients in critical care do not receive adequate enteral nutrition? A review of the literature. J Crit Care. 2012 Dec;27(6):702-13.
- Ziegler TR. Parenteral nutrition in the critically ill patient. N Engl J Med. 2009 Sep 10;361(11):1088-97.
- de Luis DA, Aller R, Izaola O. Perioperative artificial nutrition. An Med Interna. 2008 Jun;25(6):297-300.
- Gündoğdu RH. Yoğun Bakım Hastasında Nütrisyon Destek Tedavisinin İlkeleri. Yoğun Bakım Derneği Dergisi. 2008; 8(1): 5-21.
- Kreyman KG, Berger MM, Deutz NEP et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition.: intensive care. Clin Nutr 2006; 25: 210-223.
- Druml W, Jadrna K. Recommendations for enteral and parenteral nutrition in adults. Austrian Society of Clinical Nutrition (AKE), 2nd English Edition/pocket version, Vienna 2008.
- McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, Ochoa JB, Napolitano L, Cresci G. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2009 May-Jun;33(3):277-316.
- Christina K Chung, MD, Ryan Whitney, MD, Callie M Thompson, MD, Tam N Pham, MD, FACS, Ronald V Maier, MD, FACS, and Grant E O’Keefe, MD. Experience with an Enteral-Based Nutritional Support Regimen in Critically-Ill Trauma Patients. J Am Coll Surg. Dec 2013; 217(6).
- Bongard FS, Sue DY, Janine REV. Yoğun Bakım Tanı ve Tedavi. Üçüncü Baskı. Çeviri Editörleri: Muhammed Güven, Ramazan Coşkun. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2011. s. 11-136.
- Krenitsky J. Glucose control in the intensive care unit: a nutrition support perspective. Nutr Clin Pract. 2011 Feb;26(1):31-43.
- Irwin RS, Rippe JM. Irwin ve Rippe’ nin Yoğun Bakım Tıbbı. Altıncı Baskı. Çeviri Editörleri: Melek Tulunay, Handan Cuhruk. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri;2014:Cilt 2. s. 2179-2213.
- Klein S, Kinney J, Jeejeebhoy K, Alpers D, Hellerstein M, Murray M, Twomey P. Nutrition support in clinical practice: review of published data and recommendations for future research directions. Am J Clin Nutr. 1997 Sep;66(3):683-706.
- Ruiz-Santana S, Arboleda Sánchez JA, Abilés J. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient: update. Consensus SEMICYUC-SENPE: nutritional as-

- essment. *Nutr Hosp*. 2011 Nov;26 Suppl 2: 12-5.
16. McClave SA, Martindale RG, Kiraly L. The use of indirect calorimetry in the intensive care unit. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013 Mar;16(2):202-8.
 17. Marino PL. *The ICU Book*. Third Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 821-870.
 18. Kreymann G, Adolph M, Mueller MJ. Energy expenditure and energy intake - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 3. *Ger Med Sci*. 2009 Nov 18;7:Doc25.
 19. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, Hiesmayr M, Jolliet P, Kazandjiev G, Nitenberg G, van den Berghe G, Wernerman J. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr*. 2006 Apr;25(2):210-23.
 20. Guttormsen AB, Pichard C. Determining energy requirements in the ICU. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014 Mar;17(2):171-6.
 21. Stein J, Boehles HJ, Blumenstein I, Goeters C, Schulz R. Amino acids - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 4. *Ger Med Sci*. 2009 Nov 18;7:Doc24.
 22. Arabi YM, Haddad SH, Aldawood AS, Al-Dorzi HM, Tamim HM, Sakkijha M, Jones G, McIntyre L, Mehta S, Solaiman O, Sadat M, Afesh L, Sami B. Permissive underfeeding versus target enteral feeding in adult critically ill patients (PermiT Trial): a study protocol of a multicenter randomized controlled trial. *Trials*. 2012 Oct 12;13: 191.
 23. Peterson S, Chen Y. Systemic approach to parenteral nutrition in the ICU. *Curr Drug Saf*. 2010 Jan;5(1):33-40.
 24. Plauth M, Schuetz T. Hepatology - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 16. *Ger Med Sci*. 2009 Nov 18;7:Doc12.
 25. Vaishnavi C. Translocation of gut flora and its role in sepsis. *Indian J Med Microbiol*. 2013 Oct-Dec;31(4):334-42.
 26. Novak F, Heyland DK, Avenell A, Drover JW, Su X. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. 1. *Crit Care Med*. 2002 Sep;30(9):2022-9.
 27. Adolph M, Heller AR, Koch T, Koletzko B, Kreymann KG, Krohn K, Pscheidl E, Senkal M. Lipid emulsions - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 6. *Ger Med Sci*. 2009 Nov 18;7:Doc22.
 28. Sorensen LS, Thorlacius-Ussing O, Schmidt EB, Rasmussen HH, Lundbye-Christensen S, Calder PC, Lindorff-Larsen K. Randomized clinical trial of perioperative omega-3 fatty acid supplements in elective colorectal cancer surgery. *Br J Surg*. 2014 Jan;101(2):33-42.
 29. Bonafé L, Berger MM, Que YA, Mechanick JI. Carnitine deficiency in chronic critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014 Mar;17(2):200-9.
 30. Grau-Carmona T1, Morán-García V, García-de-Lorenzo A, Heras-de-la-Calle G, Quesada-Bellver B, López-Martínez J, González-Fernández C, Montejo-González JC, Blesa-Malpica A, Albert-Bonamusa I, Bonet-Saris A, Herrero-Meseguer JI, Mesejo A, Acosta J. Effect of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and anti-oxidants on the outcome of mechanically ventilated, critically ill, septic patients. *Clin Nutr*. 2011 Oct;30(5):578-84.
 31. Nogueira CR, Borges F, Lameu E, Franca C, Ramalho A. Effects of supplementation of antioxidant vitamins and lipid peroxidation in critically ill patients. *Nutr Hosp*. 2013 Sep-Oct;28(5):1666-72.

Sorumlu Yazar: Uz. Dr. Serhat ÖZÇİFTÇİ

Adres: Nevşehir Devlet Hastanesi,

Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Nevşehir-TÜRKİYE

Gsm: 0 505 582 60 67

E-posta: serhatozciftci@gmail.com

Hastane Kaynaklı Enfeksiyonlarda Güncel Durum

Current State of Nosocomial Infection

Reyhan ÖZTÜRK¹, Sami KINIKLI²

¹Ankara Kamu Hastaneleri Kurumu 1. Bölge Sekreterliği, Ankara-TÜRKİYE

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

Geliş Tarihi : 16.10.2014

Kabul Tarihi : 28.12.2014

Özet

Nozokomiyal enfeksiyonlar yoğun bakım ünitelerindeki en önemli problemlerdendir. Bu enfeksiyonların kritik hastalarda mortalite ve morbiditeyi arttırdığı ve hastanede kalış süresini uzatıp maliyeti arttırdığı iyi bilinmektedir. Nozokomiyal enfeksiyonların çoğu invaziv medikal ya da cerrahi girişimlerle ilişkilidir. Ventilator ilişkili pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu, primer ya da kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları hala yoğun bakım ünitelerinde sık olarak görülmektedir. Enfeksiyon kontrol programlarının uygulanması, nozokomiyal enfeksiyonların tanısı ve yönetimi rehberlerinin kullanılması, hastane enfeksiyonlarının azalmasında ve antibiyotiklerin gereksiz kullanımının azaltılmasında en önemli kriterlerdir.

Anahtar Kelimeler: Hastane enfeksiyonları, tanımlar, önlenmesi

Abstract

Nosocomial infections are becoming one of the most important problems in intensive care units. It is well known that these infections are major cause of morbidity and mortality in critically ill patients and are associated with increases in the length of stay and excessive hospital costs. Most nosocomial infections are associated with using invasive medical or surgical procedure. Ventilator associated pneumoniae, urinary tract infections and both primary and catheter related bloodstream infections incidence are high in intensive care units. Using infection control programs, diagnostic criteria and management guidelines for nosocomial infections are essential to help reduce the incidence of nosocomial infections and unnecessary usage of antibiotics.

Keywords: Nosocomial infections, definitions, prevention

Giriş

Hastane kaynaklı enfeksiyonlar hala yoğun bakım ünitelerinde çok sık görülmekte ve bu ünitelerin en önemli problemi haline gelmektedir. Bu enfeksiyonların kritik hastalarda mortalite ve morbiditeyi arttırdığı hastanede yatış süresi ve maliyeti de arttırdığı bilinmektedir. Ventilator ilişkili pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu ve kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu ve çoklu ilaç dirençli bakteriler bu kapsamda önem arz etmektedir (1).

Hastane kaynaklı enfeksiyonlar hasta güvenliği ile ilgili başlıca değişiktir. Birleşik Devletlerde hastane kaynaklı enfeksiyonlar ölüm nedenleri arasında 6. sırada gelmekte-

dir ve her 100 kabulde 4,5 oranında görülmekte ve yaklaşık 99,000 ölümlle ilişkilidir (2).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada nozokomiyal enfeksiyon 1000 yoğun bakım ünitesi gününde 22.1 olarak saptanmıştır. Santral kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu 6.4/1000 kateter günü, ventilator ilişkili pnömoni 14.3/1000 ventilator günü, üriner sistem enfeksiyonu 4.3/1000 kateter günü olarak saptanmıştır (3).

Rosenthal ve arkadaşları tarafından 43 ülkenin verileri baz alınarak yapılan bir çalışmada santral kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu 4.9/1000 kateter günü, ventilator ilişkili pnömoni 16.8/1000 ventilator günü, kateter ilişkili

üriner sistem enfeksiyonu 5.5/1000 kateter günü olarak saptanmıştır (4).

Gram negatif bakterilerin neden olduğu hastane enfeksiyonları belirgin özelliklere sahiptir. Bu mikroorganizmalar antibiyotik direnç mekanizmalarını kodlayan yüksek etkinlikli üst regülasyon yapıcı veya kazanılmış genlere sahiptir. (özellikle antibiyotikle seçici basınç altında) Ayrıca, bu mikroorganizmalar çok sayıda antibiyotik direnç mekanizmalarına sahiptir, bu mekanizmalar sıklıkla aynı antibiyotiğe karşı çok sayıda iken, çok sayıda antibiyotiğe karşı farklı mekanizmaları kullanarak etki gösterir (Tablo 1) (2).

Tablo 1. Gram negatif bakterilerde antibiyotik direnç mekanizmaları ve antibiyotiklerin etki gösterdiği yerler (2).

Antibiyotik grubu	Gram negatif bakteri kümesinde etki ettiği bölge	Direnç mekanizması / ları
Beta-laktam grubu (Karbapenemler, imipenem)	Periplazmik aralıktaki betalaktamaz enzimleri	Betalaktamaz üretimi (karbapenemleri de inaktive edenler dahil)
Beta-laktam grubu (Karbapenemler, imiperem)	Porin kanalları	Porin kaybı
Beta-laktam grubu (Karbapenemler, meropenem)	Transmembran efflüks pompası	Transmembran efflüks pompasının aşırı ekspresyonu, antibiyotiğin dışarı atılımı
Kinolonlar	DNA giraz veya topoizomeraz IV inhibisyonu Transmembran efflüks pompası inhibisyonu	DNA giraz veya Topoizomeraz IV'de hedef mutasyonu Transmembran efflüks pompası aşırı ekspresyonu
Tetrasiklinler (Tigesiklin için)	Ribozomlar (30 Salt birimi Transmembran efflüks pompası)	Transmembran efflüks pompası aşırı ekspresyonu
Tetrasiklinler (Tigesiklin dışındakiler için)	(Ribozomlar (30 Salt birimi)	Ribozomal mutasyon veya modifikasyon (Tet M veya Tet O)
Aminoglikozitler	Ribozomlar (30 S alt birimi) Modifiye edici enzimler	Ribozomal mutasyon veya modifikasyon (r RNA metilasyon) Transmembran efflüks pompası aşırı ekspresyonu Antibiyotik modifiye edici enzimlerde mutasyon
Sulfonamidler ve Trimetoprim	Dihydropteroate sentetaz Dihidrofolat redüktaz	Yeni Dihydropteroate sentetaz sentezi (hedefin bypası) Yeni dihidro folat redüktaz (sentezi)
Kinolonlar (siprofloksasin)	Transmembran efflüks pompası aşırı ekspresyonu DNA giraz ve Topoizomeraz IV	Transmembran efflüks pompasında aşırı ekspresyon DNA giraz ve Topoizomeraz IV'de mutasyon
Polimiksinler (Polimiksin B)	Hücre duvarı Lipopolisakarit yapı	Lipopolisakarit yapıda mutasyon
Kloramfenikol	Asetilamino transferaz? Transmembran efflüks pompası 50S ribozom alt ünitesi	Asetilamino transferaz inaktivasyonu Transmembran efflüks pompası aşırı ekspresyonu
Karbapenemler	Betalaktamazlar (Metallobetalaktamaz) Acinetobacter baumannii ve P. aeruginosa) Karbapenemaz (OXA-48) Acinetobacter de)	Karbapenemaz ve metallobetalaktamaz enzimi üretimi

Antibiyotiklere karşı Gram negatif bakterilerdeki başlıca direnç mekanizmaları şunlardır;

1. Antibiyotikleri parçalayan enzimlerin üretimi En önemli ve sık karşılaşılan direnç mekanizması beta laktam halkasını hidrolize ederek bu grup antibiyotikleri inaktive edebilen beta laktamaz üretimidir. Bu tür direncin daha ileri noktası genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (ESBL) üretimi ile bakterilerin beta laktam antibiyotiklerin çoğuna direnç geliştirmesidir. Karbapenemaz enzimi de karbapenemleri parçalayarak bu antibiyotiklere direnç gelişimine neden olur.
2. Antibiyotik bağlanma bölgelerinde mutasyon: Topoizomeraz II ve IV enzimlerinde mutasyon gelişmesi en sık örnektir. Bu tür mutasyonlar en sık kinolon direncinde karşımıza çıkar.
3. Antibiyotiğe geçirgenliğin azalması: Dış membran proteinlerinde ortaya çıkan kayıplar membran geçirgenliğinde azalmaya neden olabilir,
4. Efflüks pompası: Antibiyotiklerin tekrar dışarı atılması ile antibiyotiğin bakteri içinde yeterli yoğunluğa ulaşması engellenir (5).

Tüm bu antibiyotik direnç mekanizmalarının bazıları (β -laktamaz üretimi, ribozomal mutasyon ve modifikasyon, DNA giraz mutasyon, aminoglikozit modifiye edici enzimler, transmembran efflüks pompası aşırı ekspresyonu, dihidrofolat redüktazda mutasyon) hareketli plazmidler aracılığı ile gerçekleştirilir Antimikrobiyal dirençte artışa karşın yeni antibiyotik keşfi ve geliştirmedeki azalma en büyük sorundur. Günümüzde bu enfeksiyonlarla ilişkili en büyük sorun artan dirence karşı yeni antibiyotiklerin geliştirilememesidir (2,5).

Hastane Kaynaklı Enfeksiyon Tipleri

Hastane kaynaklı enfeksiyonların çoğu invaziv tıbbi alet veya cerrahi prosedürle ilişkilidir. Alt solunum sistemi ve kan akımı enfeksiyonları çoğu kez ölümcüldür, buna karşın üriner sistem enfeksiyonları en sık görülen enfeksiyonlardır. Gram negatif bakteriler hastane kaynaklı enfeksiyonların %30'undan fazlasından sorumludur. Gram negatif bakteriler ventilatörle ilişkili pnömoni ve üriner sistem enfeksiyonlarında en sık görülen etkenlerin başında gelir. Enterobacteriaceae ailesi Gram negatif bakterilere bağlı üriner enfeksiyonların en sık etkenidir (2).

Son yıllarda, çoklu ilaca dirençli *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL, ESBL) üreten Enterobacteriaceae ailesi üyeleri (özellikle *E.coli* ve *Klebsiella* türleri), Meti-

silin dirençli *S. aureus* ve vankomisin dirençli enterokoklar tüm dünyada artan oranda bildirilmektedir (2,5).

Nozokomiyal Pnömoni

Hastane kaynaklı pnömoni mortalite oranı en yüksek hastane enfeksiyonu olup, sıklıkla mekanik ventilasyonla ilişkilidir. Ventilatörle ilişkili pnömoni (VIP) 48 saat ve daha fazla süreyle ventilatöre bağlı olan hastaların yaklaşık olarak %10 – 20'sinde gelişir ve hastanede yatış süresinde, mortalitede ve tedavi maliyetlerinde artışa neden olur. Mekanik ventilasyonun ilk dört gününde oluşan VIP erken, beş gün ve daha sonra gelişen VIP ise geç dönem VIP olarak kabul edilir ve ikisi arasındaki en önemli fark olası etken mikroorganizmalardır. Erken dönem VIP te en sık *Haemophilus influenzae*, metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* ve enterik gram-negatif çomaklar etken olarak karşımıza çıkarken, geç dönem VIP te metisilin dirençli *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* ve Enterobacteriaceae ailesi hakimdir (5).

Gram pozitif bakterilerden vankomisine dirençli enterokoklar (VRE), penisiline dirençli pnömokoklar da etken olabilir. Bir diğer etken de *Legionella pneumophila* olup lobar pnömoni veya atipik pnömoniyeye neden olabilir. *Legionella pneumophila* pnömonisi sıklıkla hastanelerin su sistemleriyle ilişkili olup, salgınlara neden olabilir (2).

VIP etkeni olarak mantarlar da daha az bir oranda karşımıza çıkmaktadır. *Candida* ve *Aspergillus* türleri gibi fırsatçı mantarlar yoğun bakımda yatan immunsuprese hastaların solunum yollarında kolonize olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada BAL örnekleri incelenen hastaların %15.8 inde *Candida* spp., %13.2 sinde *Aspergillus fumigatus* real time PZR ile pozitif bulunmuştur. Fungal kolonizasyonun yaş ve cins ile etkilenmediği ama travmatik hastalarda anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (6).

Çocuk yoğun bakım ünitelerindeki VIP etkenleri de benzer şekildedir. Çin de yapılan bir çalışmada çocuk yoğun bakım ünitesindeki VIP etkeni olarak %23 tek bir bakteriyel ajan saptanırken, %77 çoklu etken saptanmış ve alt solunum sekresyonlarından yapılan kültürlerde %78 Gr (-) bakteriler özellikle *Klebsiella pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa* en sık etken olarak üretilmiştir. %15 Gr (+) bakteri özellikle *Staphylococcus aureus*, %7 mantar özellikle *Candida albicans* olarak saptanmıştır (7).

Yakın zamanlarda *Acinetobacter baumannii* ve *P. aeruginosa* yoğun bakım izolatlarında karbapenem direncinde belirgin artışlar yeni tedavi seçeneklerini gündeme getir-

miştir. ABD’de yapılan bir çalışmada Ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP) etkeni olan *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* izolatlarında karbapenemlere direnç oranları; *P. aeruginosa* için %26,4, *A. baumannii* içinse % 36,8 olarak bildirilmiştir. Bu oran Yunanistan’da yoğun bakım ünitelerinde %85 oranında rapor edilmiştir (2).

Türkiye’de yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *A. baumannii* izolatlarında karbapenem direnç oranları; %40-91 arasında bildirilmektedir. *P. aeruginosa*’da karbapenem direnç oranları ise % 31-38 arasında bildirilmektedir. Son zamanlardaki en büyük endişe bu mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların polimiksinler de dahil olmak üzere mevcut tüm antibiyotiklere karşı direnç geliştirmiş olmasıdır (2,3,5).

Doksan gün öncesinde iki günden uzun süreli hastanede yatmış, bakım evlerinde kalan kişiler, antimikrobiyal ilaçları içeren evde infüzyon tedavisi alan hastalar, immün suprese olanlar ve 30 gün içerisinde uzun süreli diyaliz uygulanan hastalarda altta yatan hastalık ve uygunsuz ampirik antibiyotik tedavi alma oranı yüksektir ve bu hastalarda ölüm oranı toplum kaynaklı pnömoniklerden daha yüksektir. Sonuç olarak, risk faktörleri tanımlanan bu hastalarda özellikle *P. aeruginosa*, diğer dirençli Gram negatif bakteriler ve dirençli *Staphylococcus aureus*’u kapsayacak şekilde geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Artmış mortalite ve morbitateyle ilişkili olması dışında, yoğun bakım ünitesinde hastane kaynaklı pnömoni kuşkuşu uygunsuz antibiyotik kullanımına, bakteriyel direnç artışına, toksik yan etkiler ve sağlık harcamalarında artışa neden olur. Uygun antibiyotik kullanımını optimize etmek için, klinisyen hastane kaynaklı pnömoni paradigmasının kontrolünden haberdar olmalıdır (2).

Ventilatörle ilişkili pnömoninin tanısının konması referans standartlarla oldukça zordur, kolay değildir. Klinik kriterlerin dışında mikrobiyolojik değerlendirme tedavide yol göstericidir. (Tablo 2).

Klinik olarak VIP şüphesi olan hastaların solunum örnekleri tam olarak alınmalıdır. Ampirik tedavi hastane patojenlerinin sıklığına hastanede kalma süresine göre düzenlenmeli, daha sonra kültür sonuçlarına ve duyarlılıklarına göre düzenlenmelidir (8).

Ventilatörle ilişkili pnömoniden şüphelenildiğinde alt solunum yollarından endotrakeal aspirasyon, bronkoalveolar lavaj (BAL) veya korunmuş fırça örneği (kaynaklar elverişli ise) gibi örneklemeler antibiyotik tedavisi başlamadan önce mikroskopi ve kültür için alınmalıdır. Başlangıçta neden olan mikroorganizmanın antibiyotik duyarlılığı baz

Tablo 2. Ventilatörle ilişkili Pnömoni için Tanı Kriterleri ve Takip Rehberi (2)

Tanısal Kriterler
PA Akciğer grafisinde yeni veya progresif infiltrasyon varlığında 3 klinik özellikten 2’sinin bulunması
1. Ateşin >38°C üzeri olması (100.4°F)
2. Lökositoz (12.000/mm ³) veya lökopeni (4000/mm ³ altı) olması
3. Pürülan solunum sekresyonu, pozitif Solunum Örneği kültürü
Endotrakeal aspirat için 106 CFU/ml Bronkoalveolar lavaj örneği için 104 CFU/ml Korunmuş fırça örneği için 103 CFU/ml Yarı kontitatif (semikantitatif) kültürler için en az orta derecede üremenin olması
Takip Basamakları
• Uygun tanıyı koy
• En etkili ampirik antibiyotik tedavisini başlamak için lokal antimikrobiyal duyarlılık verileri ve pnömoni gelişmeden önceki hastanede kalış sürelerinden yararlan
• Hastaları ve kültür sonuçlarını 48 – 72 saat sonra tekrar değerlendir, antibiyotik tedavisini kültürde üreyen bakterinin duyarlılık sonuçlarına göre düzenle.
• Nonfermentatif Gram negatif bakteriler (örneğin, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>) dışında kısa süreli tedavi (8 günlük) uygula, nonfermentatif bakteriler için ise uzun süreli (15 günlük) tedavi uygula
• Ventilatörle ilişkili pnömoniyi önlemeye yönelik demetleri uygula.

alınarak tedavi başlanan hastalarda mortalite oranı %38.5 iken, uygun antibiyotik başlanmayanlarda %80’e varan oranlara ulaşabilir (9).

Her bir örnekleme yöntemi sınırlamalar göstermesine rağmen, en önemli nokta alınan örneğin zamanlamasıdır. Alternatif tekniklerin benzer klinik sonuçlar gösterdiği yakın zamandaki sistematik değerlendirmelerde gösterilmiştir (2,5).

Ağır seyirli hastalarla karşılaşıldığında tanısal prosedürlerden dolayı ampirik antibiyotik tedavisi geciktirilmemelidir. Klinisyene tedavide yol göstermek için kültürde üreyen mikroorganizmanın kolonizasyon mu veya enfeksiyon etkeni mi olduğunun değerlendirilebilmesi için, kantitatif kültürle mililitredeki koloni oluşturan ünite sayısının (CFU) ölçümü veya bakteriyel üremenin semi kantitatif yaklaşımla hafif, orta veya yoğun olarak belirtilmesi tavsiye edilir. Bronkoalveolar lavaj sıvısında, mililitrede 104 CFU den daha az üreme eşik değeri alındığında, has-

tanım klinik durumuyla birlikte yorumlanmak kaydıyla büyük olasılıkla kolonizasyon göstergesidir. Kantitatif kültür sonuçları olası örnekleme çeşitliliğine göre değişir ve kantitatif kültürle kıyaslandığında mortalitede, yoğun bakım ünitesinde ve ventilatörde kalma süresinde azalma veya antibiyotik tedavisini düzenleme gereksiniminde azalmaya neden olduğuna bir kanıt yoktur. Bununla birlikte, kantitatif kültürler kolonizasyon ve gerçek enfeksiyon ayırımında oldukça yardımcıdır ve böylece gereksiz antibiyotik kullanımını olasılığını azaltır. Ventilatörle ilişkili pnömoni hastalarda daha fazla ayırım sağlamak için klinik ve mikrobiyolojik verilerle birlikte bazı biyomarkerların kullanılması son yıllarda ümit vaat etmektedir. Bu biyomarkerler prokalsitonin, C-reaktif protein ve miyeloid hücrelerde eksprese olan solubl tetikleyici reseptör (s TREM-1) dür (2).

Pnömoni tanısı konusunda, ampirik antibiyotik tedavisinin hastanenin mikrobiyolojik ekolojisi ve pnömoni gelişmeden önce hastanın hastanede yatış süresi göz önüne alınarak ayarlanması gerekir. Beş gün ve daha uzun süreli yatan hastalarda, daha kısa süreli yatan hastalarla karşılaştırıldığında; daha fazla dirençli patojenlerle enfeksiyon riski fazladır ve bu nedenle ampirik tedavide hastanenin lokal antibiyotik duyarlılık verileri göz önüne alınarak geniş spektrumlu antibiyotikler başlanmalıdır. Artan sayıda deliller uygun antibiyotik tedavisinin klinik sonuçları iyileştirdiğini ve bu tür tedavilerin hedef alınmasını önermektedir, ancak bu strateji hem tanı hem de tedavinin genellikle 48 – 72 saatte erken değerlendirilmesi ile uyumlu olmalıdır (2,5).

Olguların büyük kısmında, antibiyotiklerin etki spektrumu solunum kültürü sonuçları esas alınarak daha hedefe yönelik antibiyotiklerle değiştirilebilir veya kesilebilir. Solunum kültürleri mevcut değilse, tedavide hastanedeki en olası etkenlere göre ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır, klinik yanıtızsızlık, parsiyel arter basıncının fraksiyonel inspirasyon oksijen basıncına oranında iyileşme olmaması ve ateşin tedaviye rağmen 3 günden uzun sürmesi durumunda yakın takip uygulanmalıdır. Kesin antibiyotik tedavisi gerektiğinde, başlangıçta uygun antibiyotik tedavisi alan komplike olmayan ventilatörle ilişkili pnömoni hastalarda nispeten kısa süreli tedavi (8 gün) yeterlidir. Ancak, *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* gibi nonfermentatif Gram negatif bakterilerle infekte hastalarda kısa süreli tedavide relaps oranları yüksek olduğundan, uzun süreli tedavi (15 gün) uygulanmalıdır (2,5).

Hastalarda kan kültürü alınması da tedavi planlamasında yardımcı olabilir. Kan kültüründe üremenin pozitif olması mortalite üzerine olumsuz etki gösterir. Yapılan bir çalışmada kan kültürü pozitif VIP li hastalarda mortalite %100 olarak saptanırken, bu oran kan kültürü negatif VIP li hastalarda %43.75 olarak bulunmuş (9).

Uygun ve erken antibiyotik tedavisi prognozu önemli ölçüde değiştirmektedir. Tedavideki gecikme mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde arttırmaktadır. En sık ölüm nedeni septik şok ve dirençli hipoksemidir. Ventilatöre bağlı akciğer hasarı sonucu, lokal pulmoner enfeksiyon sistemik dolaşıma geçerek sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ve multiple organ disfonksiyonu sendromuna neden olabilmektedir. Tedavide antibiyotiklerden

- Beta laktam/beta laktamaz inhibitörü,
- Karbapenemler,
- Aminoglikozidler,
- 3. Kuşak sefalosporinler,
- Kinolonlar,
- Klindamisin,
- Vankomisin,
- Linezolid kullanılabilir.

Genel olarak antibiyotik seçimi, üniteye spesifik ve hastaya yönelik olmalıdır. Klinik tanı konduktan sonra hemen ampirik tedavi başlanmalı, mikrobiyolojik sonuçlara göre gerekli değişiklikler yapılmalıdır (5).

Niederman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada MRSA izole edilmiş VIP li hastalarda vankomisin ve linezolid karşılaştırılmış. Linezolid vankomisinle karşılaştırılınca daha pahalı bir tedavi sağlamakla birlikte linezolid ile daha az renal hasar gelişmiş ve renal hasar hasta maliyetini çok arttırdığı için MRSA saptanan VIP li hastalar için linezolidin cost effective bir tedavi seçeneği olabileceği belirtilmiştir (10).

VIP ten korunmak için koruyucu paket programlar planlanmıştır. Koruyucu önlemlere uyumun ventilatörle ilişkili pnömoni (VIP) oranlarında belirgin azalma ile sonuçlandırıldığı bildirilmektedir. (Tablo 3)

Ayrıca ağız bakımı, mümkünse sedasyona günlük ara verilmesi, derin ven trombozu profilaksisi ve peptik ülser profilaksisinin çeşitli çalışmalarda VIP insidansında anlamlı azalmaları sağladığı görülmüştür (5).

Tablo 3 VIP önlenmesinde kanıta dayalı koruyucu önlemler

- Etkili el – hijyeni işlemlerinin izlenmesi
- Ventilatördeki hastalara bakım veren sağlık personelinin VIP bölgesel epidemiyoloji, risk faktörleri ve klinik sonuçları hakkında eğitilmesi
- Kanıta dayalı standartlara göre solunum ekipmanlarının dezenfeksiyon, sterilizasyon işlemleri ve prosedürlerinin uygulanması ve sürdürülmesi
- Rehberlere göre düzenli olarak oral antiseptiklerin sağlanması
- Kontrendikasyon olmadıkça hastalar yarı oturur pozisyon verilmesi
- Solunum yetmezliği olan uygun seçilmiş hastalarda non invaziv ventilasyonun kullanılması (Bu hasta grubu Amerikan Toraks Cemiyeti Rehberine göre Seviye (Grade)I olarak kabul edilir, ancak yakın zamandaki işbirliği halindeki derneklerin yayınladığı rehberde grup III olarak tanımlanır)
- VIP’li hastalar için aktif sürveyans uygulanması ve önleyici önlemlerin alınması
- Suboptimal (standartların altında) enfeksiyon kontrol önlemlerini kullanan hastanelerde endotrakeal tübün inline kullanımı ve tüm uygun hastalarda subglottik aspirasyon (emme) (2).

Kan Akımı Enfeksiyonu

Kan akımı enfeksiyonu hayatı tehdit edici enfeksiyonlardandır ve sıklıkla santral venöz kateterle ilişkilidir ancak akciğer, genitouriner sistem ve abdomen gibi vücudun herhangi bir bölgesindeki Gram – negatif enfeksiyonla da ilişkili olabilir. Daha öncesinde hastanede yatmış olmak kateter ilişkili kan akımı enfeksiyonlarının görülme riskini artırır. Kan dolaşımı enfeksiyonu olanların çoğunda 90 gün içinde hastanede yatma öyküsü olduğu ve bunun mortaliteyi arttırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (11).

Amerika Birleşik Devletlerinde yoğun bakım ünitesinde görülen hastane kaynaklı kan akımı enfeksiyonlarının yaklaşık %30’unun Gram–negatif mikroorganizmalara bağlı olduğu bildirilmektedir. Uygun bir portal giriş yolundan alındığında, hemen hemen bütün Gram negatif mikroorganizmalar kan akımı enfeksiyonuna neden olabilir ancak en sık karşılaşılan etkenler *Klebsiella* türleri, *E. coli*, *Enterobacter* türleri ve *P.aeruginosa*’dır. Yapılan bir çalışmada ESBL pozitif *Enterobacteriaceae* ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarının % 19’unda *K. Pneumoniae*, %81’inde *E.coli* saptanmış, mortalite *Klebsiella pneumoniae* da %25, *E. coli*’de %18.5 olarak saptanırken bu enfeksiyonların hastanede yatış ve maliyeti ciddi oranda arttırdığı saptanmış (12).

Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları %90 santral venöz kateterlerden gelişmektedir. En önemli tanı kriteri sayısal ve yarı sayısal kültürlerdir. Kateter ucundan yapılan yarı sayısal kültürlerde 15 veya daha fazla koloni oluşturan bakteri bulunması enfeksiyon lehine yorumlanmalıdır. Kateterden alınan örnekteki koloni sayısının eş zamanlı kan kültüründen 5-10 kat fazla olması, Kateterden

alınan kanda 1000 koloni oluşturan bakteri/mL olması da tanıyı destekleyen yöntemlerdir. Ayrıca kateterden alınan kanın boyanması da etken ile ilgili ipucu verebilir (5).

Kateter enfeksiyonlarında antimikrobik tedavi etkene yönelik düzenlenmelidir ancak bu mümkün değilse ampirik antibiyotik tedavisi başlamak gerekir. Ampirik antibiyotik tedavisi ilgili yoğun bakımın sık görülen bakterileri göz önünde bulundurularak planlanmalıdır (5).

Gram (+) mikroorganizmalar da kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarına neden olabilir. Metisilin duyarlı yada dirençli *Staphylococcus aureus* türleri bunlar arasında en sık rastlanan etkenlerdir. Bir çalışmada santral kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarında saptanan MRSA suşlarının doksisisiklin, tigesiklin, trimetoprim sulfametaksazol ve vankomisine duyarlı olduğu saptanmıştır (13).

Birleşik Devletlerde, kan akımı izolatu olan *Klebsiella pneumoniae*’nın %27.1’i üçüncü kuşak sefalosporinlere, %1.8’i ise karbapenemlere dirençlidir. Avrupa’nın bazı bölgelerinden de yüksek direnç oranları bildirilmiştir. Çok yakın zamanda karbopenemaz üreten *Enterobacteriaceae* yayılımı büyük bir sorundur (2).

K. pneumoniae karbapenamazı veya KPC’ı olarak bilinen β -laktamaz bu fenotipten sorumlu olup, tüm sefalosporinlere (sefepimi de içeren), monobaktama (aztreonam) ve karbapenemlere(imipenem, meropenem) azalmış duyarlılık gösterir. Karbepenemaz üreten *Enterobacteriaceae* Birleşik Devletlerde, Güney Amerika, İsrail, Çin ve daha az sıklıkla Avrupadan bildirilmiştir. Bu suşların genetik ilişkisi salgından sorumlu olması ve ülkeler arasında sürekli yayılımın önlenmesinde sıkı enfeksiyon önlemlerinin uygulanmasının gerekliliğidir. Bu betalaktamazlar mo-

bil genetik elementlerden olan plazmid veya transpozon üzerinde kodlanır, bu muhtemelen Gram – negatif ailesi içerisinde yayılımını açıklar. Dahası, bu karbapenemazlar sıklıkla diğer direnç genleriyle örneğin çok yaygın olan ESBL (bla CTX- M15), aminoglikozid direnç determinantları, plazmid aracılıklı kinolon direnç genleri (gmrA ve gmrB) ile birlikte ve bu nedenle tedavi seçenekleri oldukça kısıtlıdır (2).

Yapılan bir çalışmada *Klebsiella pneumoniae* etken olduğu kan dolaşımı enfeksiyonlarında ESBL pozitifliğinin mortaliteye etkisi araştırılmış. İzole edilen *Klebsiella pneumoniae* suşlarının %19’unda ESBL pozitifliği saptanmış ve bunlar meropeneme duyarlı imiş. En sık ESBL genotipi CTX-M 15 (%60), SHV-5 (%27) ve CTX-M 3 olarak saptanmış. ESBL pozitifliği artmış mortalite ile ilişkili bulunmamış ama kronik pulmoner hastalık ve şiddetli/orta renal hastalığın mortaliteyi ciddi oranda arttırdığı saptanmış (14).

Nonfermentatif Gram negatif bakterilerden *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* türlerinde olduğu gibi, *K. pneumoniae*’nın da polimiksinleri de içeren mevcut tüm antibiyotiklere dirençli suşlarının olduğu bildirilmiştir. Hastane kaynaklı pnömonide olduğu gibi, hastane kaynaklı kan akımı enfeksiyonlarında da uygun antibiyotiklerin uygulanmasındaki geçikme artmış mortaliteyle ilişkilidir (5).

Gram negatif kan akımı enfeksiyonlarında başlangıç tedavinin klinik etkisiyle ilişkili veriler oldukça heterojendir. Ampirik antibiyotik tedavisi yoğun bakım ünitesinde yatan immunsupresif hastalar, femoral kateteri olanlar ve diğer anatomik bölgelerde (özellikle akciğer, genitoüriner sistem veya abdomen) Gram negatif bakteriyel enfeksiyonu olanlarda ve dirençli organizmalar için diğer risk faktörleri olanlarda Gram negatif bakterileri kapsamalıdır (2).

Dahası, hastanede hastane kaynaklı kan akımı enfeksiyonu şüpheli olan hastalar sağlık bakımıyla ilişkili risk faktörlerini de taşıyorsa, kan kültürlerinin sonuçları beklenmeden başlangıç geniş spektrumlu ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Santral vasküler kateterle ilişkili enfeksiyonların bakımıyla ilgili rehber yakın zamanda yayınlanmıştır (2).

Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarını önlemenin birinci şartı gereksiz kateter takılmasından kaçınılmasıdır. Tüm dünyadaki hastanelerde maliyet etkin, koruyucu önlemler uygulamaya başlanmıştır. Diğer önlemeye ilişkin yeni veriler antiseptik, antibiyotik veya her ikisinin kaplı olduğu kateterlerin kullanımı, klorheksidin emdirilmiş örtülerden oluşur ancak bu tanımlanmış önlemlere uyum ve bu önlemlerin maliyeti belirgin değildir. Yapılan bir çalış-

mada klorheksidin emdirilmiş bezlerle silinmenin hastane kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonlarını %28 ve çoklu ilaç dirençli mikroorganizmaların kazanımını % 23 azalttığı saptanmış (15).

Kateter yerleştirilmeden önce sağlık personelinin enfeksiyonun önlenmesi konusunda eğitilmesi, Kateter yerleştirme ve manipülasyondan önce el hijyeni prosedürlerine uyulması, kateter yerleştirilmesi sırasında maksimum steril bariyer önlemlerinin alınması, cilt hazırlığı için 2 aydan büyük hastalarda klorheksidin bazlı solüsyonların kullanılması, erişkinlerde tünelsiz kateterlerin giriş yerinin ve şeffaf örtülerinin her 5 ila 7 günde bir klorheksidinli solüsyonla silinmesi, (gazlı bez pansuman için 2 günde bir), pansuman kirlenmiş, gevşemişse daha sık yapılması, yetişkinde femoral ven kullanımından kaçınılması, kan dolaşımı enfeksiyonu için takip edilmesi alınacak diğer önlemlerdir (5).

Üriner Sistem Enfeksiyonları

Nozokomiyal enfeksiyonlar içinde en sık görüleni üriner sistem enfeksiyonlarıdır. (%40). Nozokomiyal üriner sistem enfeksiyonlarının yaklaşık %60-80’i katetere bağlı olarak gelişmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada nazokomiyal üriner sistem enfeksiyonu %1.7 olarak saptanmış ve bunların yaklaşık %62.8 i kateterle ilişkili bulunmuştur (2).

Gram negatif bakteriler hastane kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarında hakimdir. En sık görülen mikroorganizma *E.coli* dir. *Klebsiella* spp., *Enterococcus* spp. ve *Pseudomonas aeruginosa* da sık rastlanan etkenlerdir. Kateterizasyondan sonraki iki günde bakteriüri riski hergün için %5 – 10 oranında artar. Kümülatif risk 30 günden sonra %100 dür (2).

Tedavide etken mikroorganizmanın duyarlılığına göre antibiyotik seçimi yapılmalıdır. Ampirik tedavi planlanırken hastanenin surveyans sonuçları göz önünde bulundurulurak olası mikroorganizmaya göre tedavi başlanmalı, Gr(-) mikroorganizmalar etki spektrumunda olan antibiyotikler başlanmalıdır. Ampirik tedavide 3 ve 4. kuşak sefalosporinler, beta laktam/beta laktamaz inhibitörü, kinolonlar, karbapenemler ve aminoglikozidler kullanılabilir (5).

Tedavi planlanırken etken olabilecek Gr (-) mikroorganizmaların sık kullanılan antibiyotiklere karşı dirençli olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Bir çalışmada ESBL pozitifliği *E.coli* de %38.5, *Klebsiella pneumoniae* da %39.5, *Pseudomonas aeruginosa* için %88.5 olarak saptanmış. İmipenem ve meropenem *E. coli* ve *Klebsiella pneumoniae* için en etkili antibiyotik olarak saptanma-

sına rağmen, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* tüm antibiyotiklere direnç göstermiş (16).

Başka bir çalışmada hastanede yatan nozokomiya idrar yolu enfeksiyonu olan hastaların idrar kültürlerinde üreyen *E.coli* ve *Klebsiella pneumoniae* da ESBL pozitifliği sırasıyla %41.7 ve %51.5 olarak saptanırken ayaktan tedavi olan hastalarda bu oran sırasıyla %25 ve %40 olarak saptanmış. Yine yatan hastaların idrar kültürlerinde üreyen *E. Coli* ve *Klebsiella pneumoniae* de metallo beta laktamaz sırasıyla %0.3 ve %2.6 saptanmış, aynı etkenlerdeki *Klebsiella pneumoniae* karbapenemaz oranı *E. coli* de %1.4 ve *Klebsiella pneumoniae* da %48.4 olarak saptanmış ve bu iki enzim ayaktan tedavi edilen hastalardan üreyen *E.coli* ve *Klebsiella pneumoniae* da hiç saptanmamış (17).

Hollanda'da yapılan bir çalışmada üriner sistem enfeksiyonlarında *E. coli* %47, *Enterococcus spp.* %14, *Proteus mirabilis* %8, *Klebsiella pneumoniae* %7 olarak saptanmış. Tüm etkenler toplandığında amoksisilin/amoksisilin klavulonik asidin gentamisinle kombinasyonu ya da karbapenemlerle yetersiz kapsama %5 in altında bulunmuş. Sadece Gr (-) etkenler kabul edilirse yetersiz kapsama sırasıyla amoksisilin, amoksisilin klavulonik asit, 2. veya 3. kuşak sefalosporinlerin gentamisin ile kombinasyonunda %4, %2.7 ve %1.7 olarak saptanırken karbapenemlerde %0.4 olarak tespit edilmiş (18).

Korunma için kateter sadece endikasyon olduğunda takılmalı, kateterin takılması ve bakımı sırasında aseptiye dikkat edilmeli, uygun olgularda prezervatif sonda, aralıklı kateterizasyon ya da suprapubik kateterizasyon tercih edilmeli, steril devamlı drenaj sağlanmalı, idrar torbaları sağlam olmalı, boşaltmak için altında musluk olmalı, idrar torbaları hasarlanmadıkça ve kateterden ayrılıp temizliği bozulmadıkça değiştirilmemelidir. Ayrıca kateter yerleştirme ile ilgili kurallar da dahil olmak üzere, yazılı kateter bakım protokollerinin uygulanması, rutin gümüş kaplı veya antibakteriyel kateterler kullanılmaması, mümkünse kateter irrigasyonundan kaçınılması, rutin olarak profilaksi için sistemik antibakteriyel ajanlar kullanılmaması diğer önerilerdir (5).

Kaynaklar

1. Zaragoza R, Ramirez P, Lopez-duego MJ. Nosocomial infections in intensive care units. *Enferm Infec Microbiol Clin.* 2014 May; 32 (5):320-7.
2. Peleg AY, Hooper DC Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *N Engl J Med.* 2010 May 13;362(19):1804-13.
3. Tükenmez Tigen E, Doğru A, Koltka EN, Ünlü C. Device-associated nosocomial infection rates and distribution of antimicrobial resistance in a medical-surgical intensive care unit in Turkey. *Jpn J Infect Dis.* 2014; 67(1):5-8.
4. Rosenthal VD, Maki DG, Leblebicioğlu H, Memish ZA. International nosocomial infection control consortium (INICC) report, data summary of 43 countries for 2007-2012. Device associated module. *Am J Infect Control.* 2014 Sep;42(9):942-56.
5. Gür D. Antibiyotik direnç mekanizmaları; in Köksal İ, Çakar N, Arman D. (eds) Yoğun bakım enfeksiyonları Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara 2005:959-72)
6. Khorvash F, Abbasi S, Yaran M, Ataei B. Molecular detection of *Candida spp.* And *Aspergillus fumigatus* in bronchoalveolar lavage fluid patients with ventilator-associated pneumonia. *J.Res. Med Sci.* 2014 Mar 19 (suppl 1):S46-50.
7. Xia YL, Ge M, Wang Z. Pathogenic analysis of ventilator-associated pneumoniae in the pediatric intensive care unit in high altitude areas. Article in chinese. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2014 Aug;16(8):787-90.
8. Bassi GL, Ferrer M, Marti JD, Comaru T. Ventilator-associated pneumoniae. *Semin respir. Crit. Care Med.* 2014 aug; 35(4):469-81.
9. Charles MW, Easow JM, Joseph NM, Ravishankar M. Role of Appropriate Therapy in Combating Mortality Among The Ventilator Patients. *J Clin Diagn Res* 2014 Aug;8(8):1-3.)
10. Niederman MS, Chastre J, Solem CT, Wan Y Health economic evaluation of patients treated for nosocomial pneumoniae caused by methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: Secondary analysis of a multicenter randomized clinical trial of vancomycin and linezolid. *Clin Ther* 2014 sep 1;36(9):1233-1243.
11. Zeng Q, Xu F, Jiang S. *Diagn Microbial Infect Dis.* 2014 Oct; 80(2):136-40.

12. Leistner R, Grntke S, Sakellariou C, Denkel CA. Bloodstream infection due to extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-positive *K. Pneumoniae* and *E. coli*: An analysis of the disease burden in a large cohort. *Infection* 201 aug 7.
13. Levesque S, Bourgault AM, Galarneau LA, Moison P. Molecular epidemiology and antimicrobial susceptibility of methicilline resistant *Staphylococcus aureus* blood culture isolates. *Epidemiol Infect.* 2014 Aug. 20:1-8.
14. Grntkev S, Kohler C, Steinmetz I, Pfeifer Y. Molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) positive *Klebsiella pneumoniae* from bloodstream infections and risk factors for mortality. *J. Infect Chemother.* 2014 sep 12: 1341-21.
15. Climo MW, Yokoe DS, Warren DK, Perl TM. Effect of daily chlorhexidine bathing on hospital acquired infection. *New England Journal of Medicine.* 2013 Feb 7; 368 (6):533-42.
16. Soltani R, Ehsanpoor M, Khorvash F, Shokri D. Antimicrobial Susceptibility pattern of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria causing nosocomial urinary tract infections in an Iranian referral teaching hospital. *j Res Pharm pract.* 2014 Jan;3(1):6-11.
17. Moayednia Y, Shokri D, Mobasherizadeh S, Baradaran A. Frequency assesment of Beta lactamase enzymes in *Eshcherichia coli* and *Klebsiella* isolates in patients with urinary tract infection. *J. Res Med Sci.* 2014 Mar;19 (suppl 1):S41-5.
18. Koningstein M, Van Der Bij Ak, De Kraker ME, Monen JC. Recommendations for the empirical treatment of complicated urinary tract infections using surveillance data on antimicrobial resistance in the Netherlands. *PLoS one* 2014 Jan28;9(1).

Sorumlu Yazar: Dr. Reyhan ÖZTÜRK

Adres: Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanı

Ankara Kamu Hastaneleri Kurumu 1. Bölge Sekreterliği

Ankara-TÜRKİYE

GSM: 0544 426 32 56

E-posta: drreyhan@hotmail.com

B12 Vitamin Eksikliğine Bağlı Megaloblastik Anemi ile Ca 15-3 İlişkisi: Olgu Sunumu

Relationships Between Megaloblastic Anemia Due To Vitamin B12 Deficiency and Ca 15-3: A Case Report

Fatma KEREN¹, Eda TANRIKULU ŞİMŞEK², Özlem ŞAHİN BALÇIK², Ali KOŞAR²

¹Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara-TÜRKİYE

²Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara-TÜRKİYE

Geliş Tarihi : 29.07.2013

Kabul Tarihi : 05.05.2014

Özet

CA 15-3 bazı kanser ve iyi huylu hastalıklarda yükselebilen glikoprotein yapıda bir belirteçtir. Megaloblastik aneminin en yaygın sebebi vitamin B12 ve/veya folik asit eksikliğidir. Elli sekiz yaşında erkek hasta halsizlik ve yorgunluk şikâyeti ile başvurmuştu. Labaratuvar değerlendirmesinde; bisitopeni, B12 vitamin eksikliği ve CA 15-3 yüksekliği saptandı. Hastaya siyanokobalamin 1000 µg 1x1 intramusküler tedavisi başlandı, iki hafta sonra B12 vitamin seviyeleri yükselmiş, CA 15-3 ise düşmüştü. CA 15-3 ve B12 vitamin eksikliği arasındaki ilişkiyi değerlendiren az sayıda literatür mevcuttur. Bu olgu ile CA 15-3 seviyelerinin B12 vitamin düzeyi ile de ilişkili olabileceğini göstermeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: B12 vitamin eksikliği, CA 15-3, Megaloblastik anemi.

Abstract

CA 15-3 is a glycoprotein marker which increase in some cancers and benign diseases. The most important cause of megaloblastic anemia is vitamin B12 and /or folate deficiency. Fifty-seven-year-old male patient presented with weakness and fatigue. In the laboratory there were bicytopenia and vitamin B12 deficiency and CA 15-3 elevation were detected. The patient was treated with cyanocobalamin 1000 µg intramuscular 1x1, after two weeks vitamin B12 was increased and CA15-3 levels decreased also. There are a five literatures about CA 15-3 and vitamin B12 deficiency anemia relationships. With this case report we aimed to show, CA 15-3 levels may be associated with vitamin B12 level.

Keywords: Vitamin B12 deficiency, CA 15-3, Megaloblastic anemia.

Giriş

Megaloblastik anemi terimi ortalama eritrosit volümünün (MCV) 100 fl 'den fazla olduğu makro-ovalositik eritrositler ve anemi ile karakterize patolojiyi tanımlamak için kullanılır. Kemik iliğinde megaloblastik morfoloji ile karakterize eritroid hiperplazi saptanır. Yetersiz DNA oluşumunun ürünü olan megaloblastlar bu sendromun majör işaretidir. En önemli sebepleri vitamin B12 ve/veya folat eksikliğidir (1,2). Hayvansal gıdalar B12 vitaminin majör kaynağıdır. Günlük ihtiyaç 6-9 µg, vücutta depolanan miktarı ise 2-5 mg'dır ve yaklaşık yarısı karaciğerde bulunur (3).

Kanser antijen (CA) 15-3; bir kanser tarama testi olacak kadar duyarlı olmamasına rağmen, meme kanseri olan hastaların tedaviye verdiği yanıtı ve nüksü izlemek için kullanılan bir tümör belirteçidir. Tümör yükü ile ilişkili bulunmuştur. Karaciğer, akciğer, pankreas ve over kanserleri ile siroz ve iyi huylu meme hastalıklarında da yükselebilmektedir (4).

Literatürde az sayıda CA 15-3 ile B12 vitamin eksikliği sonucu oluşan anemi arasında ilişki olabileceğini gösteren çalışma vardır (5,6). Burada B12 vitamin eksikliğine bağlı megaloblastik anemi ve CA 15-3 yüksekliği olan bir olgu sunulacaktır.

Olgu Sunumu

Elli yedi yaşında erkek hasta, bir yıldır süren halsizlik ve yorgunluk yakınmasıyla başvurdu. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu. Sigara ve alkol kullanmıyordu. Fizik muayenesinde hasta soluk görünümdeydi. Konjonktivaları soluk, dil papillaları atrofikti. Solunum sistemi normaldi. Batın muayenesinde organomegali yoktu. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Hemogramında bisitopeni saptanan hastanın B12 vitamin düzeyi de düşük saptandı. Hastanın laboratuvar bulguları Tablo I’de özetlenmiştir. Periferik yaymada makro-ovaositoz ve nötrofillerde hiper-

Tablo 1 Laboratuvar Değerleri

Parametre	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
WBC (x10 ⁹ /L) (3.6 - 9.6)	4.9	5.5
RBC (x10 ⁶ /uL) (3,8 - 5,3)	1.67	3.35
Hb (g/dl) (14-17.5)	6.7	9.6
Hct (%) (35 – 45)	18.8	31.1
Plt (x10 ³ /uL) (130–400)	44	289
MCV (fl) (80 – 100)	112	92.8
MCH (pg/cell 27.6 - 33.3)	40	28.6
RDW (%) (11.6 - 13.7)	20.6	26.9
Retikülosit (%)	1.43	1.43
Ferritin (ng/ml) (13-150)	40	14.5
Folik Asit (ng/ml)(4.8 - 37.3)	10	9.8
Vitamin B12 (pg/ml) (191– 663)	116	1548
CA 15-3 ng/ml (0.1 – 5)	151.5	30.4

WBC: Lökosit sayısı, RBC: Eritrosit sayısı, Hb: Hemoglobin, Hct: Hematokrit, Plt: Trombosit, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, MCH: Ortalama eritrosit hemoglobini, RDW: Kırmızı küre dağılım genişliği, CA: Kanser antijen

segmentasyon saptandı, atipik hücre görülmedi. B12 vitamin düzeyi:116 pg/ml saptandı. Belirgin megaloblastik anemilerde laktik dehidrogenaz (LDH), indirek bilirubin düzeyleri yüksek, retikülosit ise düşük saptanabilir. Bu değişiklikler kemik iliğindeki inefektif eritropoeze bağlıdır, ancak tüm laboratuvar bulguları normal de olabilir (7). Bizim olgumuzda da biyokimyasal parametreleri normal saptadık. Gaitada gizli kan mevcut değildi, tümör markırlarından CA 15-3: 151.5 U/m L (N:0-32.4) olarak yüksek bulundu. Batın ultrasonografisi (USG) normaldi. Hastanın özofago-gastro-duodenoskopisi ve kolonoskopisi normal bulundu. Meme USG normaldi. CA 15-3 yüksekliğine sebep olabilecek patoloji saptanmadı. Hastaya megaloblastik anemi tanısı ile siyanokobalamin 1000 µg 1x1 intramusküler ilk hafta her gün, ikinci hafta gün aşırı olacak

şekilde tedavi planlandık.

İki hafta sonra yapılan kontrolde Hb:6.7 g/dl’den 9.6 g/dl’ye , Hct: % 18.8’den %31.1’ye, vitamin B12: 116 pg/ml’den 1548 pg/ml’ye yükselmişti. Ferritin 40 ng/ml’den 14.5’e folik asit 10 ng/ml’den 9.8 ng/ml’ye düşmüştü, bu durumun kemik iliğinde artmış eritropoez ve demir kullanımındaki artışa bağlı olabileceği düşünüldü (Tablo I). Tedavinin devamında hasta ayda 1 kez siyanokobalamin 1000 µg intramusküler reçete edildi ve takibe alındı.

Tartışma

Diyetle alınan B12 vitamini (kobalamin) midede R proteini ile kompleks oluşturur, duodenumda kobalamin serbest hale gelir ve intrinsek faktöre (İF) bağlanır. İF mide pariyetal hücrelerinden salgılanır ve glikoprotein yapıdadır. Bu sayede kobalamin proteolitik enzimlerden korunmuş olur. Distal ileumda kendine özgü reseptöre bağlanır, barsak mukozasında İF’den serbestleşir ve taşıyıcı proteini olan transkobalamin II ‘ye bağlanır. Dolaşıma geçen kompleks karaciğer, kemik iliği ve deri tarafından kısa sürede emilir (1,8). Fizyolojiyi oluşturan bu aşamalardan birindeki eksiklik B12 vitamin eksikliği ve megaloblastik anemiye neden olur. Hastalık genelde sinsiz başlangıçlıdır. Hastalarda yorgunluk, halsizlik, baş ağrısı, baş dönmesi, parestezi ve çarpıntı görülebilir (9).

CA 15-3 meme kanserinde takipte kullanılan tümör yükü ile ilişkili glikoprotein yapıda bir belirteçdir (4). Bu olguda meme kanseri, muayene ve meme USG ile dışlandı. CA 15-3 yüksekliği yapan diğer nadir maligniteler muayene ve görüntüleme yöntemleriyle dışlandı. Hastamızda siyanokobalamin ile 2 haftalık tedavi sonrasında CA 15-3: 151,5 U/m L den, 30,4 U/m L ‘ye geriledi. Bu da bize CA 15-3’ ün meme dokusundan bağımsız olarak kemik iliğindeki megaloblastik eritroblastlardan kaynaklanabileceğini düşündürmüştür. Bu düşüncemizi destekleyen az sayıda literatür bulunmaktadır.

Symeonidis ve arkadaşlarınca yapılan bir çalışmada 50 pernisiyöz anemili hasta ve 24 sağlıklı kontrolde Karsino Embriyonik Antijen (CAE), Alfa Feto Protein (AFP), CA 19-9, CA 125, CA 15-3 çalışılmıştı. Sadece CA 15-3 ‘ün tedavisiz pernisiyöz anemili hastalarda yüksek bulunduğu, diğer tümör belirteçlerinde bir farklılık olmadığı saptanmıştı. Aneminin tedavisi sonrasında da CA 15-3 düzeyinin düzeldiği sonucuna ulaşılmıştı (5). Hastanın CA 15-3 düzeyinin B12 eksikliğine bağlı megaloblastik anemi sonucu ile yükseldiği sonucuna varıldı.

Aslan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada megaloblastik anemili 29 hasta ve miyelodisplastik send-

romlu (MDS) ve makrositoz ile prezente olan 6 hasta değerlendirilmiştir. Megaloblastik anemili 29 olgunun 27 tanesinde (%93) CA 15-3 düzeyi yüksek bulunmuştur. MDS'li 6 hastada ise CA 15-3 düzeyi normal bulunmuştu. Tedavisi tamamlanan 12 megaloblastik anemili hastaların CA 15-3 düzeyleri anlamlı olarak düşük saptanmıştır. CA 15-3 düzeyinin tedavi ile düzelmesini bu molekülün kemik iliğindeki megaloblastik eritroblastlardan salgılandığını düşünmüşler ve makrositik anemi ile prezente olan miyelodisplastik sendromun ayırıcı tanısında kullanılabilecek bir parametre olabileceğini bildirmişlerdir (6).

Biz de bu olgu nedeniyle Ca 15-3'ün makrositoz ayırıcı tanısında ve megaloblastik anemi tanısında araştırılması gereken bir molekül olduğunu düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Pruthi RK, Tefferi A. Pernicious anemia revisited. *Mayo Clin Proc* 1994; 69:144-150.
2. Allen RH, Stabler SP, Savage DG, et al. Metabolic abnormalities in cobalamin (vitamin B12) and folate deficiency. *FASEB J* 1993; 7: 1344-1353.
3. Green R, Kinsella LJ. Current concepts in the diagnosis of Cobalamin deficiency. *Neurology* 1995;45:1435-1440.
4. Duffy MJ, Evoy D, McDermott EW. CA 15-3: uses and limitations as a biomarker for breast cancer. *Clin Chim Acta* 2010; 411;23-24;1869-1874.
5. Symeonidis A, Kouraklis-Symeonidis A, Apostolopoulos D, et al. Increased serum CA-15.3 levels in patients with megaloblastic anemia due to vitamin B12 deficiency. *Oncology*. 2004;67(5-6):359-367.
6. Aslan V, Yavuz H, Durak B, ve ark. CA 15-3: Can used to diagnosis and differential diagnosis of megaloblastic anemia associated with vitamin B12 deficiency? *Haematologica* 2007; 92[suppl.2]:430: Abstract 1172.
7. Bay A, Öner AF, Nalbantoğlu Ö, ve ark. Megaloblastik Anemili 45 Olgunun Klinik ve Hematolojik Yönünden Değerlendirilmesi. *Van Tıp Dergisi*: 2006;13 (2):46-48.
8. D'Elis MM, Appelmeik BJ, Amedei A, et al. Gastric autoimmunity: the role of Helicobacter pylori and molecular mimicry. *Trends Mol Med* 2004; 10(7):316-323.
9. Buchman N, Mendelsson E, Lerner V, et al. Delirium associated with vitamin B12 deficiency after pneumonia. *Clin Neuropharmacol* 1999; 22(6): 356-358.

Sorumlu Yazar: Doç. Dr. Özlem ŞAHİN BALÇIK

Adres:Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara-TÜRKİYE

Tel: +90312 203 55 55

E-posta: drozlembalcik@yahoo.com

Pseudomonas Putida'ya Bağlı Olarak Septik Artrit Gelişen Olgu

A Case Of Septic Arthritis Due To Pseudomonas putida

Salih CESUR¹, Nilgün ALTIN², Gökür YAPAR TOROS³, Kamer KOLDAŞ⁴, Alper DEVECİ⁵

¹S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara-TÜRKİYE

²S.B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara-TÜRKİYE

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

⁴S.B. Yenimahalle Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara-TÜRKİYE

⁵S.B. Etilik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi Kliniği, Ankara-TÜRKİYE

Geliş tarihi: 26.08.2013

Kabul Tarihi : 08.02.2014

Bu yazı 28. ANKEM Kongresi (22-26 Mayıs 2013, Belek, Antalya)'nde poster olarak sunulmuştur.

Özet

Septik artrit , bir ya da daha fazla eklemin mikroorganizmalara bağlı olarak gelişen enfeksiyonudur. Septik artrit erken tanımlanmasındaki gecikme ve uygunsuz tedavi morbidite oranında artışa neden olur. Belirli yüksek risk grubunda yer alan, intravenöz ilaç bağımlılığı, immünsüpresif hastalar, diyabetik hastalar ve yaşlılar gibi altta yatan hastalığı olan kişilerde *E.coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi Gram negatif bakteriler de septik artrite neden olabilir. Bakteriyel septik artritte temel tedavi prensibi eklem drenajı ve patojene özgü antibiyotik tedavisidir.

Bu yazıda, *Pseudomonas putida*' ya bağlı olarak septik artrit gelişen, altta yatan diabetes mellitus ve immunsüpresif tedavi gibi hastalığı olmayan 62 yaşında bir kadın hasta sunuldu. Hasta üç hafta piperasilin-tazobaktam ve sinoviyal sıvının diz ekleminden aralıklı drenajı ile düzeldi.

Anahtar Kelimeler: Septik artrit, *Psödomonas putida*.

Abstract

Septic arthritis is infection of one or more joints by microorganisms.

Failure to early recognize and inappropriate treatment of septic arthritis results in significant rates of morbidity

In certain high-risk persons who have underlying diseases such as in intravenous drug abusers, immunosuppressive patients, patients with diabetes mellitus and the elderly , Gram negative bacteria may cause septic arthritis, such as *E. coli* and *Pseudomonas* spp.

The main principle for the treatment of bacterial septic arthritis is articular drainage and pathogen specific antibiotic treatment.

In this manuscript, a 62 years old female septic arthritis case due to *Pseudomonas putida* in with no underlying diseases such as diabetes mellitus and immunosuppressive treatment . Patient was recovered by three weeks piperacillin-tazobactam treatment and the intermittent drainage of the infected synovial fluid from the knee joint.

Keywords: Septic arthritis, *Pseudomonas putida*.

Giriş

Pseudomonas putida (*P.putida*), *Pseudomonas* türlerinin floresan oluşturan grubunda yer alan nozokomiyal enfeksiyon etkeni fırsatçı bir patojendir (1). Genellikle kontamine sıvıların neden olduğu salgınları takiben saptanır, nadiren klinik enfeksiyona neden olabilir. Saf kültürden izole edildiğinde patojen olarak kabul edilmelidir (2). Erişkin hastalarda *P.putida* enfeksiyonu ve bakteriyemisi nadirdir (1). Literatürde *P.putida*'nın etken olduğu bakteriyemi, sepsis, menenjit, pnömoni, yara enfeksiyonu, peritonit, konjunktivit, kontakt lense bağlı keratit gibi farklı klinik tablolar bildirilmiştir (1-8).

Septik artrit sıklıkla altta yatan cerrahi girişim, diyabet, immünyüpresif tedavi, orak hücresi anemisi, romatizmal hastalık gibi predispozan risk faktörleri bulunan olan hastalarda görülür. Septik artrit en sık neden olan bakteri *Staphylococcus aureus*'dur (9-12). Altta yatan diyabet, yaşlılık, romatizmal hastalık, immünyüpresif tedavi, eklem içi enjeksiyon gibi risk faktörleri varlığında *Pseudomonas aeruginosa* ve diğer gram negatif bakterilere bağlı olarak septik artrit gelişebilir (9-15). Literatürde *P.putida*'nın etken olduğu septik artrit olgusu nadirdir (14,16). Bu yazıda, altta yatan herhangi bir hastalığı bulunmayan 62 yaşında bir kadın hastada *P.putida*'nın etken olduğu septik artrit tablosu sunularak literatür gözden geçirildi.

Olgu

Altmış iki yaşında kadın hasta ateş, sağ diz eklemde şişlik, ısı artışı, ağrı ve kızarıklık yakınmaları ile Ortopedi Kliniği'ne yatırıldı. Fizik muayenesinde diz eklemde kızarıklık, şişlik, ısı artışı, diz eklemi hareketlerinde kısıtlılık mevcuttu. Hastaya septik artrit ön tanılarıyla diz eklemdeki efüzyondan aseptik şartlarda aspirasyon yapıldı. Sinoviyal sıvının makroskopisinde bulanıklık ve sarı renk mevcuttu. Diz ekleminden alınan sinoviyal sıvının mikroskopik incelemesinde her alanda 2-3 lökosit görüldü, Gram boyamada bakteri görülmedi. Laboratuvar testlerinde; lökosit sayısı : 7200/mm³ (yatış anında)-12.400/ mm³, C-reaktif protein: 5.9 mg/dl (normal değeri :0.5 mg/dl), sedimentasyon hızı: 75 mm/saat idi. Hastanın kan kültürlerinde üreme olmadı. Sinoviyal sıvı kültüründe VITEK 2 otomatize sistemi (bioMérieux, France) ve konvansiyonel yöntemlerle (Oksidaz testi, katalaz ve hareket testi pozitifliği, fluoresan pigment üretmemesi, indol testinin negatif olması vb.) testlerinin *Pseudomonas putida* izole edildi. Hastada ateş, sedimentasyon hızı ve CRP yüksekliğini açıklayacak diz eklemdeki septik artrit dışında başka enfeksiyon odağı saptanamamıştır. Antibiyotik duyar-

lılık testlerinde imipeneme duyarlı, piperasiline duyarlı, sefoperazon-sulbaktama orta duyarlı, seftazidim duyarlı, sefepim duyarlı, amikasin orta duyarlı idi. Hastaya antibiyogram sonucuna göre piperasilin-tazobaktam tedavisi 3x4.5 mg dozda i.v yolla 6 hafta süreyle uygulandı. Eklem sıvısından aralıklı ponksiyon (haftada 2-3 kez, sinoviyal sıvı miktarı enjektörle çekilebilecek düzeyin altına ininceye ve sıvı miktarı azalınca kadar uygulandı) yapıldı. Antibiyotik tedavisi üç hafta süreyle uygulandı. Tedavi sonrasında klinik ve laboratuvar bulguları düzelen hasta kontrole gelmek üzere taburcu edildi.

Tartışma

Bakteriyel artritler süperatif veya septik artrit olarak da isimlendirilir. Septik artrit sıklıkla tek eklem nadiren de birden fazla eklem mikroorganizmalarla enfekte olmasıdır.

Septik artrit sıklıkla cerrahi girişim, travma ve romatoid artrit gibi altta yatan predispozan durum bulunan bireylerde görülür. Septik artrit sıklıkla hematogen yolla gelişir. Diğer bulaş yolları cerrahi girişim esnasında inokülasyon, travma, infekte yumuşak doku ve kemikten yayılım şeklinde olabilir. Erişkin yaş grubunda septik artrit en sık neden olan etken *Staphylococcus aureus*'dur, olguların %40-65'inden sorumludur (9-12).

Gram negatif basiller septik artritlerin yaklaşık olarak %5-20'sinden sorumludur. En sık yenidoğan, yaşlı kişiler, intravenöz ilaç bağımlılarında ve immün yetmezlikli hastalarda görülür. En sık izole edilen Gram negatif bakteri *E.coli*'dir (9, 11,12).

Pseudomonas aeruginosa intravenöz ilaç bağımlılarında en sık karşılaşılan Gram negatif basildir (9, 10, 13,15). *Pseudomonas* türleri içerisinde yer alan *Pseudomonas putida*'ya bağlı septik artrit literatürde oldukça nadirdir (14). Özellikle *Pseudomonas* türlerine bağlı septik artrit intravenöz ilaç bağımlıları, immünyüpresif hastalar, ve yaşlılar dışında, başka bir yerde enfeksiyonu olan hastalar, kronik eşlik eden hastalığı veya eklemde artrit olan hastalarda, eklem içi enjeksiyon uygulananlarda ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi alan hastalarda da görülebilir (9,13-15).

Seyman ve ark. (13) 83 yaşında immünkompetan bir olguda intraartiküler ozon enjeksiyonu sonrası *P.aeruginosa*'nın etken olduğu septik artrit bildirmişlerdir. Olgunun klinik ve laboratuvar bulguları eklem drenajı üç hafta süreyle uygulanan intravenöz piperasilin tazobaktam tedavisi sonrasında tamamen düzelmiştir.

Keynes ve ark. (15) immünkompetan yaşlı bir hastada

P.aeruginosa üriner enfeksiyonu tedavisi sonrasında aynı etkene bağlı olarak septik artrit gelişen ve ölümlü sonuçlanan bir olgu bildirmişlerdir.

Sunduğumuz olgu altta yatan predispozan hastalık olmaksızın *P.putida*'ya bağlı olarak septik artrit gelişmesi nedeniyle ilginçtir. Literatür altta yatan hastalığı olmaksızın *P.putida* septik artrit gelişen olgu bildirilmemiştir (14,16). MacFarlane L ve ark. (16) 66 yaşında nötrope-nik bir *P.putida*'nın etken olduğu rekkürrent ve persistant septik artrit bildirmişlerdir. Matteson ve McCune (17) ise osteoartriti olan bir hastada intaraartiküler kortikosteroid enjeksiyonunu takiben eskiden *Pseudomonas* cinsi bakteriler içerisinde sınıflandırılan ve *Pseudomonas cepacia* olarak isimlendirilen yeni adıyla *Burkholderia cepacia* olarak isimlendirilen etkene bağlı olarak septik artrit bildirmişlerdir.

Septik artrit semptomları; ateş, tutulan eklemde ağrı, şişlik, kızarıklık,ısı artışı ve halsizliktir. Fizik muayenede hastalarda lokal eklem hassasiyeti, tutulan eklemde inflamasyon ve efüzyon saptanabilir (9, 11). Sunduğumuz olguda da ateş, eklem ağrısı, eklemde kızarıklık, şişlik mevcuttu. Septik artrit tanısında laboratuvar bulgularından sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerinde artış sıklıkla saptanır. Sunduğumuz olguda sedimentasyon hızı 75 mm/saat,CRP 5.9 ng/dl / (normal değeri: 0.5 ng/dl) idi.

Septik artritlerde artrosentezle alınan eklem sıvısında pürülan görüntü, düşük vizkoziteli, polimorfonükleer lökosit sayısında artış önemli özelliklerdir. Gram boyamada etken %50 olguda saptanabilir (9). Sunduğumuz olguda Gram boyamada etken saptanmadı, her alanda 2-3 polimorfonükleer lökosit saptandı. Septik artritli hastalarda kan kültürü pozitiflik oranı %50-70 arasında değişir. Sunduğumuz olguda kan kültüründe üreme saptanmadı. Sinoviyal sıvı kültüründe etkenin izolasyon oranı %80-90 arasında bildirilmektedir. Septik artrit tedavisinde tedavi eklem drenajı ve uygun antibiyotik tedavisinin birlikte uygulanmasıdır (9-12). Drenaj sıklıkla günlük iğne aspirasyonu ile yapılır ve pürülan sinoviyal sıvı miktarı azalınca kadar

sürdürülür. Antibiyotik tedavisi kan, sinoviyal sıvı kültür sonuçları ve antibiyotik duyarlılık testleri sonuçlarına göre planlanmalıdır. Antibiyotik tedavisi intravenöz yolla ve en az 2-4 hafta süreyle uygulanmalıdır (9). Sunduğumuz olguda aralıklı olarak uygulanan sinoviyal sıvının iğne aspirasyonu (haftada 2-3 kez, sinoviyal sıvı miktarı enjektörle çekilebilecek düzeyin altına ininceye ve sıvı miktarı azalınca kadar uygulandı) ve üç hafta süreyle uygulanan piperasilin-tazobaktam tedavisiyle olgunun klinik ve laboratuvar bulguları düzeldi.

Sonuç olarak, septik artrit düşünülen hastalarda sunduğumuz olguda olduğu gibi *Pseudomonas putida* gibi nadir görülen etkenlerin de enfeksiyon etkeni olabileceği akılda tutulmalı ve tanıya yönelik mikrobiyolojik incelemeler yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Yoshino Y, Kitazawa T, Kamimura M, Tatsuno K, Ota Y, Yotsuyana-gi H. *Pseudomonas putida* bacteremia in adult patients: five case reports and a review of the literature. *J Infect Chemother.* 2011; 17(2):278-82.
2. Macfarlane L, Oppenheim BA, Lorrigan P. Septicaemia and septic arthritis due to *Pseudomonas putida* in a neutropenic patient. *J Infect.* 1991 ; 23(3):346-7.
3. Toru S, Maruyama T, Hori T, Gocho N, Kobayashi T. *Pseudomonas putida* meningitis in a healthy adult. *J Neurol.* 2008 ;255(10):1605-6.
4. Dervisoglu E, Dundar DO, Yegenaga I, Willke A. Peritonitis due to *Pseudomonas putida* in a patient receiving automated peritoneal dialysis. *Infection.* 2008 ;36(4):379-80.
5. Zuberbuhler B, Carifi G. *Pseudomonas putida* infection of the conjunctiva. *Infection.* 2012 ;40(5):579-80.
6. Ying-Cheng L, Chao-Kung L, Ko-Hua C, Wen-Ming H. Daytime orthokeratology associated with infectious keratitis by multiple gram-negative bacilli: *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas putida*, and *Pseudomonas aeruginosa*. *Eye Contact Lens.* 2006 ;32(1):19-20.
7. Chiu CH, Lin TY, Wu JL. Hypothermia predisposing to *Pseudomonas putida* sepsis in a child with panhypopituitarism. *J Formos Med Assoc.* 1998 ; 97(4):286-8.

8. Fujita J, Negayama K, Ohara M, Hojo S, Obayashi Y, Miyawaki H, Yamaji Y, Takahara J. Pneumonia caused by *Pseudomonas putida* with a mucoid phenotype. *Respir Med.* 1998 ;92(4):693-5.
9. Tunçbilek S. İnfeksiyöz artritler [Infectious arthritis].. *Romatizma* 2007; 22 (1) : 64-71.
10. Dubost JJ, Soubrier M, De Champs C, Ristori JM, Bussiere JL, Sauvezie B. No changes in the distribution of organisms responsible for septic arthritis over a 20 year period. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 267-9.
11. Clerc O, Prod'homme G, Greub G, Zanetti G, Senn L. Adult native septic arthritis: a review of 10 years of experience and lessons for empirical antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2011 ;66(5):1168-73.
12. Kaandorp CJ, van Schaardenburg D, Krijne P, Habbema JD, van de Laar MA. Risk factors for septic arthritis in patients with joint disease. A prospective study. *Arthritis Rheum* 1995; 38:1819-25.
13. Seyman D, Ozen NS, Inan D, Ongut G, Ogunc D. *Pseudomonas aeruginosa* septic arthritis of knee after intra-articular ozone injection. *New Microbiol.* 2012 ;35(3):345-8.
14. Marwan H. Adwan. *Pseudomonas* arthropathy in an older patient. *Age Ageing.* 2009; ;38(5):629.
15. Keynes SA, Due SL, Paul B. *Pseudomonas* arthropathy in an older patient. *Age Ageing.* 2009; 38 (2):245-6.
16. MacFarlane L, Oppenheim BA, Lorrigan P. Septicaemia and septic arthritis due to *Pseudomonas putida* in a neutropenic patient. *J Infect* 1991;23:346-7.
17. Matteson EL, McCune WJ. . Septic arthritis caused by treatment resistant *Pseudomonas cepacia*. *Ann Rheum Dis* 1990;49:258-9.

Sorumlu Yazar: Doç. Dr. Salih CESUR,

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

Tel: 0(312) 595 30 00

E-posta: scesur89@yahoo.com

Long-term Response of Sequential Treatment With Interferon, Sunitinib, Sorafenib and Everolimus in Metastatic Renal Cell Carcinoma; a Case Report

Metastatik Böbrek Hücreli Karsinomda Ardışık İnterferon, Sunitinib, Sorafenib ve Everolimus tedavilerine Uzun Dönemli Cevap; Vaka Sunumu

Cemil Bilir¹, Hüseyin Engin¹, Filiz Bilir²

¹Bülent Ecevit University School of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Medical Oncology, Zonguldak-TURKEY

²Sakarya University School of Medicine, Department of Gynecology and Obstetrics, Sakarya-TURKEY

Geliş tarihi: 27.08.2013

Kabul Tarihi : 04.09.2014

Abstract

In recent years, targeted therapies directed against vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor (VEGFR), and mammalian target of rapamycin (mTOR) pathways have replaced immunotherapy in the treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). We reported a case who treated with mRCC and had long term survival with interferon alpha 2b, sunitinib, sorafenib, and everolimus sequentially. On April 2007, a 48 year-old man diagnosed with RCC. To date, the patient has received 50 months of treatment. The patients had 44 months of overall survival with tyrosine kinase inhibitors (TKIs), 5 months with sunitinib, 24 months with sorafenib and 15 months for everolimus respectively. Metastatic RCC is commonly incurable and, for decades, patients with this disease had a poor prognosis due to few treatment choices. Randomized controlled trials have demonstrated the clinical benefits of targeted agents in mRCC, for both previously treated and treatment-naïve patients. Metastatic RCC treatment with TKIs and mTOR inhibitors usually provide less than 12 months without sequentially design but in this case we had had 44 months of overall survival.

Keywords: tyrosine kinase inhibitors, metastases, renal cell carcinoma, overall survival.

Özet

Son yıllarda vasküler büyüme faktörleri, reseptörleri ve memeli rapamisin yolağına karşı geliştirilen hedefe yönelik moleküller metastatik böbrek hücreli karsinoma tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır. Biz de; interferon alfa 2b, sunitinib, sorafenib ve everolimus ile uzun süreli sağkalım sağlanmış bir metastatik böbrek tümör vakası sunduk. 48 yaş erkek hastaya Nisan 2007'de metastatik böbrek tümörü tanısı konuldu ve yaklaşık 50 ay boyunca tedavi edildi. Hastada tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) ile 44 ay genel sağkalım sağlandı (sırasıyla 5 ay sunitinib, 24 ay sorafenib ve 15 ay everolimus). Metastatik böbrek tümörü sıklıkla kür edilemeyen, dekadlar boyunca kötü prognozlu olup az sayıda tedavi seçeneği mevcuttur. Randomize kontrollü çalışmalarda ise daha önceden hem tedavi almış hemde tedavi almamış metastatik böbrek kanserlerinde hedefe yönelik ajanların etkinliği gösterilmişti. Metastatik böbrek tümörünün TKI ve mTOR inhibitörleri ile tedavisi ardı sıra kullanılmadığı taktirde 12 aydan az sağkalım sağlarken bizim vakamızda sırası ile kullanımda 44 aylık ilave bir sağkalım elde edildi.

Anahtar Kelimeler: Tirozin Kinaz İnhibitörleri, metastaz, böbrek hücreli karsinom, sağ kalım.

Introduction

In recent years, targeted therapies directed against vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor (VEGFR), and mammalian target of rapamycin (mTOR) pathways have replaced immunotherapy in the treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (1). Randomized controlled trials have demonstrated the clinical benefits of targeted agents in mRCC, for both previously treated and treatment-naïve patients (1). Sorafenib had a superior effect to placebo as second-line treatment after failure of immunotherapy in terms of progression-free survival (PFS) (median PFS 5.5 versus 2.8 months; $p < 0.01$) (2). Also sunitinib had a longer median PFS than interferon-alpha (11 versus 5 months; $p < 0.001$) and was approved as first line treatment for patients with mRCC (3). The PFS with everolimus was significantly prolonged compared to placebo (median PFS 4.9 versus 1.9 months; $P < 0.001$) (4). We reported a case report diagnosed with mRCC, and treated with a response of long term survival with sequential with interferon alpha 2b, sunitinib, sorafenib, and everolimus.

Case report

On April 2007, a 48 year-old man presented with hematuria and back pain. Computed tomography scans of the abdomen showed a right renal mass with liver mass. Right nephrectomy and liver metastasectomy was performed on april 2007 with pathologic stage pT3pN0M1. After a 5 months disease-free interval, he had developed recurrent disease in the liver. He underwent liver metastasectomy and the pathology report confirmed the presence of clear cell RCC. After he had 10 months disease free interval, he had liver, lung and skin metastases and biopsy of the soft tissue revealed that metastases of RCC. He also treated with interferon for 6 months. We could not treat the patient with TKI because of health insurance did not cover the TKI before interferon treatment in Turkey. On December 2008, skin lesion on his trunk had progression and then he had multiple liver and lung metastases on computed tomography. Patient had treated with sunitinib 50 mg day on four weeks on, two weeks off schedule which started on December 2008. Sunitinib had discontinued on May 2009 because patient had mild to moderate heart failure. Patient had multiple liver and lung metastases on computed tomography of abdomen and thorax. In May 2009, the patient was switched to treatment with sorafenib 400 mg po bid. After two months a CT scan revealed a decrease in liver metastases with stable lung nodules with resolved skin lesions and then the patients had stable nodules both lung and liver until May 2011 with sorafenib. During this

period patient had only grade 1 rash and fatigue. No dose reduction had done on sorafenib treatment for 24 months treatment. A CT of abdomen showed multiple liver nodules, peripancreatic mass, mass in the right surreal gland and a CT of thorax showed stable nodules on July 2011. After this progression on sorafenib, patients treated with everolimus 10 mg/day. While receiving everolimus, the patient had 15 months of stable disease, which maintained with ECOG PS of 0-1. Patient had only mild pre-tibial edema for first 2 months of everolimus and then edema resolved with diuretic treatment for 1 month. On November 2012, the patient had progression on CT of abdomen and thorax. To date, the patient has received 50 months of treatment. The patients had 44 months of overall survival with TKIs, 5 months with sunitinib, 24 months with sorafenib and 15 months for everolimus respectively.

Discussion

Metastatic RCC is commonly incurable and, for decades, patients with this disease had a poor prognosis due to few treatment choices. New targeted therapies including TKIs, bevacizumab, and mTOR inhibitors became preferred therapeutic agents in the treatment of patients with mRCC because of their proven efficacy and superior tolerability compared with old treatment options, which was the previous standard of care until recently (5-7). Metastatic RCC treatment with TKIs and mTOR inhibitors usually provide survival less than 12 months without sequentially design (1). But there are few case reports in the literature which TKIs or mTOR inhibitors can have more than 12 months survival in single-handed treatment. In our case, sorafenib had 24 months PFS in second line treatment and everolimus had 15 months PFS, also these interval was one of the longest PFS in the literature. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is probably the most important growth factor had a role in the tumor angiogenesis, and it has an important role in the growth and progression of many types of human cancer, including RCC. Two different approaches have clinical activity in blocking the VEGF pathway: small molecule TKIs (sorafenib, sunitinib, pazopanib) that block the intracellular domain of the VEGF receptor; and a monoclonal antibody (bevacizumab) that binds circulating VEGF and prevents activation of the VEGF receptor (8,9). Sorafenib, sunitinib, pazopanib and axitinib perform their activity by targeting normal endothelial cells and pericytes of the tumor microenvironment (10). Because of the genetic stability of normal cells, primary resistance to these agents is rare in clear-cell RCC and the development of acquired resistance is unlikely to be linked



to mutations in the genes for VEGF or its receptors. The resistance mechanisms of the targeted therapies remain unclear, several reports estimate that there is no absolute cross resistance between TKIs (10). Sequential therapy appears to be better tolerated and has improved the duration of PFS. However, the sequence of the different agents that will provide the greatest benefit is still under discussion (1, 10). The potential benefits of alternating use of TKIs and mTOR inhibitors with different mechanisms of action and non-overlapping safety profiles are extended clinical benefit by delaying the development of drug resistance and prevention of cumulative toxicities (11). The patient had 5 months of PFS with a treatment of sunitinib and then sunitinib was stopped because of heart failure. Replacement the treatment with sorafenib had 24 months of PFS in second line. This is the longest PFS with sorafenib in third line treatment of mRCC to date in the literature.

The RECORD-1 trial showed that switching to everolimus had a significantly increased PFS in patients who had progressed on sunitinib and/or sorafenib (4). The risk of progression was reduced by 61% and the median PFS was 4.9 vs. 1.9 months for those treated with everolimus or placebo, respectively (4). Patients pre-treated with sunitinib achieved a median PFS of 3.9 vs. 1.8 months when treated with everolimus or placebo, respectively ($p < 0.001$). Everolimus-treated sorafenib-refractory patients achieved a median PFS of 5.9 vs. 2.8 months for those treated with placebo ($p < 0.001$) (4, 12). The case we presented had 15 months of PFS after than sorafenib treatment. Molina et al. presented a case that everolimus-associated 40 months of disease stabilization (and subsequent partial response) in a sunitinib-pretreated patient (13). This is the longest PFS with everolimus in second line but our case was treated in fourth line with everolimus. The patients had mild pretibial edema which treated with diuretic agents for one month and resolved.

In this case study, the patient tolerated all treatments. The currently recorded cumulative overall survival of 50 months for this patient (first-line interferon, 6 months; second line sunitinib, 5 months; third line sorafenib, 24 months; fourth line everolimus, 15 months). This report demonstrates that the sequential use of interferon, sunitinib, sorafenib and then everolimus is a feasible treatment strategy that can achieve good clinical benefit.

References

1. Linassier C, Carmier D, Combe P et al. Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated Sequentially with Multiple VEGF Receptor-targeted Inhibitors – A Case Report. *Anticancer research* 2012;32: 697-700.
2. Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al. TARGET Study Group: Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356: 125-134.
3. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Sunitinib versus interferon alpha in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356: 115-124.
4. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al. RECORD-1 Study Group. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010; 116: 4256.
5. Rini BI and Atkins MB. Resistance to targeted therapy in renal cell carcinoma. *Lancet Oncol* 2009;10: 992-1000.
6. Rini BI, Campbell SC and Escudier B. Renal cell carcinoma. *Lancet* 2009;373: 1119-1132.
7. Oudard S, Medioni J, Ayllon J et al. Everolimus (RAD001): an mTOR inhibitor for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009; 9: 705-717.
8. Linehan WM, Walther MM, Zbar B. The genetic basis of cancer of the kidney. *J Urol* 2003;170: 2163.
9. Atkins MB. Management of advanced renal cancer. *Kidney Int* 2005;67: 2069.
10. Porta C, Tortora G, Linassier C et al. Maximising the duration of disease control in metastatic renal cell carcinoma with targeted agents: an expert agreement. *Med Oncol* 2012;29: 1896-907.
11. Qudard S. More Than 4 Years of Progression-free Survival in a Patient with Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated Sequentially with Sunitinib, Everolimus, Sorafenib, and Temsirolimus. *Anticancer Research* 2010;30: 5223-5226.
12. Paule B, Brion N. Sunitinib Re-challenge in Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated Sequentially with Tyrosine Kinase Inhibitors and Everolimus. *Anticancer Research* 2011;31: 3507-3510.
13. Molina AM, Ginsberg MS, Motzer RJ. Long-term response with everolimus for metastatic renal cell carcinoma refractory to sunitinib. *Med Oncol* 2011;28:1527-1529.

Corresponding Author: Uzm. Dr. Cemil Bilir

Address: Sultan Orhan mh 1145 sk No:14, Gebze,

Kocaeli-TURKEY

Phone: 0372-261 28 85

E-mail: cebilir@yahoo.com

Tekrarlayan Nörojenik Akciğer Ödemi

Recurrent Neurogenic Pulmonary Edema

Aysel MİLANLIOĞLU, Vedat ÇİLİNGİR, Alper GÖKGÜL, Temel TOMBUL

Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği, Van-TÜRKİYE

Geliş Tarihi : 14.01.2014

Kabul Tarihi : 15.01.2015

Özet

Nörojenik akciğer ödemi, santral sinir sisteminin ciddi hasarı sonrasında gelişen akut başlangıçlı akciğer ödemi ile karakterize hayati tehdit edici klinik bir tablodur. En sık nedenleri arasında subaraknoid kanama, kafa travması, epileptik nöbet, servikal omurga yaralanması, multipl skleroz, ensefalit, hemorajik ve iskemik inmeler ve intrakranial tümörler yer almaktadır. Patofizyolojik mekanizma net değildir fakat gelişen akciğer ödeminden muhtemelen santral sinir sistemi hasarına cevap olarak gelişen adrenarjik cevabın neden olduğu katekolamin seviyesi, pulmoner hidrostatik basınç ve akciğer kapillerlerindeki geçirgenlik artışı sorumludur. Klinik semptomlar nonspesifiktir sıklıkla dispne, takipne, taşikardi, hipoksemi, pembe-köpüklü sekresyon ve bilateral pulmoner infiltratları içermektedir. Semptomlar dakikalar veya saatler içerisinde başlar ve genellikle 48-72 saat sonra düzelmektedir. Temel tedavi prensipleri intrakranial basıncın azaltılması, oksijen desteği ve pozitif ekspirasyon sonu basınç ile ventilasyonun kontrolü, diürez ve cerrahi dekompresyondur.

Anahtar kelimeler : İntrakranial tümör, mortalite , nörojenik pulmoner ödem, ventilasyon.

Abstract

Neurogenic pulmonary edema is a life threatening clinical syndrome characterized by the acute onset of pulmonary edema following a significant central nervous system injury. The most common causes are subarachnoid hemorrhage, head trauma, epileptic seizure, cervical spine trauma, multiple sclerosis, encephalitis, hemorrhagic and ischemic strokes and also intracranial tumors. The pathophysiologic mechanism is unclear but it probably involves an adrenergic response to the central nervous system injury which leads to increased level of catecholamine, pulmonary hydrostatic pressure and lung capillary permeability. Clinical symptoms are nonspecific and often include dyspnea, tachypnea, tachycardia, hypoxemia, pink-frothy secretion and bilateral pulmonary infiltrates. These symptoms start within minutes or hours and usually resolves 48-72 hours later. Basic principles of treatment include reducing intracranial pressure, controlled ventilation with supplemental oxygen and positive end expiratory pressure, diuresis and surgical decompression.

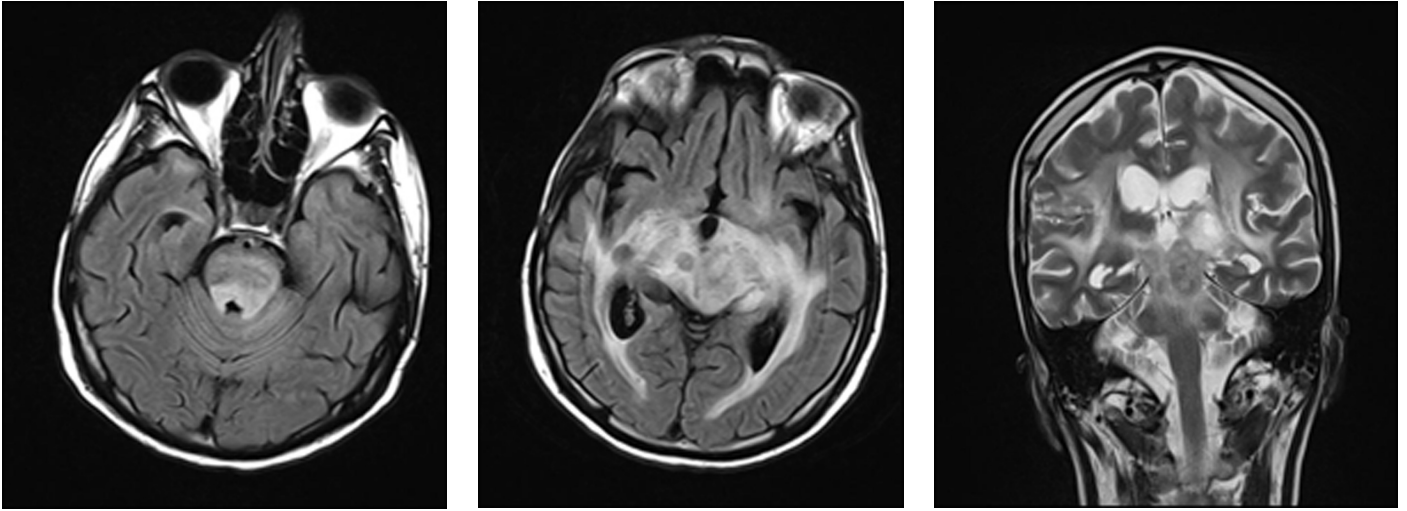
Keywords: Intracranial tumor, mortality, neurogenic pulmonary edema , ventilation.

Giriş

Nörojenik akciğer ödemi (NAÖ); santral sinir sistemini (SSS) etkileyen herhangi bir hastalığa bağlı olarak gelişebilen akciğerlerde vasküler konjesyon, parankimal ödem ve hemorajinin meydana geldiği, hayati tehdit edici klinik bir tablodur (1). Bu vaka, literatürde beyin tümörü ile birlikte olan ve tekrarlayan NAÖ gelişen olgu sayısının az olması ve bu tablonun özellikle ani gelişen solunum yetmezliği ve hipoksi durumunda akılda tutulması ve bazı hastalarda ciddi mortalite nedeni olabileceğine dikkat çekmek amacıyla sunulmaya değer bulunmuştur.

Olgu

24 yaşında erkek hasta üç gündür giderek kötüleşen şuur bozukluğu nedeni ile acil servise getirildi. Nörolojik muayenesinde deserebre postürdeydi. Pupiller miyotik, IR-/-, taban deri cevabı pozitif. Özgeçmişinde bir buçuk yıldır beyninde geniş kitle lezyonunun olduğu, nöro-görüntüleme yöntemleriyle her ne kadar bu lezyonun lenfoma olabileceği düşünülse de iki kez biyopsi alınmasına rağmen lezyonun natürü ile ilgili bilgi elde edilemediği (patolojik spesmen sonucu nonspesifik değişiklikler olarak raporlanmış) öğrenildi (Resim 1-3).



Resim 1-3. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde mezensefalonda belirgin olan ve ponsa uzanım gösteren shift etkisine neden olan lezyon

Yatışının ikinci gününde hastada ani gelişen ciddi solunum sıkıntısı, siyanoz, ağız ve burnundan çok fazla miktarda pembe renkli, köpüklü sekresyonu gelişti. Fizik muayenesinde solunum çabasında artma, retraksiyonlar ve dinlemekle iki taraflı kreptan ralleri mevcuttu. Hastanın kalp atım hızı:148 atım/dak, kan basıncı:100/50 mmHg, SpO₂: %80 idi. 5 L/dak oksijen premedikasyonu ile SpO₂ değeri %85'e çıkartıldı. Akciğer grafisinde bilateral diffüz ödem ile uyumlu yaygın konsolidasyon, toraks tomografisinde alt loblarda yama tarzında buzlu cam alanları ve alveolar hemaraji ile uyumlu birleşme eğiliminde infiltrasyonlar izlendi (Resim 4).



Resim 4. Hastanın toraks tomografisinde her iki akciğer alt loblarda buzlu cam dansitesi ve alveolar hemaraji

Hastada akciğer ödemi tablosuna sebep olabilecek konjestif kalp yetmezliği, aspirasyon pnömonisi gibi diğer tüm nedenler dışlandı ve hastaya NAÖ tanısı konuldu. Solunum sıkıntısının giderek artması nedeni ile hasta entübe edildi ve diüretik tedavi başlandı. İntrakraniyal basıncı düşürmek için antiödem tedavi (intravenöz 1g/kg/gün %20

mannitol ve 0,1 mg/kg deksametazon) ve başın 30°'lik elevasyonu gibi yöntemler uygulandı. Tedavi sonrasında solunum sıkıntısı giderek düzeldi ve üçüncü günde ekstübe edildi. Yatışının 30. gününde hastada ikince kez benzer tablo gelişti ve tekrar benzer tedavi başlandı. Fakat hastanın takiplerinde araya giren enfeksiyon ve sonrasında gelişen multi organ yetmezliği nedeni ile hasta kaybedildi.

Tartışma

Nörojenik akciğer ödemi, SSS hasarı sonrasında dakikalar veya saatler içinde gelişen ve ciddi hipoksemiye sebep olarak mevcut intrakraniyal patoloji ile birlikte mortalitenin artmasına sebep olan bir durumdur (2). En sık nedenleri arasında ağır kafa travmaları, subaraknoid kanama, epileptik nöbet sonrası dönem, multipl skleroz, ensefalit, inme ve beyin tümörü sayılabilir (3). Etiyopatogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak tüm olgularda ani gelişen nörolojik tablo değişikliği sonrası ekstrasvasküler akciğer sıvısının artışı mevcuttur (1,4). Kafa içi basıncının ani şekilde artması, beyin perfüzyon basıncının azalması, hipotalamusun ve subtalamik nükleusların uyarılması sonucunda gelişen aşırı sempatik aktivasyon en önemli mekanizma olarak düşünülmektedir (1,2,5). Sempatik sistemin aktivasyonu ve salınan katekolaminlerin etkisi ile sistemik ve pulmoner alanda vazokonstriksiyon ve pulmoner kapillerde hidrostatik basınç artışı meydana gelmektedir. Oluşan hidrostatik basınç farkı ve pulmoner kapiller endotel geçirgenliğinin artmasıyla birlikte proteinden zengin ödem sıvısı alveolar alana geçerek oksijenasyonun bozulmasına ve şiddetli hipoksiye sebep olmaktadır. Bizde olgumuzda gelişen ciddi solunum yetmezliğinin bu mekanizma ile oluştuğunu düşünüyoruz.

Hastalardaki akciğer ödemi tablosu, ani gelişen SSS hasarını takip eden dakikalar veya saatler içinde olabileceği gibi (erken form), günler sonrada (geç form) gelişebilmektedir (2,5). Olgumuzda biz, kafa içi basınç artışı takip eden ikinci günde ortaya çıkan NAÖ'nin geç formunu gördük.

Spesifik olmayan tanı kriterleri nedeni ile NAÖ tanısını koymak çoğu zaman zor olabilmektedir. Olgularda nörolojik tablonun gerilemesi ile birlikte ani başlangıçlı solunum sıkıntısı, takipne, taşikardi, hipoksemi, periferik oksijen saturasyonunda düşme ve pembe köpüklü sekresyon mevcuttur. Arter kan gazında parsiyel oksijen basıncı düşüktür, akciğer filminde bilateral yaygın infiltratif görüntü tipiktir ve dinleme bulgusu olarak da bilateral krepitan raller vardır. Tanı için akciğer ödemi tablosuna sebep olabilecek konjestif kalp yetmezliği, aspirasyon pnömonisi ve ventilatör ilişkili pnömoni gibi diğer tüm patolojilerin dışlanması gerekmektedir (6,7).

Nörojenik akciğer ödemi olgularında kliniğin ve radyografik bulguların bizim olgumuzda da olduğu gibi 48-72 saat içinde hızla düzelmesi tanının doğruluğunu gösteren ölçütlerdendir (1). Fontes ve ark.nın çalışmasında olguların %52.4'ünde düzelmenin ilk 72 saatte olduğu bildirilmiştir (8).

Tedavide temel prensipler; yeterli oksijenasyon ve pozitif ekspirasyon sonu basınç ile yeterli ventilasyon desteğinin sağlanması, diüretikler ile diürezin sağlanması, antiödem tedavi ve başın 30°lik elevasyonu gibi yöntemler uygulanarak kafa içi basınç artışının önlenmesi ve bazı vakalarda cerrahi dekompresyondur (9). Ayrıca deneysel çalışmalarda α -adrenerjik blokerlerin aşırı sempatik yanıtı bloke ederek, dobutaminin ise kardiyak debiyi artırıp periferik vazokonstüksiyonu azaltarak NAÖ tedavisinde faydalı olabileceği gösterilmiştir. Mortalite ile ilgili çok fazla çalışma olmasa da 21 olguyu kapsayan değerlendirmede mortalite oranı %10 olarak bildirilmiştir (8).

Sonuç olarak, SSS'nin herhangi bir nedene bağlı hasarı sonrasında gelişen ciddi solunum yetmezliği ve hipoksi durumunda NAÖ tanısı akılda tutulması gereken hayati tehdit edici ciddi bir klinik tablodur.

Kaynaklar

1. Baumann A, Audibert G, McDonnell J, Mertes PM. Neurogenic pulmonary edema. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:447-55.
2. Sedy J, Zicha J, Kunes J, Jendelova P, Sykova E. Mechanisms of neurogenic pulmonary edema development. *Physiol Res* 2008;57:499-506.
3. Pender ES, Pollack CV Jr. Neurogenic pulmonary edema: case reports and review. *J Emerg Med* 1992;10:45-51.
4. Davidyuk G, Soriano SG, Goumnerova L, Mizrahi-Arnaud A. Acute intraoperative neurogenic pulmonary edema during endoscopic ventriculoperitoneal shunt revision. *Anesth Analg* 2010;110:594-5.
5. Smith WS, Matthay MA. Evidence for a hydrostatic mechanism in human neurogenic pulmonary edema.
6. *Chest* 1997;111:1326-33. Figueiredo EG, Oliveira AM, Almeida CE, Teixeira MJ. Subarachnoid hemorrhage and hydrocephalus causing neurogenic pulmonary edema. *Arq Neuropsiquiatr* 2010;68:461-2.
7. Wonkyo K, Kim Y, Kim D, Chung R, Kim C. Fulminant neurogenic pulmonary edema developed after spontaneous cerebellar hemorrhage -A case report. *Anesth Pain Med* 2011;6:262-5.
8. Fontes RB, Aguiar PH, Zanetti MV, Andrade F, Mandel M, Teixeira MJ. Acute neurogenic pulmonary edema: case reports and literature review. *J Neurosurg Anesthesiol* 2003;15:144-50.
9. Akinci OI, Eker A, Erdem T, Yildirim A, Sencer A, Esen F, et al. Neurogenic pulmonary edema: a prospective study based on observation. *Ulusal Travma Acil Cerrahi Derg* 2006;12: 22-5.

Corresponding Author: Aysel MİLANLIOĞLU

Address: Yüzüncü Yıl Üniversitesi,

Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği, Van-TÜRKİYE

GSM : 0 530 826 35 65

E-mail: ayselmilanlioğlu@yahoo.com

ORTADOĞU TIP DERĐİSİ / YAZIM KURALLARI

YAZARLARIN DİKKATİNE

Kapsam: Ortadoğu Tıp Dergisi, üç ayda bir sayı olacak şekilde yılda 4 kez (Mart, Haziran, Eylül ve Aralık) yayınlanır. Dergi, tıbbın değişik alanlarında yapılan klinik veya deneysel araştırmaları, özgün olgu sunumlarını, editöre mektup yazılarını, teknik yazıları ve bir konu hakkında yazılmış davetli derlemeleri kabul eder. Bölgesel sıklık ve özellik gösteren tıbbi konularda yazılan araştırma ve olgu sunumu yazılarına öncelik verir. Ayrıca Dergide tıp alanında yapılacak olan ulusal ve uluslararası bi- limsel toplantı veya sempozyumlar da duyurulur. Yazarlar ve okuyucular arasındaki bilimsel iletişim yazılarını yayınlamak veya yayınlamamak editörün yetkisindedir. Editör ve Yayın Yürütme Kurulu burada belirtilen kuralları tam olarak karşılamayan bir yazıyı doğrudan ret etme, uygun değişiklikleri kendisi yapma veya bu değişiklikleri yapmak üzere yazara geri gönderme yetkisine sahiptir. Dergide daha önce başka yerde yayınlanmamış ve Dergi Yayın Kurulu ve Yazı İnceleme Kurulunca uygun görülen yazılar yayınlanır. Gönderilen yazılar konu ile ilgili üç yazı inceleme kurulu üyesinden ikisinin olumlu görüşü 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 (araştırman yazıları = makaleler için)
- **Giriş:** Uygun kaynaklarla desteklenen çalışmanın doğası ve amacı
- **Gereç (Hastalar) ve Yöntem [olgu sunumları için: olgu sunumu]:** Klinik ve teknik işlemlerin detaylarını, çalışma planını, örnek büyüklüğünü, dahil etme ve hariç tutma kriterlerini, kullanılan araçları, verinin nasıl elde edilip analiz edildiğini, kullanılan istatistik yöntemi belirtilir.
- **Bulgular (sadece araştırmalar için):** Çalışmadan elde edilen sonuçlar kısa, öz ve açık bir şekilde belirtilir.
- **Tartışma:** Elde edilen sonuçlar açıklanır, diğer yazarlar tarafından bulunanlarla ilişkileri ve pratik klinikteki anlamı açıklanır.
- **Sonuç:** Araştırmadan elde edilen sonuç kısaca ve net olarak açıklanır. Araştırmanın literatüre, varsa katkısı varsa belirtilir.
- **Teşekkür (varsa):** Yazının hazırlanmasına veya araştırmaya anlamlı katkıları bulunan kişilere teşekkür edilebilir.
- **Kaynaklar:** Sadece gerekli kaynaklar kullanılmalıdır. Kaynaklar metinde yerleşme sırasına göre numaralanmalı ve metin içinde kaynak numarası parantez içinde verilmelidir. Eğer kaynak gösterilen çalışmada 6’dan fazla yazar var ise ilk üç yazardan sonra ‘et al.’ (Türkçe kaynaklar için ‘ve ark’) yazılmalıdır. Dergi isimleri MEDLINE’ a göre kısaltılmalı (www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=journals), eğer Index Medicus tarafından taranmayan bir dergi kaynak gösterilecekse, bu derginin adı tam olarak yazılmalıdır. Kaynak sayısı mümkünse 15 ila 40 arasında olmalıdır.

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

ÖRNEK:

KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİNDE VENA KAVA SÜPERİORUN NEDEN OLDUĞU SORUNLAR

Aslı GÜLER¹, Saniye YURT², Mehmet COŞKUN³

¹ Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Ankara

² Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi Radyoloji Kliniği, Ankara

³ Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara

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

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

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

Ölçme birimleri – Metrik sistem birimleri kullanılmalıdır.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Yazışma adresi makalenin sonunda belirtilmelidir.

Yazılar aşağıdaki adrese gönderilmeli ya da elden teslim edilmelidir.

ADRES: DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.
Bayındır 2 Sok. No: 63/12 Kızılay / ANKARA
www.dntortadoguyayincilik.com.tr
e-posta: dnt.ortadoguyayin@gmail.com
GSM: 0554 571 56 52

İLETİŞİM: Grafik Tasarım: Başak AY
GSM: 0554 571 56 52
e-posta: dnt.ortadoguyayin@gmail.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 medyan 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

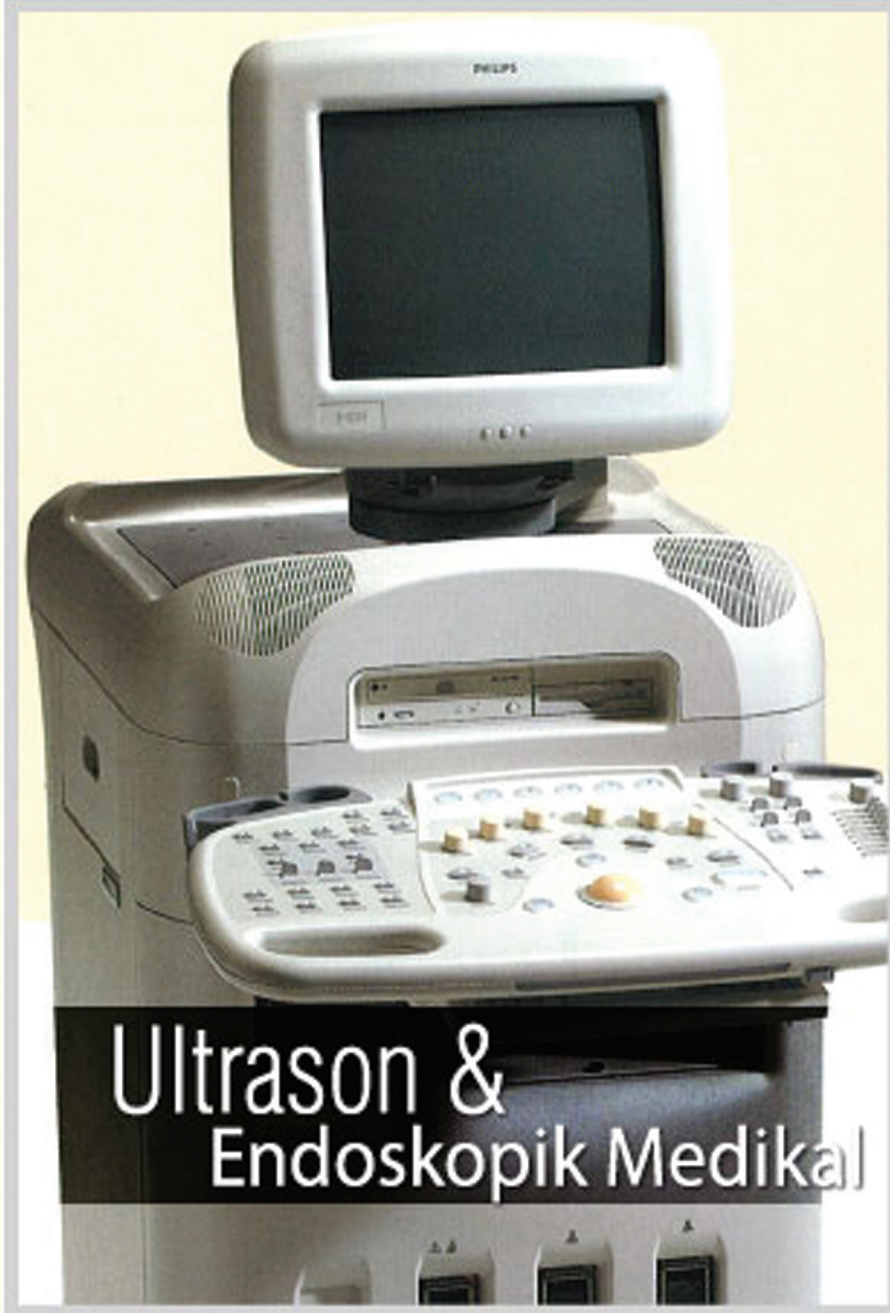
Referanslar: 1. Calvo E. et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. Eur J Cancer 2012;48(3):333-9. 2. Motzer RJ, et al. 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 mg 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 karsinomu (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 diferansiyeli pankreatik nöroendokrin tümörü bulunan, daha önce somatostatin ve kemoterapi uygulanmış 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® tablet(ler) imden hemen önce bir bardak suya (yaklaşık 30 ml içeren) yavaşça karıştırarak çözülür. Bardak aynı hacimdeki suyla çalkalanmalı ve bu su tüm dozun tamamen yutulmasını sağlamak üzere içilmelidir. **POZOLOJİ/UYGULAMA SIKLIĞI VE SÜRESİ:** Erişkinlerde önerilen doz günde bir defa 10 mg'dır. Tedavi klinik yarar gözlendiği sürece ya da kabul edilemez bir toksisite meydana gelene kadar devam ettirilmelidir. Şiddetli ve/veya tolere edilemeyen şüpheli advers reaksiyonların görüldüğü durumlarda doz değişikliği yapılabilir. Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler: Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. Düzensiz olarak böbrek fonksiyonunun takibi önerilmektedir. Hafif şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalar için (Child-Pugh sınıfı A); önerilen doz günde 7.5 mg'dır. Orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalar için (Child-Pugh sınıfı B); önerilen doz günde 5 mg'dır. Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıfı C) olan hastalarda önerilmemektedir. Beklenen faydandan risklere ağır bastığı durumlarda günlük 2.5 mg doz aşılmalıdır. Tedavi sırasında hastanın hepatic durumu (Child-Pugh sınıfı) değişirse doz ayarlaması yapılmalıdır. Pedyatrik hastalarda ve adölesanlarda güvenilir ve etkinliğin çalışmalarının yeterli olması nedeniyle önerilmemektedir. Geriyatrik popülasyonda doz ayarlaması gerekmez. **KONTRENDİKASYONLAR:** AFINITOR®, etken madde (everolimus), diğer rapamisin türevleri ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir. **ÖZEL KULLANIM UYARILARI/ÖNLEMLER:** Bulantıya neden olan pnömoni, AFINITOR® de dahil olmak üzere rapamisin türevlerinin bilinen bir sınıfı etkisidir. Enfeksiyöz olmayan pnömoni (interstisyel akciğer hastalığı da dahil) AFINITOR® kullanan hastaların %12'sinde tanımlanmıştır. Bazı vakalarda şiddetli olup, nadir durumlarda ölümcül bir sonuç gözlemlenmiştir. Hastaların yeni ya da kötüleşen akciğer semptomlarını acilen bildirmesi gerekmektedir. Semptomlar orta şiddetteyse, iyileşme sağlanana kadar tedavide ara verilmesi düşünülmelidir. Önceden var olan enfeksiyonlar, AFINITOR® ile tedavide başlamadan önce uygun şekilde tedavi edilmeli ve tam olarak iyileşmelidir. Everolimus kullanımı, anafiltaksi, dispe, yüzde ve boynuda ani kızamıklık, göğüs ağrısı veya anjiyödem (örn., solunum fonksiyon bozukluğu ile veya solunum fonksiyon bozukluğu olmaksızın hava yollarının veya dilin şişmesi) içeren ancak bunlarla sınırlı olmayan semptomlarla kendini gösteren aşırı duyarlılık reaksiyonları gözlemlenmiştir. AFINITOR® ile tedavi edilen hastalarda ağız ülserleri, stomati ve oral mukozit gözlemlenmiştir. Ayrıca bazıları ölümcül olan böbrek yetmezliği (akut böbrek yetmezliği dahil), serum kreatinin düzeyinde genellikle hafif şiddette yükselme ve proteinüri vakaları gözlemlenmiştir. Bu nedenle özellikle böbrek fonksiyonunu olumsuz etkileyecek ek risk faktörleri olan hastalarda böbrek fonksiyonlarının takibi önerilmektedir. AFINITOR® ile tedavi edilen hastalarda pulmoner emboli bildirilmiş ve acil bir güvenlilik izlemi olarak değerlendirilmiştir. Fungal enfeksiyon tanısı konulmadıkça antifungal ajanlardan kaçınılmalıdır. AFINITOR® tedavisi başlatılmadan önce optimal glikemik kontrol sağlanmalıdır. **DIĞER TIBBİ ÜRÜNLERLE ETKİLEŞİM:** Everolimus tedavisinde, sitokrom P450 ve P-gp'yi etkilediği bilinen gırtluk, gırtluk suyu, tropikal yıldızt meyva, turtun (Siville orange) ve CYP3A4 veya P-gp'yi etkileyen diğer ilaçlardan kaçınılmalıdır. AFINITOR® ile yapılan tedavi sırasında canlı aşırı kullanılmamasından kaçınılmalıdır. **GEBELİK VE LAKTASYONDA KULLANIM:** Gebelik kategorisi D'dir. Everolimus insan sütüyle atıldığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, everolimusun sütü atıldığı göstermektedir. AFINITOR® kullanan kadınlara, bu nedenle bebeklerini emzirmemeleri; **İSTENMEYEN ETKİLER:** En yaygın 3. ve 4. derece advers reaksiyonları (en az 1 faz I çalışmada insidans ≥2%) anemi, yorgunluk, diyare, enfeksiyonlar, stomati, hiperpigmentasyon, trombotikopeni, lenfopeni, nötropeni, hipostatemi, hiperkolesterolemi, diabetes mellitus ve pnömoni olduğu bildirilmiştir. **DOZ AŞIMI VE TEDAVİSİ:** İnsanda doz aşımıyla ilgili bildirilen veriler son derece sınırlıdır. 70 mg'a kadar tekli dozların kabul edilebilir bir akut tolere edilebilirlik ortaya koyduğu gözlemlenmiştir. 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 ambalaj; **RUHSAT SAHİBİ:** Novartis Ürünleri 34912 Kurköy-İstanbul. Tel: 0 216 560 10 00 Faks: 0 216 482 64 08. **RUHSAT NUMARASI:** AFINITOR® 5 mg Tablet: 13071, AFINITOR® 10 mg Tablet: 13070. **İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ:** 21.01.2011 / - **PERAKENDE SATIŞ FİYATI (KDV dahil):** AFINITOR® 10 mg 30 tablet, 8.035,98 TL (24.02.2015), AFINITOR® 5 mg 30 tablet, 4.920,32 TL (27.05.2014). **KÜB ÜN YENİLEME TARİHİ:** 14.12.2013

umed

Ultrason Endoskopik Medikal Sist. San. Tic. Ltd. Şti.



Ultrason &
Endoskopik Medikal

"İşini Uzmanına Verin,
Güvenli Yaşayın"

Adres: Veli Necdet Arğ Sok No: 20/4 Emek-ANKARA

Tel: +90 (312) 223 18 73

E-posta: info@umedmedikal.com.tr



Metastatik kolorektal kanser tedavisinde

Kişiye özgü tedavi ile daha uzun sağkalım:¹

- Yüksek cevap oranı¹⁻⁵
- Progresyon riskinde azalma¹⁻²
- Yüksek rezeksiyon oranı^{1,5}
- Genel sağkalım avantajı¹⁻⁴

ERBITUX® kısa ürün bilgisi

Kalitatif ve kantitatif bileşim: İnfüzyon çözeltisinin her ml'si 5 mg setuksimab içerir. Her flakonda 20 mL çözelti içinde 100 mg setuksimab bulunur. Ambalajın niteliği ve içeriği: 100 mg setuksimab içeren 20 mL solüsyon, flürotek-kaglı bromobütill kauçuk tıpalı ve (alüminyum/poliopropilen) kapaklı 20 mL'lik Tip 1 cam flakonlarda satılmaktadır. Her bir kutuda 20 mL solüsyon içeren 1 flakon bulunmaktadır. **Terapötik endikasyon:** Daha önce setuksimab veya diğer anti-EGFR tedavileri kullanılmamış, ECOG performans skoru 0-1 olan, KRAS wild tip metastatik kolorektal kanserde birinci veya ikinci seri tedavide FOLFOX veya FOLFIRI kombinasyon kemoterapi rejimlerinin sadece birisi ile progresyona kadar ve skuamöz hücreli baş ve boyun kanserli hastaların tedavisinde nüks yada metastatik nazofarenks dışı baş-boyun yassı hücreli kanseri olan, ECOG performans statusu 0 ya da 1 olan hastalarda, birinci basamakta platin ve 5-Fluorourasil içeren kemoterapi rejimi ile kombine olarak birlikte kullanımı endikedir. **Pozoloji ve uygulama şekli:** Tüm endikasyonlarda, ERBITUX haftada bir uygulanır. İlk doz vücut yüzey alanının her m²'si için 400 mg setuksimab'dır (400 mg/m²). İzleyen haftalardaki her doz 250 mg/m²'dir. Metastatik kolorektal kanser hastalarında, ilk setuksimab infüzyonundan önce mutasyona uğramamış (doğal-tip) KRAS ekspresyonu olduğu doğrulanmalıdır. Lokal olarak ilerlemiş skuamöz hücreli baş boyun kanseri hastalarında, Setuksimab tedavisine radyasyon tedavisinden 1 hafta önce başlanması ve radyasyon tedavisinin sonuna kadar setuksimab tedavisine devam edilmesi önerilir. ERBITUX 5 mg/mL intravenöz olarak infüzyon pompasıyla, yereğemi ile damlatma [steril sodyum klorür 9 mg/mL (%0.9)] ile seyreltilmiş ya da seyreltilmemiş veya enjektör pompası yardımıyla uygulanır. Başlıca yan etkiler ve alınması gereken önlemler: Setuksimaba bağlı başlıca istenmeyen etkiler cilt reaksiyonları, hipomagnezemi, başağrısı, konjunktivit, diyare, bulantı, kusma, karaciğer enzim düzeylerinde artış, mukozit ve Halsizlikdir. Başlıca etkileşimleri, geçimsizlikler: Platin bazlı kemoterapi ile birlikte tedavide; şiddetli lökopeni veya şiddetli nötrojeni sıklığı artabilir. Flopirimidin infüzyonu ile birlikte kullanıldığında, tek başına kullanılan flopirimidin infüzyonuna göre, konjestif kalp yetmezliği ve miyokard enfarktüsü gibi kardiyak iskemik olaylar ile el-ayak sendromu (palmar-plantar eritrodizestezi) sıklığı artmıştır. Kapesitabin ve okzalipatin (XELOX) ile kombinasyon halinde kullanıldığında, ciddi diyare sıklığı artabilir. **Kontraindikasyonlar:** ERBITUX, setuksimab'a karşı bilinen şiddetli (3. veya 4. derece) aşın duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir. Mutant KRAS metastatik kolorektal kanser (mKRK) olan hastalarda veya KRAS mKRK durumu bilinmeyen hastalarda ERBITUX'un okzalipatin içeren kemoterapi ile kombinasyonu kontrendikedir. KRAS mutasyonlu tümörü bulunan veya KRAS mutasyon durumu bilinmeyen kolorektal kanser hastalarının tedavisinde Setuksimab kullanılmamalıdır. Özel kullanım uyarı ve önlemler: Hafif veya orta şiddette infüzyona bağlı reaksiyonlarda, infüzyon hızı azaltılabilir. İzleyen infüzyonların da bu azaltılmış hızla yapılması önerilir. Infüzyona bağlı şiddetli reaksiyonların gözlenmesi durumunda setuksimab tedavisi hemen ve tamamen bırakılmalıdır ve bu durum acil tedavi gerektirebilir. Düşük performans seviyesinde bulunan ve önceden kardiy pulmoner hastalığı olduğu bilinen hastalara özellikle dikkat edilmesi önerilmektedir. Setuksimabın temel yan etkisi özellikle kemoterapi ile kombinasyonda ciddi olabilen deri reaksiyonlarıdır. İkincil enfeksiyonlar için risk (ekseriyetle bakteriyel) artar ve stafilokokal soyulmuş deri sendromu, nekrotizan fasiit vakaları ve bazı durumlarda ölümcül sonuçlanan sepsis rapor edilmiştir. Hastada dayanılmaz ya da şiddetli cilt reaksiyonları gözlenirse (≥ derece 3; Genel Toksikite Kriterleri, NCI-CTC), setuksimab tedavisi durdurulmalıdır. Tedaviye sadece reaksiyonların 2. dereceye gerilemesi halinde devam edilebilir. Şayet ciddi cilt reaksiyonları ilk kez meydana gelmişse, takip eden tedavi dozunda herhangi bir değişikliğe gerek yoktur. Şiddetli cilt reaksiyonlarının ikinci ve üçüncü kez görülmesi halinde, setuksimab tedavisi tekrar durdurulmalıdır. Cilt reaksiyonlarının 2. dereceye gerilemesi halinde, tedaviye sadece azaltılmış doz (ikinci tekrardan sonra 200 mg/m² vücut yüzey alanı ve üçüncü tekrardan sonra 150 mg/m² vücut yüzey alanı) ile devam edilebilir. Serumdaki elektrolit seviyelerinin tespitinin setuksimab tedavisinden önce ve setuksimab tedavisi boyunca periyodik olarak yapılması önerilmektedir. Uygun şekilde elektrolit takviyesi önerilmektedir. Platin bazlı kemoterapi ile birlikte setuksimab tedavisi alan hastalarda febril nötrojeni, pnömöni veya sepsis gibi sonradan enfeksiyöz komplikasyonlara neden olabilecek şiddetli nötrojeni oluşumunda risk artışı söz konusudur. Setuksimab reçetelenirken, hastanın kardiyovasküler ve performans durumu ile flopirimidin gibi kardiyotoksik bileşimlerin birlikte kullanılması gibi durumlar göz önünde bulundurulmalıdır. Setuksimab, keratit, ülsereatif keratit veya ciddi göz kuruluğu öyküsü olanlarda dikkatle kullanılmalıdır. Gebelik ve laktasyon: Gebelik kategorisi: C. Setuksimab'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik popülasyonda, onaylanmış endikasyonlar için setuksimab kullanımı bulunmamaktadır. **Doz aşımı ve tedavisi:** Bugüne kadar, tek doz 400 mg/m² vücut yüzey alanı üzerinde veya haftalık 250 mg/m² vücut yüzey alanı üzerinde doz uygulamalarına ait deneyimler sınırlıdır. 2. haftada bir 700 mg/m²'ye kadar olan dozlarla yapılan klinik çalışmalardaki güvenli profil, yan etkilerde tanımlananlar ile uyumludur. **Raf ömrü:** 36 ay. **Saklamaya yönelik özel tedbirler:** Buzdolabında saklanır (2-8°C). **Ruhsat sahibi:** Merck İlaç Etza ve Kimya A.Ş. **Rüzgarlıbağçe Mah. Kavak Sok. No: 16-18 Kavacık Ticaret Merkezi Kat: 5 PK: 34810 Kavacık - İstanbul T: +90 (216) 578 66 00 F: +90 (216) 469 09 22. Ruhsat tarihi ve numarasi: 29.08.2013; 136/51. Temel Alınan KÜB Onay Tarihi: 29.08.2013. KDV dahil perakende satış fiyatı ve fiyat geçerlilik tarihi: 584,64 TL; 24.09.2013. Reçete ile satılır. Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz.**

Referanslar: 1. Van Cutsem E, et al. J Clin Oncol 2011;29:2011-2019. 2. Ciardiello F, et al. ASCO 2014 (Abstract No. 3506). 3. Heinemann V, et al. Lancet Oncol. 2014. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70330-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70330-4). 4. Stintzing et al. ESMO 2014 (Abstract no. LBA11). 5. Folprecht G et al. Lancet Oncol 2010; 11: 38-47.



ORTADOĞU HASTANESİ

Sağlıklı insan, sağlıklı toplum

Roche

XELODA®

Fark yaratan etkililik¹



Xeloda®
kapesitabin

Referans: 1. Kang YK, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. Ann Oncol 2009;20(4):666-73.

XELODA® 500 mg ve 150 mg Film Kaplı Tablet

KISA PROSPEKTÜS BİLGİSİ

Formülü: Bir film kaplı tablet 500 mg veya 150 mg Kapesitabin içerir. **Endikasyonları:** 1. Metastatik kolorektal kanserli hastaların tedavisinde endikedir. 2. Erken evre opere edilmiş evre III, lenf nodu metastazlı bulunan kolon kanserli hastaların adjuvan tedavisinde okzalipatinle kombine olarak kullanımı endikedir. 3. XELODA® lokal ilerlemiş ya da metastatik meme kanseri olan hastaların tedavisinde; antrasiklin içeren sitotoksik tedavinin başarısız olmasından sonra ya da antrasiklin kullanımının kontrendike olduğu durumlarda taksanlar ile kombine olarak; taksan ve antrasiklin tedavisi almış hastalarda ise monoterapi olarak endikedir. 4. Metastatik ya da inoperabl mide adeno kanserli hastalarda, sisplatinle kombinasyon halinde endikedir. **Özellikleri:** Kapesitabin, oral olarak uygulanan, tümörde aktive olan ve tümöre selektif sitotoksik bir ajan olarak tasarlanan bir floropirimidin karbamat türevidir. Kapesitabin in vitro olarak non-sitotoksiktir. Fakat in vivo sitotoksik molekül 5-florourasil (5-FU) dönüşür, bu madde de daha sonra metabolize edilir. 5-FU oluşumu, tercihen tümör bölgesinde tümörle ilgili anjiyojenik faktör timidin fosforilaz (dThdPase) ile katalizlenir ve bu sayede, sağlıklı dokuların sistemik 5-FU maruziyetini en aza indirir. **Kontrendikasyonları:** XELODA®, floropirimidin tedavisine ciddi ve beklenmeyen reaksiyon hikayesi olan veya Kapesitabin, florourasil ya da yardımcı maddelerin herhangi birisine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda, dihidropirimidin dehidrojenaz (DPD) eksikliği olduğu bilinen hastalarda, gebelik ve emzirme döneminde, ağır lökopeni, nötropeni, trombositopeni, ağır karaciğer yetmezliği, ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir. XELODA®, sorivudin veya kimyasal olarak ilişkili analogları (örn., brivudin gibi) ile birlikte kullanılmamalıdır. Eğer kontrendikasyonlar kombinasyon rejimindeki herhangi bir ajana bağlı olarak yaşıyorsanız, bu ajan kullanılmamalıdır.

Uyarılar/Önemler: XELODA® ancak antineoplastik ilaçların uygulanması konusunda deneyimli uzman bir hekim tarafından reçetelenmelidir. Doz kısıtlayıcı toksisiteler: diyare, abdominal ağrı, bulantı, stomatit ve el-ayak sendromudur. İstenmeyen etkilerin çoğunluğu doz azaltımı veya ertelenmesi ile geri dönüşümlüdür ve tedavinin tamamen bırakılmasını gerektirmezler. **Yan Etkiler:** XELODA® ile en sık görülen yan etkiler; diyare, bulantı, kusma, karın ağrısı, stomatit, el-ayak sendromu, dermatit, bitkinlik, anoreksi. **İlaç Etkileşimleri:** XELODA® ile eş zamanlı olarak kumarin türevi antikoagülan alan hastalar, koagülasyon parametrelerindeki (PT ya da INR) bozulmalar yönüyle düzenli olarak izlenmeli ve antikoagülan dozu bu doğrultuda uyarlanmalıdır. XELODA® ile eş zamanlı olarak fenitoin alan hastalar, yüksek fenitoin plazma konsantrasyonları yönüyle düzenli olarak izlenmelidir. Allopurinol ile 5-FU arasında etkileşime gözlenmiştir ve 5-FU etkinliği muhtemelen azalabilir. Allopurinolün XELODA® ile birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır. **Kullanım Şekli ve Dozu:** Önerilen doz, 14 gün boyunca günde iki kez uygulanan 1250 mg/m² (sabah ve akşam; toplam 2500 mg/m² günlük doza eşdeğer) ve bunu izleyen yedi günlük dinlenme dönemidir. Kolon, kolorektal ve mide kanserlerinde kombinasyon tedavisinde önerilen XELODA® başlangıç dozu iki hafta süreyle günde iki kez 800 ila 1000mg/m²'ye düşürülür bunu 7 günlük dinlenme dönemi izler veya devamlı kullanılacaksa günde iki kez 625mg/m² kullanılmalıdır. XELODA® tabletleri yemekten sonraki 30 dakika içinde su ile yutulmalıdır. **Yasal Kategorisi:** Reçete ile satılır. **Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz. Ruhsat Sahibi:** Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi, Eski Büyükdere Asfaltı No: 13 Güneş Plaza 34398 Maslak-İstanbul Tel: 0212 366 90 00 Faks: 0212 285 22 00 **Üretim Yeri:** F.Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, İsviçre lisansı ile Hoffmann-La Roche, Inc., Nutley, New Jersey, Amerika'da ürettiğiştir. **Ticari Şekli:** XELODA® 500 mg film kaplı tablet, 120 adet, blisterde, XELODA® 150 mg film kaplı tablet, 60 adet, blisterde. **Ruhsat tarihi ve no:** XELODA® 500 mg tablet: 8.5.2002 - 112/31, XELODA® 150 mg tablet: 6.2.2002 - 111/63 **Güncel prospektüsün son güncellenme tarihi:** 11.11.2011 XELODA® 500 mg tablet % 8 KDV Dahil Perakende Fiyatı ve Geçerlilik Tarihi: 426,24 TL / 11.02.2013 XELODA 150 mg tablet %8 KDV Dahil Perakende Fiyatı ve Geçerlilik Tarihi: 71,98 TL / 11.02.2013 . www.roche-onkoloji.com

Xeloda® 500 mg
film-coated tablets
Capecitabine

500 mg

Oral use

120 film-coated tablets

Roche

Xeloda® 150
Capecitabine

150 mg

60 Tablets

XEL-01-Q1-2015

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

www.roche.com.tr