

ORTADOĞU

TIP

DERGİSİ

ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL



3 Ayda Bir Yayınlanır

Bilimsel Tıp Dergisi

Haziran 2011, Cilt:3 Sayı:2

ISSN NO : 1309-3630





Merck Serono Onkoloji

Merck Serono



ORTADOĞU TIP DERGİSİ

ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL

ONURSAL EDİTÖR/HONORARY EDITOR

Dr. Sadi KAYA

EDİTÖR/ EDITOR IN-CHIEF

Dr. Mustafa ALTINBAŞ

EDİTÖR YARDIMCILARI/ CO-EDITORS

Dr. Mehmet KAYA

Dr. Mehmet İLERİ

Dr. Süleyman GÖKDUMAN

Dr. Eyüp ÖZEREN

Dr. Metin ÖZSOY

Dr. Mustafa ÖZTÜRK

Dr. İsmail CEYHAN

YAYIN YÜRÜTME KURULU

Dr. Levent ARAL

Dr. Akın KAYA

Dr. Metin ORHAN

Dr. Mustafa PAÇ

Dr. Remzi SAĞLAM

Dr. Derviş YILMAZ

Dr. Hatice BODUR

Dr. Mitat KOZ

Dr. Metin GÖRGÜ

İmtiyaz Sahibi

DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.

adına Dr. Eyüp ÖZEREN

Genel Koordinatör

Uğur C. SEVİM

Genel Müdür

Aslı ÇALIŞKAN

Yayına Hazırlayan

DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.

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

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

www.dntortadoguyayincilik.com

e-posta: bilgi@dntortadoguyayincilik.com

Baskı: Ateş Basım Hizmetleri Tel: (0312) 341 42 88

ORTADOĞU TIP DERGİSİ - ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL

HAZİRAN 2011 Cilt:3 SAYI:2 ÜÇ AYDA BİR YAYINLANIR

DERGİ ABONELİK ÜCRETİ: 50 TL (4 SAYI)

EDİTÖRDEN

Bu sayımızda siz okuyucularımıza altı araştırma makalesi, iki derleme ve dört vaka takdimi sunuyoruz.

Dr. Akşahin ve ark. tarafından hazırlanan MEME KANSERLİ HASTALARIMIZIN BEYİN METASTAZI AÇISINDAN RETROSPEKTİF GÖZDEN GEÇİRİLMESİ adlı makaleyi, Dr. Arıkan ve ark. tarafından hazırlanan YAŞLI VE GENÇ HASTALARDA ROKURONYUMUN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI adlı araştırmayı, Dr. Sağlam ve ark. tarafından araştırılan SAĞLIKLI ERKEKLERDE POST-EJAKÜLATUVAR İLK MİKSİYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ konusunu, Dr. Evirgen ve ark. tarafından kaleme alınan GEBELERDE GRUP B STREPTOKOK KOLONİZASYONU VE ANTİMİKROBİYAL DUYARLILIKLARI araştırmasını, Dr. Gültepe ve ark.'ınca hazırlanan PANDEMİK İNFLUENZA A (H1N1) HASTALARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ araştırma makalesini, Dr. Dursun ve ark. tarafından araştırılan HORLAMALI HASTALARIN OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ başlıklı makaleyi siz okurlarımızın dikkatine sunuyoruz.

Dr. Harun Kılıç'ın derlediği KALBİN DİYASTOLİK FONKSİYONLARI VE DİYASTOLİK DİSFONKSİYON ile Dr. Buluş ve Dr. Köksoy'un derlediği ENDOVASKÜLER ANEVRİZMA ONARIMI: ABDOMİNAL AORT ANEVRİZMASI konularını siz okuyucularımızın hizmetine sunuyoruz.

Dr. Toprak ve ark. tarafından hazırlanan KIKUCHİ-FUJİMOTO HASTALIĞI vakasını, Dr. Artüz ve ark. tarafından hazırlanan 30 YILDIR SÜREGELEN BİR LUPUS VULGARİS OLGUSU'nu, Dr. Doğan ve ark. tarafından hazırlanan MAKSİLLER FİBRÖZ DİSPLAZİ olgusunu ve Dr. Durgun ve ark. tarafından hazırlanan DİYABETİK HASTALARIN ALT EKSTREMİTELERİNDE GELİŞEN NEKROTİZAN FASİT: DERLEME VE İKİ OLGU SUNUMU'nu siz okuyucularımızın beğenisine sunmak istiyoruz.

Dergimizde yayınlanan makale, derleme ve olgular hakkında bilimsel görüşlerinizi, eleştiri ve katkılarınızı bekliyoruz. Ayrıca Dergimizde yer almasını istediğiniz Derleme konularını bize belirtebilirsiniz.

Bir sonraki sayımızda görüşmek dileği ile esen kalın !



Prof. Dr. Mustafa ALTINBAŞ

Arimidex
anastrozol

Farklı
olmasının
bir nedeni
var!



ORTADOĞU TIP DERGİSİ

DANIŞMA KURULU EDITORIAL BOARD

Dr. Hakan AKBULUT

Dr. Ramazan AKDEMİR

Dr. İstemihan AKIN

Dr. Mehmet Ali AKKUŞ

Dr. Murat ALPER

Dr. Ömer ANLAR

Dr. Sadık ARDIÇ

Dr. Ali ATAN

Dr. Metin AYDIN

Dr. Mehmet Deniz AYLI

Dr. Ömer BAŞAR

Dr. Murat BAVBEK

Dr. Fahri BAYRAM

Dr. Aydın BİLGİN

Dr. Süleyman BÜYÜKBERBER

Dr. Mustafa CENGİZ

Dr. Harika ÇELEBİ

Dr. Mustafa ÇETİN

Dr. S. Selçuk ÇOMOĞLU

Dr. Tuncay DELİBAŞI

Dr. Birol DEMİREL

Dr. Ali Pekcan DEMİRÖZ

Dr. Nesrin DİLBAZ

Dr. Murat DURANAY

Dr. Şamil ECİRLİ

Dr. Salim ERKAYA

Dr. Hamit ERSOY

Dr. Ertuğrul ERTAŞ

Dr. Faysal GÖK

Dr. Erol GÖKA

Dr. Ülker GÜL

Dr. Hamit HANCI

Dr. Hikmet HASİRİPİ

Dr. Abdurrahim İMAMOĞLU

Dr. Levent İNAN

Dr. Defne KALAYCI

Dr. Sefa KAPICIOĞLU

Dr. Yaşar KARAASLAN

Dr. Alp KARADEMİR

Dr. Mustafa KARAOĞLU

Dr. Erkan KAPTANOĞLU

Dr. Fahrettin KELEŞTEMUR

Dr. Muzaffer KIRIŞ

Dr. Hakan KORKMAZ

Dr. Faruk KÖSE

Dr. Tankut KÖSEOĞLU

Dr. Hakan KULAÇOĞLU

Dr. Öner ODABAŞ

Dr. Abdurrahman OĞUZHAN

Dr. İlker ÖKTEN

Dr. Kürşat Murat ÖZCAN

Dr. Ali ÖZDEK

Dr. Cihan ÖZTOPÇU

Dr. Adnan ÖZTÜRK

Dr. Faruk ÖZTÜRK

Dr. Figen ÖZTÜRK

Dr. Ayşenur PAÇ

Dr. Yavuz PEKSARI

Dr. Sinan SARICAOĞLU

Dr. Hikmet SARIKATIPOĞLU

Dr. İbrahim Serdar SERİN

Dr. Dilek ŞENEN

Dr. İrfan TAŞTEPE

Dr. Ali Teoman TELLİOĞLU

Dr. Sualp TURAN

Dr. Hakan TÜRKÇAPAR

Dr. Ahmet UÇANER

Dr. Kemal ÜRETEN

Dr. Mehmet Emin ULUDAĞ

Dr. Vasfi ULUSOY

Dr. Bülent YALÇIN

Dr. Ayşe Filiz YAVUZ

Dr. Ekrem YETER

Dr. Metin YILDIRIMKAYA

Dr. Neziha YILMAZ

Dr. Sinan YOL

Dr. Tahir YOLDAŞ

Dr. Osman YÜKSEL

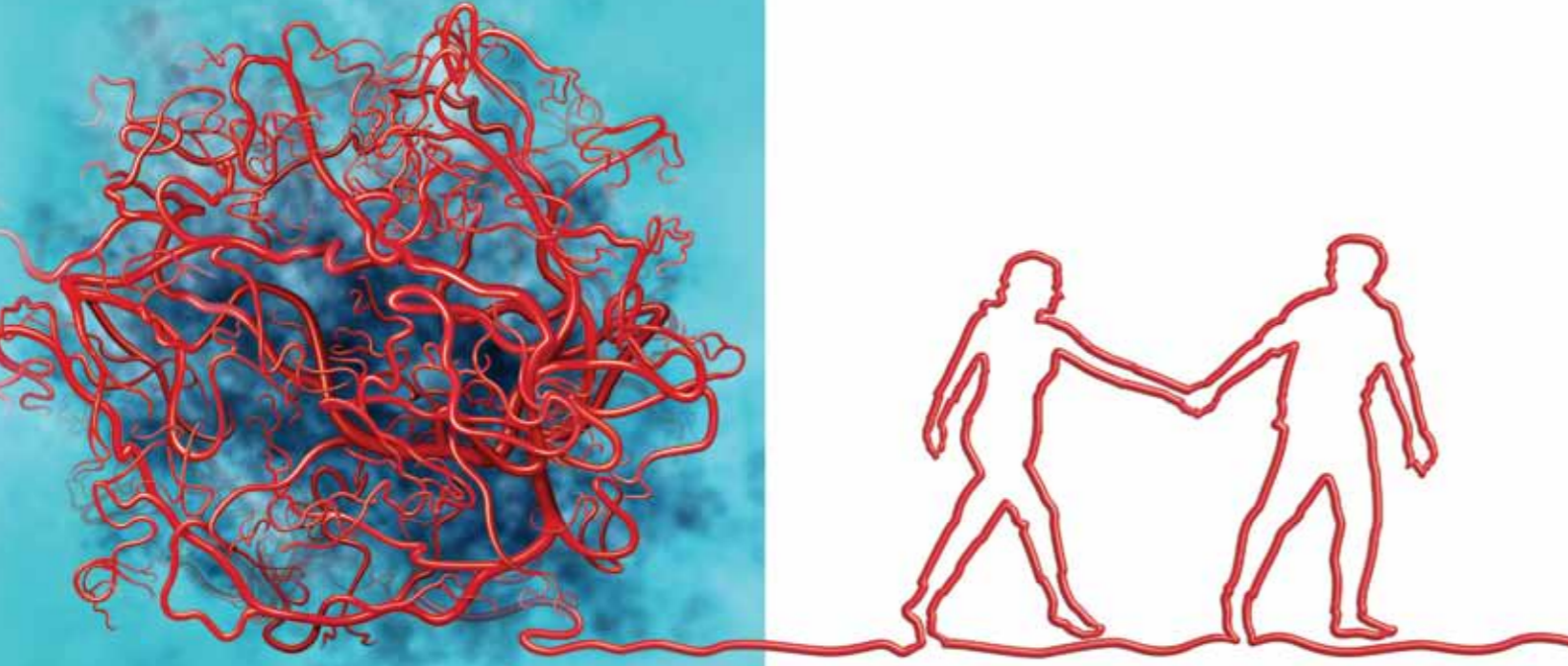
Dr. Nurullah ZENGİN

Tıbbi ticari ürünün adı: ARIMIDEX 1 mg film tablet Etkin madde : Anastrozol Her tablette 1 mg anastrozol içerir. Ticari formun, ambalajın içeriği: PVC/Al blisterde, 28 tablet içeren kutularda. Endikasyon: Hormon-reseptör pozitif postmenopozal kadınlarda erken evre meme kanserinin tedavisinde. Postmenopozal kadınlarda ileri evre meme kanserinin tedavisinde kullanılır. Dozaj ve uygulama yöntemi: Yetişkinler (Yaşlılar da dahil): Oral olarak günde 1 defa 1 mg kullanılır. Erken evre meme kanserinde tedavinin 5 yıl devam etmesi önerilmektedir. Başlıca yan etkiler ve alınması gereken önlemler: Çok yaygın: Baş ağrısı, sıcak basması, bulantı, saç incelmesi, alerjik reaksiyonlar, deri döküntüsü, eklem ağrısı/sertliği, asteni. Yaygın: Anoreksi, hiperkolesterolemi, somnolans, Karpal tünel sendromu, ishal, kusma, alkalen fosfataz, alkan aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz seviyelerinde artış, ürtiker, vajinal kuruluk, vajinal kanama. Yaygın olmayan: gama-GT ve bilirubin seviyelerinde artış, hepatit, ürtiker. Seyrek: Eritema multiforme, anafilaktoid reaksiyonlar, tetik parmak. Biririyor: Stevens-Johnson sendromu, anjiyoödem. Başlıca etkileşimleri, geçimsizlikleri: Sitakrom P450 aracılığı ile klinik açıdan anlamlı ilaç etkileşimlerine neden olması beklenmemektedir. Arimidex ile birlikte yaygın olarak kullanılan diğer ilaçları da alan hastalarda, klinik olarak anlamlı etkileşimler olmadığı görülmüştür. Diüretiklerle birlikte klinik olarak anlamlı bir etkileşim yoktur. Estrojen içeren tedaviler, Arimidex'in farmakolojik etkisini azaltabilir. Arimidex'in farmakolojik etkisini azaltabilir. Kontrendikasyonlar, uyarılar ve ürün kullanılması dikkat edilmesi gereken durumlar: Premenopozal kadınlarda, gebelikte veya laktasyonda, ciddi böbrek bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klirensi 20 ml/dk, daha az), orta şiddetli veya ciddi karaciğer bozukluğu olan hastalarda, anastrozole veya Arimidex'in formülünde bulunan maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir. Çocuklarda emniyeti ve etkililiği saptanmadığından kullanımı önerilmez. Osteoporozu olan veya osteoporoz gelişmesi açısından yüksek risk altında olan hastalar kemik mineral yoğunluklarını, hem tedavide başlangıçta hem de tedavi süresince belirli aralıklarla ölçülmelidirler. Anastrozolun, LH-RH analogları ile kullanımı ile ilgili herhangi bir veri yoktur. Bu ürün laktoz içerir. Kalıtsal olarak nadir galaktoz intolerans problemi olan Lapp laktaz yetmezliği veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır. Gebelik dönemi: Gebelik kategorisi X'dir. Laktasyon dönemi: Hamilelerde veya emziren kadınlarda kontrendikedir. Araç ve makine kullanımı: Üzerindeki etkiler, Hastaların araç ve makine kullanma yeteneğini azaltmaz. Buna rağmen Arimidex kullanımı ile asteni ve uyku hali rapor edildiğinden, araç veya makine kullanırken böyle semptomlar olursa dikkat etmek gerekir. Doz aşımı: Arimidex'in hayatı tehdit edecek semptomların oluşmasına sebep olabileceği tek kullanımlık dozu saptanmamıştır. Saklama koşulları: 30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Orijinal ambalajında saklayınız. Raf ömrü: 60 ay. Sosyal güvenlik kurumları tarafından geri ödemesi yapılmaktadır. Üretim yeri: AstraZeneca UK Ltd. Macclesfield İngiltere Ruhsat sahibi: AstraZeneca İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti. Büyükdere Cad. Yapı Kredi Plaza, B Blok Kat 4, Levent - İstanbul. Ruhsat tarihi ve numaraları: 10.03.2000 - 107/59 Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz. Reçete ile satılır, KDV dahil perakende satış fiyatı: 110,20 TL (Mayıs 2011 itibarıyla). Güncel KUB'un Sağlık Bakanlığı tarafından onay tarihi: 25.11.2010



 AstraZeneca
ONKOLOJİ
www.astrazeneca.com.tr

Anjiyogenezi durdurun



Sağkalımı artırın

Metastatik kolorektal kanser tedavisinde sağkalımı artırdığı kanıtlanmış ilk anti-anjiyojenik tedavi¹



Referans: 1. Pohl et al. Oncology 2008 Apr 15;22(4):456-62.

ALTUZAN® 400 mg / 16 ml ve 100 mg / 4 ml Konsantré infüzyon çözeltisi - Kısa Prospektüs Bilgisi
Formülü: Her bir flakon 16 ml'lik çözelti içinde 400 mg bevasizumab veya 4 ml'lik çözelti içinde 100 mg bevasizumab içerir. **Endikasyonları:** ALTUZAN (bevasizumab), 5-florourasil/folinik asit veya 5-florourasil/folinik asit/irinotekan ile kombine olarak metastatik kolon ve metastatik rektum kanserinin birinci basamak tedavisinde kullanılır. Daha önceki basamaklarda bevasizumab'ın kullanılmadığı durumlarda 5-florourasil/folinik asit veya 5-florourasil/folinik asit/irinotekan ile kombine olarak ikinci ve sonraki basamaklarda kullanılır. **Özellikleri:** ALTUZAN, insan vasküler endotelial büyüme faktörüne (VEGF) spesifik olarak bağlanan ve biyolojik aktivitesini nötralize eden bir rekombinant hümanize monoklonal antikorudur. VEGF'nin biyolojik aktivitesini nötralize ederek tümörlerin damarlanmalarını ve dolayısı ile tümörlerin büyümelerini yavaşlatır. Metastatik hastalığın ilerlemesi inhibe edilmiş ve mikrovasküler geçirgenlik azaltılmıştır. **Kontrendikasyonları:** ALTUZAN'ın içerdiği herhangi bir maddeye, Chinese hamster over hücreleri ürünlerine veya diğer rekombinant insan veya humanize edilmiş antikorlara aşırı duyarlılığı olan kişilerde kontrendikedir. ALTUZAN tedavi edilmemiş Santral Sinir Sistemi (SSS) metastazları bulunan hastalarda kontrendikedir. **Uyarılar/Önlemler:** Metastatik kolon veya rektum kanserli hastalar ALTUZAN ve kemoterapi ile tedavi edildiklerinde gastrointestinal perforasyon gelişme riski artabilir. ALTUZAN yara iyileşme sürecini olumsuz etkileyebilir. Baş klinik çalışmada yalnız kemoterapi uygulanan hastalarla karşılaştırıldığında kemoterapi ile kombine olarak ALTUZAN verilen hastalarda serebrovasküler olay, gecici iskemik atak ve miyokard enfarktüsünü içeren arteriyel tromboembolizm olaylarının görülme sıklığı daha yüksek olmuştur. Metastatik kolon veya rektum kanserli hastalarda tümörle ilişkili kanama riski artmış olabilir. **GEBELERDE KULLANILMAMALIDIR.** Yan Etkiler: En sık görülen advers etkiler: Gastrointestinal perforasyonlar, hemorajik, arteriyel tromboembolizm, ALTUZAN'ı kemoterapi ile birlikte veya kemoterapisiz alan hastalar üzerinde yapılan klinik çalışmalarda en sık gözlenen yan etkiler asteni, ishal, bulantı ve non-spesifik ağrıdır. **İlaç Etkileşimleri:** Çalışma AVF2107'de, IFL'yi (Irinotekan/5-Florourasil/Lökovorin) tek başına alan hastalardaki ve ALTUZAN ile kombine olarak alan hastalardaki irinotekan konsantrasyonları benzer olmuştur. Başka antineoplastik ajanlar ile formal ilaç etkileşimi çalışmaları yapılmamıştır. Bununla birlikte, mevcut veriler bevasizumabın, 5-florourasil, karboplatin, paklitaksel ve doksorubisinin farmakokinetiklerini etkilemediğini düşündürmektedir. **Kullanım Şekli ve Dozu:** Önerilen ALTUZAN dozu, her 14 günde bir intravenöz infüzyon şeklinde verilen 5 mg/kg vücut ağırlığı dozudur. **DONDURMAYIN. ÇALKALAMAYIN.** Hazırlandıktan sonra hemen kullanılmamalıdır. **Yasal kategorisi:** Reçete ile satılır. Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz. **Ruhsat Sahibi:** Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi, Güney Plaza Eski Büyükdere Aşfaltı No:17/A, 34398 Maslak / İstanbul Tel: (212) 366 90 00 Üretim Yeri: F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, İsviçre Lisans İle Genentech Inc., Güney San Francisco, ABD'de üretilmiştir. **Ticari Şekli:** ALTUZAN ROCHE 400 mg / 16 ml konsantré infüzyon çözeltisi, 1 flakon ve ALTUZAN ROCHE 100 mg / 4 ml konsantré infüzyon çözeltisi, 1 flakon **Ruhsat Tarihi ve Numarası:** ALTUZAN ROCHE 400 mg / 16 ml konsantré infüzyon çözeltisi: 22.12.2005 – 11894; ROCHE 100 mg / 4 ml konsantré infüzyon çözeltisi: 22.12.2005 – 11892 **Prospektüs Onay Tarihi:** 31.07.2007 **ALTUZAN 400 mg / 16 ml konsantré infüzyon çözeltisi %8 KDV Dahil Perakende Fiyatı ve Onay Tarihi:** 2.837,75 TL / 02.04.2009 **ALTUZAN 100 mg / 4 ml konsantré infüzyon çözeltisi %8 KDV Dahil Perakende Fiyatı ve Onay Tarihi:** 731,01 TL / 02.04.2009 www.roche.com.tr

AV404/04/08 • Doktorlar için hazırlanmıştır.

EDİTÖRDEN

Orijinal Makale (Original Article)

MEME KANSERLİ HASTALARIMIZIN BEYİN METASTAZI AÇISINDAN RETROSPEKTİF GÖZDEN GEÇİRİLMESİ..... 54

RETROSPECTIVE EVALUATION OF OUR BREAST CANCER PATIENTS WITH INTRACRANIAL METASTASES

Arzu AKŞAHİN, Dilşen ÇOLAK, Mustafa ALTINBAŞ, Uğur ERSOY, Berkant SÖNMEZ, G.İnanç İMAMOĞLU

YAŞLILIĞIN ROKURONYUM İLE SAĞLANAN NÖROMÜSKÜLER BLOĞA ETKİSİNİN TRİN OF FOUR(TOF)VEPOSTTETANİKCOUNT(PTC)İLE DEĞERLENDİRİLMESİ..... 61

DETERMINATION OF THE EFFECTS OF AGING ON PTC AND TOF RESPONSES DURING NEUROMUSCULAR BLOCKADE CAUSED BY ROCURONIUM

Müge ARIKAN,Fatma ULUS,Hilal SAZAK, Eser ŞAVKIOĞLU, Polat PEHLİVANOĞLU, Zeki CENGİZ

SAĞLIKLI ERKEKLERDE POST-EJAKÜLATUVAR İLK MİKSİYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ..... 66

EVALUATION OF POST-EJACULATORY FIRST MICTURITION IN HEALTHY MEN

Hasan Salih SAĞLAM, Binhan Kağan AKTAŞ, Cevdet Serkan GÖKKAYA, Rifat KILINÇ, Öztuğ ADSAN

GEBELERDE GRUP B STREPTOKOK KOLONİZASYONU VE ANTİMİKROBİYAL DUYARLILIKLARI 71

CLINICAL CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS WITH PANDEMIC INFLUENZA A (H1N1)

Ömer EVİRGEN, Vicdan KÖKSALDI MOTOR, Cenk BABAYİĞİT, Şule ŞAHİN, Yusuf ÖNLEN, Adnan Burak AKÇAY

PANDEMİK İNFLUENZA A (H1N1) HASTALARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ..... 77

COLONIZATION OF GROUP B STREPTOCOCCAL BACTERIA IN PREGNANTS AND THEIR ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY

Bilge GÜLTEPE, Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU, Ayşe ÖZKAÇMAZ, Numan ÇİM, Mustafa BERKTAŞ

HORLAMALI HASTALARIN OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ..... 82

EVALUATING OF THE PATIENTS WITH SNORING FOR OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME

Engin DURSUN, Tansu ULUKAVAK ÇİFTÇİ, Selma Fırat GÜVEN, Hakan KORKMAZ

Derleme (Review)

KALBİN DİYASTOLİK FONKSİYONLARI VE DİYASTOLİK DİSFONKSİYON..... 88

DIASTOLIC FUNCTIONS OF HEART AND DIASTOLIC DYSFUNCTION

Harun KILIÇ

ENDOVASKÜLER ANEVİZMA ONARIMI: ABDOMİNAL AORT ANEVİZMASI..... 92

ENDOVASCULAR ANEURYSM REPAIR (EVAR): ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM (AAA)

Hakan BULUS, Cüneyt KÖKSOY

Vaka Sunumu (Case Report)

KIKUCHI-FUJIMOTO DISEASE 97

KIKUCHI-FUJIMOTO HASTALIĞI

Selami TOPRAK, Emel KAYA, Özlem AZAP, Alev OK ATILGAN, Derya KAŞKARİ, İbrahim TEK

30 YILDIR SÜREGELEN BİR LUPUS VULGARİS OLGUSU..... 100

A CASE OF LUPUS VULGARİS OF 30 YEARS

R. Ferda ARTÜZ, Ezgi ERTUĞRUL, Muhterem POLAT, Canan KAYA, Özge HAN, Nuran ALLI

MOXIFLOXACIN-ASSOCIATED NEUTROPENIA IN A CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA PATIENT..... 103

BİR KRONİK LENFOSİTER LÖSEMİ OLGUSUNDA MOKSİFLOKSAZİN KULLANIMINA BAĞLI GELİŞEN NÖTROPENİ

Selami Kocak TOPRAK, Gul İlhan, Neslihan ANDIC, Emel KAYA, Elcin ERDOĞAN, Sema KARAKUS

DİYABETİK HASTALARIN ALT EKSTREMİTELERİNDE GELİŞEN NEKROTİZAN FASİİT: DERLEME VE İKİ OLGU SUNUMU 105

NECROTIZING FASCIITIS IN THE LOWER EXTREMITIES OF DIABETIC PATIENTS: A REVIEW AND REPORT OF TWO CASES

Mustafa DURGUN, Suna Öğücü DURGUN, H. Rifat ÖZAKPINAR, A. Avni Tolga ERYILMAZ, H. Fatih ÖKTEM, Ali Teoman TELLİOĞLU

Dergi Yazım Kuralları (Instruction)

mRCC'de 2 yılın üzerinde genel sağkalım*

*Metastatik Renal Hücreli Karsinom
*mRCC tedavisinde interferon ile karşılaştırıldığı 1. basamak çalışma

SUTENT[®] 12.5, 25 ve 50 mg KAPSÜL
FORMÜLÜ: Her kapsül 12.5 mg, 25 mg ve 50 mg sunitinib (malat) içerir. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:** Sunitinib malat, protein-tirozin kinaz inhibitörüdür. Tümör gelişimi, patolojik anjiyogenez ve kanserin metastatik progresyonunda etkili olan çoklu reseptör tirozin kinazları eş zamanlı olarak inhibe eden küçük bir moleküldür. **FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ:** Sunitinib ağızdan uygulanması takiben genel olarak doz sonrası 6-12 saat (T_{max}) içinde maksimum konsantrasyona (C_{max}) ulaşarak suretilerle tamamen emilir. Yiyeceklerin sunitinibin biyoyararlanımına hiçbir etkisi yoktur. Sunitinib ve primer aktif metabolitinin in vitro tayinlerde konsantrasyonundan bağımsız olarak plazma proteinine bağlanma derecesi sırasıyla %95 ve %90 olmuştur. Sunitinib asıl olarak, bir sitokrom P450 enzimi olan ve primer aktif metaboliti üreten CYP3A4 tarafından metabolize olur ve bu metabolit tekrardan CYP3A4 tarafından metabolize edilir. **ENDİKASYONLAR:** SUTENT[®], metastatik malat tedavisine dirençli veya intoleran sunitinibli ve/veya metastatik gastrointestinal stromal tümörlerin (GIST) tedavisinde ve illemitis ve/veya metastatik renal hücreli karsinom (mRCC) tedavisinde endikedir. **KONTRENDİKASYONLAR:** Sunitinib malat veya SUTENT[®] kapsülleri ilaçlarından herhangi birine aşırı hassasiyeti olan hastalarda kontrendikedir. **UYARILAR / ÖNEMLER:** Cilt ve dokular: İlaç, renge (sarı) bağlı ciltte renk değişimi hastaların yaklaşık %30'unda yaygın olarak görülen tedaviye bağlı advers bir olaydır. Hastalar aynı zamanda SUTENT[®] ile tedavi boyunca saç veya ciltte depigmentasyon etabileceği konusunda uyarılmalıdır. **Gastrointestinal olaylar:** Mide bulantısı, diyare, stomati, dispepsi ve kusma tedaviye bağlı olarak en çok rapor edilen gastrointestinal olaylardır. **Hemorajik:** GIST'li hastaların yaklaşık %2'sinde tedaviye bağlı tümör hemorajisi meydana gelmiştir. Diğer solid tümörlü hastalarda tümör hemorajisi görülmüştür. Solid tümörlü hastaların %8'inde tedaviye bağlı burun kanaması bildirilmiştir. Bu olayların hiçbirisi ciddi değildir. **Hipertansiyon:** Solid tümörlü hastaların yaklaşık %16'sında tedaviye bağlı hipertansiyon bildirilmiştir. Bu hasta popülasyonunun yaklaşık %2.7'sinde SUTENT[®] dozu azaltılmış veya gece olarak ertelenmiştir. Bu hastaların hiçbirinde SUTENT[®] ile tedaviye son verilmiştir. **Hematoloji:** Hastaların sırasıyla %13.1 ve %0.9'unda Derece 3 ve 4 şiddetinde, azalmış mutlak nötrofil sayısı bildirilmiştir. Hastaların sırasıyla %4 ve %0.5'inde Derece 3 ve 4 şiddetinde azalmış trombosit sayısı bildirilmiştir. Yukarıda adı geçen olaylar kümülatif değil, tipik olarak reversibil olup genellikle tedaviye son vermez gerektirmemiştir. SUTENT[®] ile tedavi gören hastalarda, her tedavi döneminde başlangıcında tam kan sayımı yapılmalıdır. **Kardiyovasküler:** SUTENT[®] ile tedavi gören GIST'li hastaların yaklaşık %2'sinde, mRCC'li hastaların %4'ünde ve placebo ile tedavi gören hastaların %2'sinde, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (LVEF) normalin en düşük sınırında alınıyor veya %20 üstünde azalmalar olmuştur. LVEF'deki bu düşüşler öznenli bir şekilde azalıyor, daha çok tedavinin devamında iyileşme gösteriyor. Pulmoner emboli SUTENT[®] kullanan solid tümörlü hastaların yaklaşık %1.1'inde tedaviye bağlı pulmoner emboli bildirilmiştir. Bu olayların hiçbirisi hastanın SUTENT[®] ile tedavisine son verilmesine sonucunda olmamıştır, ancak bazı vakalarda doz azaltılmış veya tedaviye geçici olarak ara verilmiştir. **Pankreatik fonksiyon:** SUTENT[®] kullanan çeşitli solid tümörlü hastalarda serum lipaz ve amilazda artışlar görülmüştür. Lipaz seviyelerindeki artışlar geçici olmuştur. Solid tümörlü hastaların %0.4'ünde pankreatik görülmüştür. Eğer pankreatik semptomları mevcutsa, hastalar uygun bir tıbbi takip altında olmalıdır. **Gebelik ve Laktasyonda Kullanım:** Gebelik Kategorisi: D. Potansiyel yaran fetüse olan potansiyel riski doğrulamıyorsa, SUTENT[®] gebelik esnasında veya yeterli doğum kontrolü uygulamayan kadınlarda kullanılmamalıdır. İlaç gebelik esnasında kullanılabilecek olursa veya ilacı kullanımı sırasında hasta gebe kalacak olursa, fetüse olabilecek potansiyel tehlike konusunda hasta uyarılmalıdır. Çocuk doğurma çağındaki kadımlar, SUTENT[®] tedavisinde sırasındaki gebe kalma konusunda uyarılmalıdır. İlaçların genelde insan sütüne geçmesi ve emziren bebekler üzerinde ciddi advers etki potansiyeli nedeniyle SUTENT[®] tedavisinde emzirmeye ara verilmelidir. **Araç ve Makine Kullanmaya Elverişli:** Araç veya makine kullanma etisi üzerinde bir çalışma yapılmamıştır. Hastalar SUTENT[®] ile tedavi sırasında bağ dökmesi etilebileceği konusunda uyarılmalıdır. **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:** Solid tümörlü hastaların SUTENT[®] tedavisine illemitis tedavide bağlı en önemli ciddi advers olaylar arasında pulmoner emboli (%1), trombositopeni (%1), tümör hemorajisi (%0.9), febril nötrojeni (%0.4), ve hipertansiyon (%0.4) sayılabilir. Yorgunluk, yorgunluk, diyare, bulantı, stomati, dispepsi ve kusma gibi gastrointestinal bozukluklar, ciltte renk değişikliği, disgezi ve anoreksi tedaviye bağlı en yaygın olarak hastaların en az %20'sinde görülen her derecedeki advers olaylardır. Yorgunluk, hipertansiyon ve nötrojeni tedaviye bağlı en yaygın Derece 3 maksimum şiddetli advers olaylardır ve lipaz artışı solid tümörlü hastalarda en sık meydana gelen Derece 4 maksimum şiddetli tedaviye bağlı advers olaydır. **BELKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORUNUZA BASVURUNUZ.** **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Tedavi renal hücreli karsinomda ve GIST'de tedavi bir hekim tarafından başlatılmalıdır. **Önerilen SUTENT[®] dozu,** 4 hafta kesintisiz günde 50 mg ağızdan alınarak ve daha sonra iki hafta ara vermek suretiyle 6 haftalık döngü tamamlanacak şekilde, 12.5 mg'lık artışlardaki doz modifikasyonları bireysel güvenlik ve tolerabiliteye bağlı olarak uygulanabilir. Günlük dozlar 25 mg'ın altına düşmemeli ve 75 mg'ı geçmemelidir. Demografik verilerin popülasyon farmakokinetik analizi, yaş, vücut ağırlığı, kreatinin klirensi, ırk, cinsiyet veya ECOG skoru için doz ayarlamasının gerekli olmadığını göstermektedir. SUTENT[®] aç karına veya yemekle beraber alınabilir. Bir doz atlanıyorsa hastaya ilave doz verilmemelidir. Hasta bir sonraki gün önerilen normal doz ile devam etmelidir. **İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ:** Ritampirin gibi kuvvetli CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte SUTENT[®] kullanan hastalarda dozun 12.5 mg'lık miktarlarda (günde 75 mg'a kadar) artırılması gerekebilir. SUTENT[®]'in CYP3A4 sinifinden diğer indükleyiciler form, deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampisin, fenobarbital veya St. John's Wort (sarı) ile birlikte uygulanması sunitinib konsantrasyonlarını azaltabilir. Klinik yanıt ve tolerabilite dikkate alınmalıdır. Metoklozolid gibi CYP3A4 sinifinden inhibitörleri ile birlikte SUTENT[®] kullanan hastalarda tolerabilite ve/veya klinik yanıtı artırabilir. CYP3A4'ü indükleyici veya inhibe edici potansiyeli çok düşük olan veya hiç olmayan alternatif eszanamli ilaç seçimi dikkate alınmalıdır. **DOZ ASIMI:** SUTENT[®] kullanımına bağlı akut doz aşımı görülmüştür. SUTENT[®] kullanımında doz aşımı için spesifik bir antidot yoktur ve doz aşımı tedavisine için genel destek tedavisi gerektirmektedir. **SAKLAMA KOŞULLARI:** 25°C'ın altında oda sıcaklığında saklanmalıdır. **TICARI TAKDİM ŞEKLİ VE AMBALAJ MÜHTEZASI:** SUTENT 12.5 mg kapsül, 28 kapsül içeren A/PVC/Alçlar blisterlerinde, SUTENT 25 mg kapsül, 28 kapsül içeren A/PVC/Alçlar blisterlerinde, SUTENT 50 mg kapsül, 14 kapsül içeren A/PVC/Alçlar blisterlerinde. **PIYASADA MEVCUT FARMASİYETİK DOZLAR:** SUTENT[®] 12.5 mg, 25 mg ve 50 mg kapsül. **PEREMENDE SATIŞ FİYATI (KDV dahil):** 12.5 mg için 2.505.73 TL, (Nisan 2009); 25 mg için 5.782.70 TL (Nisan 2009); 50 mg için 5.782.70 TL (Nisan 2009). **Ruhsat Tarihi:** 06.12.2007 (12.5 mg ve 25 mg kapsül), 18.02.2008 (50 mg kapsül). **Ruhsat No:** 123770 (12.5 mg kapsül), 123771 (25 mg kapsül), 124118 (50 mg kapsül). **Ruhsat Sahibi:** PFIZER İLACLAR LTD.ŞTİ 34347 Ortaköy/İSTANBUL Üretici Firma: Pfizer Italia S.r.l. 63046 Ascoli Piceno İTALYA. **Onay Tarihi:** 20.11.2009. Doktor danışmadan kullanılmamalıdır. Çocukların ulaşamayacağı yerlerde ve ambalajında saklayınız. Reçete ile satılır. Daha geniş bilgi için firmamızın sayfasına: www.pfizer.com.tr

Orijinal makale

Meme Kanseri Hastalarımızın Beyin Metastazı Açısından Retrospektif Gözden Geçirilmesi

Retrospective Evaluation Of Our Breast Cancer Patients With Intracranial Metastases

Arzu AKŞAHİN, Dilşen ÇOLAK, Mustafa ALTINBAŞ, Uğur ERSOY, Berkant SÖNMEZ, G.İnanç İMAMOĞLU

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

Özet

Amaç: Çalışmamızda kliniğimizde meme kanseri tanısı ile takip ve tedavisi uygulanan, tanı anında veya takip sırasında beyin veya leptomeningeal metastazı tespit edilen vakaların retrospektif incelenmesi ve bu konudaki literatürün gözden geçirilmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimize başvuran meme kanserli hastaların retrospektif incelemesinde intrakranial metastazı olanların metastaz anındaki semptomları, metastazların yerleşimi, sayısı, tanı ve tedavi yöntemleri ve sağkalımları kaydedildi.

Sonuçlar: Kliniğimize başvurmuş olan 220 meme kanserli hastanın retrospektif değerlendirmesinde, sekiz hastada (%3,6) beyin metastazı tespit edildi. Vakaların birinde leptomeningeal metastaz tespit edildi. Bir hastada soliter, yedi hastada multipl beyin metastazı mevcuttu. Soliter beyin metastazı olan hasta ekizyonu kabul etmemişti. Hastaların hepsine tüm beyin ışınlanması uygulandı. Leptomeningeal metastaz olan vakada daha önce beyin metastazları nedeni ile tüm beyin ışınlanması uygulanmıştı. Tekrar RT uygun görülmeyen hastada hidrocefali gelişince ventriküloperitoneal şant uygulandı. Hastalarımızın sağkalımları RPA klasifikasyonu ile uyumlu idi.

Tartışma: Sistemik hastalığı kontrol altında olan, rezeke edilebilir beyin metastazlı vakalarda cerrahi tedavi gündeme gelebilir. Anrezeke tabl beyin metastazlı vakalarda, tüm beyin ışınlanması standart tedavidir. Halen meme kanserinde beyin metastazı sonrası sağkalım yararı gösteren kemoterapi ajanı mevcut değildir. HER2 pozitif beyin metastazlı hastalarda, retrospektif çalışmalar trastuzumabın sağkalıma belirgin katkısı olduğunu göstermiştir. Daha önce ant-rasiklin, taksan ve trastuzumab almış ve progresyon gözlenmiş olan beyin metastazlı vakalarda lapatinib- kapesitabin kombinasyonu da bir seçenek olabilir.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, beyin metastazı, tedavi

Abstract

Aim: In this study, we aim to evaluate our breast cancer patients with brain and/or leptomeningeal metastases retrospectively and look over the literature.

Material and Method: The symptoms of patients at the time when brain metastases were diagnosed, the localization, number and treatment of metastases and the survival of the patients were recorded.

Results: Of the 220 breast carcinoma patients, 8 (%3,6) were found to have brain metastases. In one of these patients leptomeningeal metastases was also detected. The brain metastases was solitary in one and multiple in seven patients. The patient with solitary brain metastases didn't accept surgery. Whole brain radiotherapy was done to all patients. In one patient, since radiotherapy had not been applied for brain metastases, additional dose was not given when leptomeningeal metastases occurred. As hydrocephalus occurred, ventriculo-peritoneal shunt was done for this patient. The



survivals of the patients were consistent with RPA classification survivals.

Discussion: Surgery may be an option for the patients with solitary brain metastases if systemic malignancy is otherwise under remission. Whole brain radiotherapy is the optional treatment choice for unresectable brain metastases. Any chemotherapeutic agent hasn't yet been shown to be effective in prolonging survival in breast carcinoma patients with brain metastases. For HER2 positive cases, trastuzumab was shown to prolong survival significantly in some retrospective studies. Lapatinib-capecitabine combination can be an option for the cases with brain metastases who had progressed after anthracycline, taxane and trastuzumab based treatments.

Keywords: Breast cancer, brain metastasis, treatment

Giriş

Lokal ve sistemik tedavilerdeki gelişmelerle kanserlerde sağkalım uzaması sonucu beyin metastazları daha sık gözlenmeye başlamıştır (1). Beyin metastazlarının en sık sebebi akciğer kanseridir ve otopsi serilerinde %34 oranında beyin metastazı tespit edilmiştir (2). İkinci en sık sebep ise meme kanseridir. Metastatik meme kanserli vakalarda %6-16 oranında, erken evre ve lokal ileri hastalık grubunda %2,5 oranında beyin metastazı saptanmıştır (3). Otopsi serilerinde ise bu oran %30 olarak bildirilmiştir (4). Meme kanserinde beyin metastazları genellikle ilk tanıdan 2-3 yıl sonra tespit edilir (5). Beyin metastazı gelişimi için predispozan faktörler; genç yaş, ER negatifliği, yüksek gradlı tümör varlığı, BRCA1 mutasyonu varlığı ve HER2 pozitifliği (6). Gabos ve arkadaşlarının çalışmasında çok değişkenli analizlerde HER2'nin artmış ekspresyonunun, beyin metastazı gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu belirtilmiştir (HR:4,23; p<0,0007) (7). 9524 erken evre meme kanserli vakanın retrospektif değerlendirmesinde, 10 yılda kümülatif beyin metastazı gelişme insidansı HER2 pozitif grupta %7, negatif grupta %3,5 (p<0,01) olarak tespit edilmiştir (8). Epidemiyolojik registHER çalışmasında, 1009 yeni tanı HER2 pozitif meme kanserli vakanın 25 aylık medyan takibinde hastaların %30,7 sinde beyin metastazı tespit edilmiştir (9).

İntrakranial metastaz gelişmiş olan meme kanserinde prognoz kötüdür ve bir yıllık ortanca sağkalım %20 oranında bildirilmiştir (10). Meme kanseri tedavisindeki gelişmelere rağmen, pek çok sistemik tedavinin kan beyin bariyerini aşamaması nedeni ile intrakranial metastazlar halen ciddi bir onkolojik problemdir.

Leptomeningeal metastazlar ise, meninks dışı bir primer tümörden kaynaklanan malign hücrelerin leptomeninksleri infiltre etmesi sonucu oluşmaktadır. İnsidans; solid tümörlerde %4-15 arasında değişmektedir. Leptomeningeal metastaz, en sık akciğer, meme ve malign melanomda görülmektedir (11).

Çalışmamızda kliniğimizde meme kanseri tanısı ile takip ve tedavi edilen ve beyin ve leptomeningeal metastaz tespit edilen vakaların retrospektif olarak incelenmesi ve bu konudaki literatürün gözden geçirilmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Şubat 2008-Ekim 2010 tarihleri arasında kliniğimize başvuran meme kanserli hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. İntrakranial metastazı olan hastaların metastaz anındaki semptomları, metastazların yerleşimi, sayısı, tanı ve tedavi yöntemleri ve metastaz sonrası sağkalımları kaydedildi.

Sonuçlar

Kliniğimize belirtilen tarihler arasında başvurmuş ve meme kanseri tanısı ile takip ve tedavi edilen 220 hastanın retrospektif değerlendirmesinde, 8 hastada (%3,6) beyin metastazı tespit edildi. Bir vakada beyin metastazı tanısından sonra leptomeningeal metastaz tespit edildi.

En sık başvuru semptomu baş ağrısı (3 hastada) ve nöbet (2 hastada) idi. Konuşma bozukluğu, çift görme, duyu kayıpları diğer başvuru semptomlarıydı.

Bir hastada soliter, 7 hastada multipl beyin metastazı tespit edildi. Beyin metastazları 8 hastanın 6'sında supratentorial (%75), 2'sinde ise supra ve infratentorial (%25) yerleşimliydi.

Soliter beyin metastazı tespit edilmiş olan hastaya eksizyon önerildi, ancak hasta cerrahi kabul etmedi ve tüm beyin ışınlanması uygulandı.

Bir hasta kliniğimize beyin metastazı için gama-knife uygulanmış olarak başvurdu. Başvuru anında gama-knife tedavisi üzerinden zaman geçmiş olması ve kranial görüntüleme lezyon saptanmaması nedeniyle gama-knife sonrası tüm beyin ışınlanması (TBRT) uygulanmadı. Ancak takibinde beyin metastazlarında progresyon saptanması üzerine TBRT uygulandı. Bu vakada beyin metastaz tanısından sonra 31 aylık sağkalım elde edildi. Beyin metastazı olan 8 hastanın hepsine TBRT uygulandı.

Leptomeningeal metastaz tespit edilen vakada daha önce tespit edilen beyin metastazları nedeni ile tüm beyin ışınlanması uygulanmıştı. Tekrar RT uygun görülmeyen hastada hidrosefali gelişmesi nedeni ile ventriküloperitoneal şant uygulandı. Fakat sepsis tablosu gelişmesi ve genel durumunun oldukça kötü olması dolayısı ile intratekal tedavi yapılamadı.

Hastaların genel özellikleri Tablo-1 de özetlenmiştir. Tablo-2 de hastaların beyin metastazı sırasındaki sistemik hastalık durumu ve tedavi planları verilmiştir.

Tablo1: Beyin metastazı olan hastalarımızın genel özellikleri

Hasta	Yaş	Başvuru evresi	ER	PR	cerbB2	Beyin met	LM met	Beyin met anında PS	Beyin met anında sistemik hast durumu	Cerrahi	Toplam OS	RPA klas	Met sonrası OS
1	55	T1N0M0	-	-	+++	multipl	Yok	2	progresif	Yok	73 ay	II	6 ay
2	47	T1N1M0	-	-	+++	multipl	Yok	3	progresif	Yok	45 ay	III	1 ay
3	39	T4N2M1	+	-	-	multipl	Yok	1	tanıda beyin met tespit edildi	Gama knife	32 ay	I	32 ay
4	51	T2N2M0	-	-	+++	multipl	Yok	2	Progresif	Yok	102 ay hayatta	I	13 ay hayatta
5	58	T3N2M0	-	-	-	multipl	Yok	3	progresif	Yok	10 ay	III	2 ay
6	51	IV	-	-	-	multipl	Yok	3	progresif	Yok	7 ay	III	5 gün
7	59	T1N3M0	+	+	-	soliter	Yok	3	progresif	Önerildi hasta kabul etmedi	120 ay	III	1 ay
8	29	T2N3M0	-	-	+++	multipl	Var	1	progresif	Yok	17 ay	II	5 ay

LM met: leptomeningeal metastaz

PS: Performans statusu

Tablo2: Beyin metastaz tanısı anında hastaların sistemik tedavi durumları

Hasta	Beyin met anında sistemik tedavi durumu
1	Metastatik hastalık nedeni ile başlanan trastuzumab tedavisinin 8. ayında beyin metastazı tespit edildi. O dönemde sistemik hastalığı da kontrolsüz olduğundan tüm beyin ışınlanması sonrası lapatinib+kapesitabin tedavisine geçildi.
2	Metastatik hastalık nedeni ile trastuzumab tedavisini 1 yıl aldıktan sonra beyin metastazı tespit edildi. Aynı dönemde kemik ve akciğer metastazı da tespit edilmiş olduğundan tüm beyin ışınlanması sonrası lapatinib+kapesitabin planlandı, ancak genel durum itibarı ile sadece 14 gün tedavi alabildi.
3	Tanı anında beyin, kemik ve karaciğer metastazları mevcuttu. Beyin metastazları (2 adet) için gama-knife uygulanmıştı. Kliniğimize başvuru anında çekilen kranial MR da lezyon tespit edilmediğinden tüm beyin ışınlanması uygulanmadı ve sistemik tedavisi başlandı. 6 kür KT sonrası iki yıl hormonal tedavi ile hastalığı kontrolde idi. Kemik iliğinde tutulum ve beyinde yeni multipl metastazlar tespit edilmesi üzerine tüm beyin ışınlanması yapıldı ve haftalık paklitaksel tedavisi planlandı. Beyinde nükse kadar geçen süre: 27 ay.
4	Metastatik hastalık nedeni ile 1 yıl trastuzumab tedavisini tamamladıktan hemen sonra beyin metastazı tespit edildi. Tüm beyin ışınlanması sonrası progresif sistemik hastalık nedeni ile lapatinib+kapesitabin tedavisi başlandı. Bu tedavi bitiminden 6 ay sonra progres nedeni ile vinorelbin+trastuzumab tedavisine geçildi, halen mevcut tedaviyi alıyor.
5	Metastatik hastalık nedeni ile palyatif KT sini aldıktan sonra takipte iken kemik iliğinde ve beyinde metastazlar tespit edildi. Tüm beyin ışınlanması sonrası hastanın performansı uygun olmadığından KT başlanamadı.
6	Metastatik hastalık nedeni ile palyatif KT alırken kranial metastazlar tespit edildi ve tüm beyin ışınlanması başlandı, fakat tanıdan 5 gün sonra kaybedildi.
7	Metastatik hastalık nedeni ile palyatif KT alırken beyinde tek metastaz tespit edildi. Operasyon önerildi, fakat hasta kabul etmedi. Tüm beyin ışınlanması uygulandı. Sonrasında progresif sistemik hastalık nedeni ile KT planı yapıldı, fakat başlanmadan hasta kaybedildi.
8	Adjuvan tedavi sonrası takipte iken akciğer, kemik ve beyinde metastazlar tespit edildi, ve tüm beyin ışınlanması uygulandı. Sonrasında trastuzumab+vinorelbin tedavisi başlandı. Tedavinin 4. ayında fokal nöbet geçirmesi üzerine yapılan tetkiklerde leptomeningeal metastazlar ve hidrosefali tespit edildi. Ventriküloperitoneal şant operasyonu uygulandı. Genel durumu itibarıyla kemoterapi verilemedi.



Tartışma

Meme kanseri beyin metastazlarının ikinci sıklıkta gözlemlendiği malign neoplazmadır. Hastalar çok çeşitli semptomlarla başvurabilir. Bizim hastalarımızda da oldukça farklı semptom yelpazesi mevcuttu. Bu nedenle meme kanseri tanısı olan hastalarda olağan dışı bir semptom gelişmesi durumunda beyin metastazı akla gelmelidir. Beyin metastazı olan vakalarda prognoz kötü olmakla birlikte, seçilmiş vakalarda 3 yılın üzerinde sağkalımlar da bildirilmiştir (12,13). Hastaların performans durumu ve sistemik hastalığın kontrolü sağkalım üzerinde en etkin faktörlerdir ve bu nedenle de hastalarda multidisipliner yaklaşım gereklidir. RTOG (Radiation Therapy Oncology Group)'un 1200 beyin metastazlı vakanın verilerinden oluşturduğu prognostik tanımlamada (The Recursive Partitioning Analysis) üç alt grup belirlenmiştir. Bu çalışmada meme kanserli vaka sayısı yeterli olduğundan, ortaya konan prognostik değerlendirme meme kanserli vakalar için uygundur (14). Bu çalışmaya göre beyin metastazlı vakalar 3 alt gruba ayrılmaktadır; RPA klas I (KPS>70, yaş<65, primer hastalık kontrol altında ve ekstrakranial metastaz yok; tahmini OS 11 ay), RPA klas II (I ve III arası grup; tahmini OS 6 ay), RPA klas III (KPS <70; tahmini OS 3 ay). Bizim serimizde 2, 5, 6 ve 7. hastalar RPA klas III, 1. ve 8. hastalar klas II, 3. ve 4. hastalar klas I (Tablo 2) olarak değerlendirilmiştir. Sağkalımlar da RPA klasifikasyonu ile uyumlu bulunmuştur. Olgu 3'de gözlenen uzun sağkalımda sistemik hastalığın kemoterapi ile kontrol altına alınabilmesi, östrojen reseptörünün pozitif olması, hormonoterapiye iyi yanıt elde edilmiş olması ve beyindeki lezyonlara radikal tedavi uygulanmış olmasının etkili olduğu düşünülmüştür.

Tedavi

Beyin metastazı gelişiminin prognozu olumsuz etkilemesi dolayısı ile profilaktik tedavi seçenekleri konusunda çalışmalar yürütülmektedir. Lösemi ve küçük hücreli akciğer kanseri vakalarında profilaktik TBRT'nin katkısı net olarak gösterilmiştir. Fakat meme kanserli vakalarda profilaktik TBRT için halen destekleyici veriler bulunmamaktadır (15).

Beyin metastazları için standart tedavi TBRT'dir. Semptom palyasyonu için anti-ödem tedavi olarak steroidler ve hastada nöbet öyküsü olması durumunda antikonvülsan kullanılması önerilmektedir (16,17). Sistemik hastalığı kontrol altında olan ve rezeke edilebilir beyin metastazı olan vakalarda (lenfomanın SSS tutulumu hariç), tedavi seçenekleri cerrahi+ tüm beyin ışınlanması (kategori 1), stereotaktik radyocerrahi+ tüm beyin ışınlanması (kategori 1) veya tek başına stereotaktik radyocerrahidir (kategori 2A) (18). Sistemik hastalığı kontrol altında olan fakat an-

rezektabl beyin metastazı olan vakalarda, tüm beyin ışınlanması standart tedavidir. 1969-2000 arası yayınlanmış olan çalışmaların metaanalizinde, meme kanseri tanısı olup beyin metastazı nedeni ile TBRT uygulanmış vakalarda medyan sağkalım 1,2 ay ile 18 ay arasında değişmektedir (19). Sınırlı sayıda metastatik lezyon durumunda stereotaktik radyocerrahi+tüm beyin ışınlanması uygulanabilir (20).

Solid tümörlerin beyin metastazlarında kemoterapinin(KT) rolü ile ilgili sınırlı sayıda kontrollü, karşılaştırmalı çalışma mevcuttur ve sağkalım yararı gösterilememiştir. Çalışmalar genellikle küçük hücreli dışı akciğer kanserli vakalarda yapılmış olup sonuçların diğer solid tümörlere yansıtılabilirliği tartışmalıdır. Beyin metastazı olan meme kanserli vakalarda topotekan, temozolamid, kapesitabin, sisp latin ve vinorelbin+mitoksantron literatürde denenmiş KT ajanlarıdır (21-24). Tek ajan topotekan ya da temozolamid ile meme kanserli hastalarda iyi yanıtlar elde edilememiştir. Temozolamidin TBRT ile kombine edildiği çalışmalarda ise meme kanserli alt grupta daha iyi cevap oranları tespit edilmiştir (25). Halen meme kanserli vakalarda beyin metastazı sonrası sağkalım yararı gösterilen bir KT ajanı mevcut olmayıp, yürüyen çalışmaların sonuçları beklenmektedir.

Trastuzumab'ın rolü:

Trastuzumab, HER2 pozitif meme kanserinde adjuvan tedavide ve metastatik hastalıkta sağkalım faydası gösterilmiş bir humanize monoklonal antikordur. Pinder ve arkadaşları, metastatik meme kanseri tanısı olan ve birinci basamakta trastuzumab tedavisi almış olan vakalarda 2 yıllık takipte beyin metastaz insidansının daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (%41'e%20) (26). Lower ve arkadaşlarının retrospektif analizinde ise, tam tersine beyin metastazı oranının trastuzumab kullanmayan grupta daha fazla olduğu belirtilmiştir (27). Sonuçta genel kanı, metastatik meme kanserinde trastuzumab kullanımı ile beyin metastazı arasındaki ters ilişkinin, trastuzumaba bağlı sağkalım uzamasından ve diğer bölgelerdeki metastazların trastuzumab tedavisi altında iyi kontrol edilebilmesinden kaynaklandığı yönündedir (28).

Erken evre meme kanserli vakalarda yapılan çalışmalarda adjuvan trastuzumab kullanımı ile beyin metastazı gelişim riski arasında bir ilişki tespit edilmemiştir. NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) -B31 çalışmasında beyin metastazı gelişmesi insidansı trastuzumab kolunda kontrol koluna göre daha az (trastuzumab kolunda %3,24, kontrol kolunda %4) bulunmuştur. N9831(North Central Cancer Treatment Group) çalışmasında ise trastuzumablı kolda daha fazla (trastuzumab kolunda %1,49, kontrol kolunda %0,5) tespit edilmiştir (29). HERA (Herceptin Adjuvant Trial) çalışmasında ise beyin

metastazı oranları her iki kolda da benzer olarak raporlanmıştır (30).

Çalışmamıza dâhil edilen ve cerbB2 pozitif olan hastalarımızın tanı tarihleri trastuzumabın kullanıma girişinden önce olduğu için hiçbir adjuvan tedavide trastuzumab almamıştır. CerbB2 pozitif olan dört vakada trastuzumab metastatik dönemde kullanılmıştır.

HER2 pozitif meme kanseri kötü prognozlu bir alt grup olmakla birlikte, HER2 ekspresyonu ile beyin metastazlı meme kanseri vakalarında genel sağkalım arasındaki ilişki net değildir. Eichler ve arkadaşları, 83 beyin metastazlı meme kanseri vakasını retrospektif olarak değerlendirmiş ve beyin metastazı sonrası genel sağkalımı HER2 pozitif grupta 17,1 ay; HER2 negatif grupta ise 5,2 ay olarak bildirmişlerdir (p:0,001). Çok değişkenli analizlerde de HER2 durumunun sağkalım açısından bağımsız bir göstergesi olduğu belirtilmiştir (31). 112 beyin metastazlı meme kanseri vakasının retrospektif olarak değerlendirildiği bir diğer çalışmada, HER2 pozitif grupta, medyan sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte artış tespit edilmiştir (HER2 pozitif grupta 23,1 ay; negatif grupta 13,3 ay. P:0,11) (32).

Beyin metastazlı HER2 pozitif hastalarda trastuzumabın sağkalıma olan etkisini değerlendiren retrospektif çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların çoğunda trastuzumab kullanımının sağkalıma belirgin katkısı olduğu gösterilmiştir (Tablo-3).

Tablo 3: Trastuzumab tedavisi alan beyin metastazlı vakalarda sağkalım

Çalışma	N	Medyan OS(ay)	Tras +		p
			Tras +	Tras -	
Lower (27)	80	MMK tanısından itibaren	49,9	28,9	<0,05
Pinder (26)	292	MMK tanısından itibaren	33,5	29,4	NR
Dawood (33)	280	Beyin metastaz tanısından itibaren	11,6	6,1	0,03
Lichinitser (34)	15	Belirtilmemiş	60,6	19,8	0,004
Kirsch (35)	47	Beyin metastaz tanısından itibaren	26	9	<0,0001
Lai(36)	343	Beyin metastaz tanısından itibaren	24,9	26,3	0,70
Sawrie (37)	50	Beyin metastaz tanısından itibaren	16	8	0,025
Park(38)	40	Beyin metastaz tanısından itibaren	13,6	5,5	<0,001

Park ve arkadaşlarının çalışmasında ayrıca trastuzumabın kullanıma zamanının sağkalıma etkisi de araştırılmıştır. Beyin metastazı tanısından sonra trastuzumab kullanmış olan grupta (13,6 ay) beyin metastazından önce trastuzumab kullanmış olan (4 ay) ve hiç trastuzumab almamış gruba (5,5 ay) göre anlamlı olarak daha iyi sağkalımlar elde edilmiştir (38). Hastalarımızdan sadece bir tanesinde trastuzumab tedavisi beyin metastazı tanısından sonra uygulanmıştır. Bu hastada beyin metastaz tanısından 4 ay sonra leptomeningeal metastazlar da tespit edilmiş olup, leptomeningeal metastaz sonrası sağkalım bir aydı. Diğer 3 vakada ise beyin metastazı trastuzumab tedavisi altında ya da kullanımından sonra gelişmiştir.

Lapatinib'in yeri:

Lapatinib bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Trastuzumab bazlı tedavi sonrası progresyon gözlenen lokal ileri ve metastatik meme kanserli vakalarda yapılan randomize faz III çalışmada (EGF100151) lapatinib ve kapesitabin kombinasyonu tek ajan kapesitabin ile karşılaştırılmıştır. Çalışma hastalık progresyon bölgelerini araştırmak amaçlı dizayn edilmiş olup, analizlerde kombinasyon kolunda tek ajana göre daha az vakada ilk progresyon olarak beyin metastazı tespit edildiği belirtilmiştir (kombinasyonda 4 vakada, tek ajanda 13 vakada) (39). Palmieri ve arkadaşlarınınca yapılan prelinik bir çalışmada lapatinibin HER2+ insan meme kanseri hücre serilerinde metastaz gelişimini engellediği gösterilmiştir (40). Bu verilere dayanılarak lapatinibin beyin metastazı gelişim riskini azaltabileceği ve gelişmiş olan beyin metastazlarının tedavisinde trastuzumaba göre daha efektif olabileceği düşünülmüştür. İki faz II çalışmada lapatinib monoterapisinin beyin metastazlı meme kanseri vakasında etkinliği değerlendirilmiştir. NCI-6969 çalışmasında HER2+, trastuzumab altında progresse ve beyin metastazı olan 39 meme kanseri vakasına lapatinib tedavisi verilmiş ve sonuçta sadece bir hastada parsiyel yanıt elde edilmiştir (41). EGF105084 çalışmasında ise TBRT sonrası beyin metastazlarında progresyon tespit edilen 242 vakaya lapatinib monoterapisi uygulanmış ve 41 (%17) hastada %20'nin üzerinde volumetrik tümör yanıtı elde edilmiştir. Hastaların 15 (%6)'inde volumetrik tümör yanıtı %50'nin üzerindedir(42). Sutherland ve arkadaşlarının çalışmasında, daha önce antrasiklin, taksan ve trastuzumab almış ve progresyon gözlenmiş olan beyin metastazlı vakalarda lapatinib- kapesitabin kombinasyonu ile (n:34) %21 yanıt oranı elde edilmiştir (43).

Leptomeningeal metastaz tedavisi:

Leptomeningeal metastazlarda tedavisiz sağkalım 4-6 hafta arasındadır ve en sık ölüm nedeni ilerleyici nörolojik problemlerdir. Bizim vakamızda da tüm tedavi çabalarına rağmen literatürle uyumlu olarak leptomeningeal me-



tastaz tanısı sonrası sağkalım kısaydı (1 ay). Leptomeningeal metastaz tedavisinde amaç hastanın nörolojik durumunu iyileştirmek ve sağkalımı uzatmaktır. İlk değerlendirilmede hastaların risk durumu belirlenmelidir; performansı kötü, majör nörolojik defisiti olan, yaygın SSS tutulumu olan, sistemik hastalığı oldukça ileri evre olanlar kötü risk grubundaki vakalardır. Bu grupta tedavi semptom palyasyonuna yönelik olmalıdır ve kitle etkisi oluşturulan alanlara eksternal beam RT tedavi seçeneğidir (44). İyi risk grubundaki vakalarda RT uygulamasına ilaveten intratekal KT uygulaması da yapılabilmektedir. KT tüm nöronal sistemi aynı anda tedavi etmeye yönelik olan tek seçenektir (45). Metotreksat intratekal olarak en sık kullanılan ajandır (46). İntratekal olarak kullanılabilen diğer ajanlar Ara-C ve thiotepa'dır (47,48). Sistemik KT kullanımı konusunda çelişkili veriler mevcuttur. Siegal ve ark. sistemik KT ile intratekal KT uygulamasını birkaç çalışma ile karşılaştırmıştır. Geneli meme kanserli hastalar olmak üzere solid tümörlü hastalarda, sistemik KT +RT kombinasyonuna intratekal KT eklemenin, tedavi yanıtı, ortalama sağkalım ve uzun dönem sağkalım oranlarında anlamlı fark sağlamadığı ve hatta akut, subakut ve geç nörotoksistide belirgin artışa yol açtığını ortaya koymuşlardır (49-51). Sistemik KT tercihinde primer tümörün kemosenitivitesi ve edinilmiş ilaç direncinin yanı sıra BOS'ta ajanın etkin dozlara ulaşabilme özelliği ve yan etki profilinin kabul edilebilirliği de göz önüne alınmalıdır. Metotreksat ve Ara-C sistemik olarak yüksek dozda kullanılabilen KT ajanlarıdır; fakat etkin oldukları indikasyonlar kısıtlıdır. Meme tümörüne ait leptomeningeal metastazlarda tamoksifen, letrozol, anastrozol, trastuzumab ve lapatinib kullanılabilen diğer ajanlardır.

Kaynaklar

1. Lin NU, Bellon JR, Winer EP. CNS metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3608-17.
2. DeAngelis L, Posner J. Neurologic Complications of Cancer Vol 73. 2nd edition. New York: Oxford University Press;2009.
3. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol* 2004;22: 2865-72.
4. Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW, Lane WW. Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study. *Cancer* 1983;52:2349-54.
5. Gonzalez-Angulo AM, Cristofanilli M, Strom EA. Central Nervous System metastases in patients with high risk breast carcinoma after multimodality treatment. *Cancer* 2004;101:1760-66.
6. Bravo Marques JM. Treatment of brain metastases in patients with HER2+ breast cancer. *Adv Ther* 2009;26(Suppl 1):18-26.
7. Gabos Z, Sinha R, Hanson J et al. Prognostic significance of hu-

man epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastases after newly diagnosed breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5658-63.

8. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Price KN et al. Identifying breast cancer patients at risk for Central Nervous System metastases in trials of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Ann Oncol* 2006;17:935-44.
9. Brufsky A, Mayer M, Rugo HS et al. RegisHER: patient characteristics and time course of central nervous system metastases in patients with HER2 positive metastatic breast cancer. In Abstract Presented at the 2008 ASCO Breast Cancer Symposium, Washington,DC,5-7 September2008 (Abst 89).
10. Harputluoglu H, Dizdar O, Aksoy S et al. Characteristics of breast cancer patients with central nervous system metastases: a single center experience. *J Natl Med Assoc* 2008;100:521-6.
11. Yap HY, Yap BS, Tashima CK, DiStefano A, Blumenschein GR. Meningeal carcinomatosis in breast cancer. *Cancer* 1978;42:283-6.
12. Feyer P, Sautter-Bihl ML, Budach W, Dunst J, Haase W, Harms W, Seldmayer F, Souchon R, Wenz F, Sauer R. DEGRO Practical Guidelines for Palliative Radiotherapy of Breast Cancer Patients: Brain Metastases and Leptomeningeal Carcinomatosis. *Strahlenther Onkol* 2010;186:63-9.
13. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases of the brain. *JAMA* 1998;280:1485-9.
14. Gaspar L, Scott C, Rotman M et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:745-51.
15. Huang F, Alrefae M, Langleben A, Roberge D. Prophylactic cranial irradiation in advanced breast cancer: a case for caution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73: 752-8.
16. Soffietti R, Cornu P, Delattre JY et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: Report on an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006;13:674-81.
17. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA et al. Practice Parameter: Anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors- Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;54:1886-93.
18. NCCN Guidelines version 1. 2011 Central Nervous System Cancers.
19. Kirsch DG, Loeffler JS. Brain metastases in patients with breast cancer: new horizons. *Clin Breast Cancer* 2005;6:115-24.
20. Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE, Burri SH, Asher AL, Cobbs CS, Ammirati M, Robinson PD. The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96:33-43.
21. Hedde JP, Neuhaus T, Schuller H et al. A phase I/II trial of topotecan and radiation therapy for brain metastases in patients with solid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:839-44.
22. Christodoulou C, Bafaloukos D, Linardou H et al. Temazolomide (TMZ) combined with cisplatin (CDDP) in patients with brain me-

tastases from solid tumors: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) Phase II study. *J Neurooncol* 2005;71:61-5.

23. Onyenadum A, Gogas H, Markopoulos C et al. Mitoxantrone plus vinorelbine in pretreated patients with metastatic breast cancer. *J Chemother* 2007;19:582-9.
24. Kouvaris JR, Miliadou A, Kouloulis VE et al. Phase II study of temozolomide and concomitant whole-brain radiotherapy in patients with brain metastases from solid tumors. *Onkologie* 2007;30:361-6.
25. Siena S, Crino L, Danova M, Del Prete S, Cascinu S, Salvagni S, Schiavetto I, Vitali M, Bajetta E. Dose-dense temozolomide regimen for the treatment of brain metastases from melanoma, breast cancer or lung cancer not amenable to surgery or radiosurgery: a multicenter phase II study. *Ann Oncol* 2010;21:655-61.
26. Pinder MC, Chang H, Broglio KR et al. Trastuzumab treatment and the risk of central nervous system (CNS) metastases. *J Clin Oncol* 2007;25:36s (suppl 18;abst 1018)
27. Lower EE, Drosick DR, Blau R et al. Increased rate of brain metastases with trastuzumab therapy not associated with impaired survival. *Clin Breast Cancer* 2003;4:114-9.
28. Pienkowski T, Zielinski CC. Trastuzumab treatment in patients with breast cancer and metastatic CNS disease. *Ann Oncol* 2010;21:917-24.
29. Brian LJ. Human epidermal growth factor receptor 2 positive breast cancer and central nervous system metastases. *J Clin Oncol* 2009;27(31):5278-86.
30. Smith I, Procter M, Gelber RD et al. Two year follow up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2 positive breast cancer. A randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:29-36.
31. Eichler AF, Kuter I, Ryan P et al. Survival in patients with brain metastases from breast cancer: The importance of HER-2 status. *Cancer* 2008;112:2359-67.
32. Melisko ME, Moore DH, Sneed PK et al. Brain metastases in breast cancer: Clinical and pathologic characteristics associated with improvements in survival. *J Neurooncol* 2008;88:359-65.
33. Dawood S, Broglio K, Esteva FJ et al. Defining prognosis for women with breast cancer and CNS metastases by HER2 status. *Ann Oncol* 2008;19:1242-8.
34. Lichinitser M, Ganshina I, Zhukova L et al. HER-2 overexpressed breast cancer and brain metastases. In Abstract Presented at the St Gallen Primary Therapy of Early Breast Cancer 10th International Conference, St Gallen, Switzerland,14-17 March 2007 (Abst P26).
35. Kirsch DG, Ledezma CJ, Mathews CS et al. Survival after brain metastases from breast cancer in the trastuzumab era (letter). *J Clin Oncol* 2005;23:2114-6.
36. Lai R, Dang CT, Malkin MG, Abrey LE. The risk of central nervous system metastases after trastuzumab therapy in patients with breast carcinoma. *Cancer* 2004;101:810-6.
37. Sawrie SM, Meredith RF, Spencer SA et al. HER2 neu status as a predictor of survival in patients with brain metastases from primary breast adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2007;25:36s (suppl 18 abst 1016).
38. Park IH, Ro J, Lee KS et al. Trastuzumab treatment beyond brain

progression in HER2-positive metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2009;20:56-62.

39. Cameron D, Casey M, Press M et al. A phase III randomised comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat* 2008;112:533-43.
40. Palmieri D, Gril BM, Herring J et al. Lapatinib prevents the metastatic colonization of EGFR+ and Her2+ breast cancer cells in the brain. *Breast Cancer Res Treat* 2007;106:S30 (suppl 1;abstr210)
41. Lin NU, Carey LA, Liu MC et al. Phase II trial of lapatinib for brain metastases in patients with HER2 positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3s (suppl 18, abstr 503)
42. Lin NU, Dieras V, Paul D et al. EGF105084, a phase II study of lapatinib for brain metastases in patients with HER2+ breast cancer following trastuzumab based systemic therapy and cranial radiotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2007;106:S272 (suppl 1;abstr 6076)
43. Sutherland S, Ashley S, Miles D, Chan S, Wardley A, Davidson N, Bhatti R, Shehata M, Nouras H, Camburn T, Johnston SRD. Treatment of HER2 positive metastatic breast cancer with lapatinib and capecitabine in the lapatinib expanded Access programme, including efficacy in brain metastases- the UK experience. *Br J Cancer* 2010;102:995-1002.
44. NCCN Guidelines version 1. 2011 Central Nervous System Cancers.
45. Taillibert S, Donadey FL, Chodkiewicz C, Sanson M, Xuan KH, Delattre JY. Leptomeningeal metastases from solid malignancy: a review. *J Neuro Oncol* 2005;75:85-99.
46. Glantz MJ, Cole BF, Recht L. High dose intravenous methotrexate for patients with nonleukemic leptomeningeal cancer: is intrathecal chemotherapy necessary? *J Clin Oncol* 1998;16:1561-7.
47. Jaecle KA, Phuphanich S, Bent MJ. Intrathecal treatment of neoplastic meningitis due to breast cancer with a slow release formulation of cytarabine. *Br J Cancer* 2001;84:157-63.
48. Glantz MJ, LaFollette S, Jaecle KA. Randomised trial of a slow release versus a standart formulation of cytarabine for the intrathecal treatment of lymphomatous meningitis. *J Clin Oncol* 1999;17:3110-6.
49. Siegal T. Leptomeningeal metastases: rationale for systemic chemotherapy or what is the role of intra-CSF chemotherapy? *J Neurooncol* 1998;38:151-7.
50. Bokstein F, Lossos A, Siegal T. Leptomeningeal metastases from solid tumors: a comparison of two prospective series treated with and without intra-cerebrospinal fluid chemotherapy. *Cancer* 1998;82:1756-63.
51. Bokstein F, Lossos A, Siegal T. Leptomeningeal metastases in solid tumors: exclusion of intra-CSF chemotherapy does not affect treatment outcome. Comparison of two prospective series. *Neurology* 1997;48(Suppl 2):A35.

Sorumlu Yazar: Dr. Arzu AKŞAHİN
Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara- TÜRKİYE
Gsm: 0 506 454 69 90
E-mail: oguzarzu@yahoo.com

Yaşlılığın Rokuronyum ile Sağlanan Nöromusküler Bloğa Etkisinin Train Of Four (TOF) ve Posttetanic Count (PTC) ile Değerlendirilmesi

Determination of The Effects of Aging on PTC And TOF Responses During Neuromuscular Blockade Caused By Rocuronium

Müge ARIKAN¹, Fatma ULUS², Hilal SAZAK², Eser ŞAVKIOĞLU², Polat PEHLİVANOĞLU², Zeki CENGİZ²

¹Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara- TÜRKİYE

²Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara- TÜRKİYE

Özet

Amaç: Bu prospektif çalışmanın amacı rokuronyum ile sağlanan nöromusküler bloğa yaşlılığın etkisini posttetanic count (PTC) ve train of four (TOF) ile belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Elektif torakotomi planlanan, 30 ASA I-III hasta; 15' i yaşlı (65-80 yaş) (Grup I) ve 15' i genç (18-40 yaş) (Grup II) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların rutin monitörizasyonu ve nöromusküler monitörizasyonu (TOF-Watch-S^R NV Organon, Oss, The Netherlands) yapıldıktan sonra anestezi induksiyonu yapıldı. Ardından 0.6 mg.kg⁻¹ rokuronyum bromid uygulandı. Etki başlama süresi (TOF 0), klinik etki süresi (TOF yanıtı 2' e ulaştığında), PTC sayıları, TOF 1 süresi, TOF %25, TOF %25-80 (derlenme indeksi) kaydedildi.

Bulgular: Gruplar arası etki başlama süreleri, induksiyonun klinik etki süresi, idame dozların klinik etki süreleri kıyaslandığında Grup I' de her üç parametrenin de anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (p<0.001). Gruplar arasında induksiyon PTC₁, PTC₂, 1. idame PTC₁ ve PTC₂ değerleri ise Grup II' de anlamlı derecede yüksek bulundu (p:0.004, p: 0.077, p: <0.001, p: <0.042). Grup II' de induksiyon ve 1. idame TOF 1 süreleri Grup I' e göre anlamlı derecede kısa idi (p<0.001; p<0.001). Kas gevşeticinin derlenmesi sırasında değerlendirilen; TOF %25, TOF %25-80 (derlenme indeksi) Grup I' de anlamlı olarak uzundu (p<0.001).

Sonuç: Hem TOF hem de PTC rokuronyum ile sağlanan nöromusküler bloğun şiddetinin belirlenmesinde her iki yaş grubunda da yararlı bir yöntemdir. Yaşlı hastalarda PTC değerleri daha düşüktür ve TOF1 süreleri gençlerden daha uzundur. Yaşlılık sinir kas kavşağında, hem kavşak öncesi hemde kavşak sonrası değişikliklere yol açmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Yaşlı hasta, rokuronyum, nöromusküler monitörizasyon, posttetanic count.

Abstract

Aim: The aim of this prospective study was to determine the influence of aging on posttetanic count (PTC) and train-of-four (TOF) response during intense neuromuscular blockade caused by rocuronium.

Material and method: 30 ASA physical status I-III patients, 15 of whom were elderly (ages 65 to 80 yrs) (Group I), and 15 younger control patients (ages 18 to 40 yrs)(Group II), who were scheduled for elective thoracotomy. After the routine monitorization and neuromuscular monitorization, anaesthesia was induced. Then we applied 0.6 mg.kg⁻¹ rocuronium. The onset time (TOF 0), duration of clinical effect (TOF responses reached 2) and number of PTC, duration of TOF 1, TOF %25, TOF %25-80 (recovery index) were recorded.

Results: Comparison of onset time, duration of clinical effect of induction and maintenance dosage period between the groups revealed that all of the three parameters were significantly increased in Group I (p<0.001). PTC values among the groups were significantly increased in Group II (p:0.004, p: 0.077, p: <0.001, p: <0.042). In Group II the duration of TOF 1 was significantly shorter than Group I (p<0.001; p<0.001). During the recovery the time course of TOF 25, TOF 25-80 were significantly longer in Group I (p<0.001).

Conclusion: Both TOF and PTC are useful methods of monitoring intense neuromuscular blockade caused by rocuronium in both age groups. The posttetanic counts are smaller and the first response to TOF stimulation (TOF1) is greater in the elderly than in the young. Aging leads to changes both preshaptic and postshaptic.

Keywords: Elderly patient, rocuronium bromide, neuromuscular monitorization, Posttetanic count.

Giriş

Günümüzde geriatik yaş grubunun sınırları hala tartışmalı olmakla birlikte, Dünya Sağlık Teşkilatı ve pek çok araştırmacı 65 yaş ve üzerini yaşlı, 80 yaş ve üzerini ise ileri yaş olarak kabul etmektedir (1).

Yaşlanma ile birlikte vücutta kardiyak outputun, böbrek kan akımının, total vücut suyunun, kas kitlesinin, plazma proteinlerinin azalması gibi çeşitli fizyolojik değişiklikler gözlenir (2,3). Bu durum pek çok ilaç gibi anesteziye kullanılan ilaçların farmakodinamik hem farmakokinetik etkilerini değiştirmektedir. Bunun yanı sıra sinir kas kavşağında da yaşa bağlı fizyolojik değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle sinir kas kavşağının monitörizasyonu bu hastalarda önem kazanmaktadır (4).

Bu uygulama için Tekli-Uyarı (Single Twitch: ST), Dörtlü Uyarı (Train of Four: TOF), Çift Patlamalı Uyarı (Double Burst Stimulation: DBS), Post Tetanik Sayım (Posttetanic count: PTC) gibi pek çok uyarı şekli kullanılmaktadır (5). Çalışmamızda TOF ve PTC değerlendirilmiştir. Özellikle PTC sayıları derin blok düzeylerini belirlemede daha hassas bir parametredir (6).

Genel anestezi uygulamasında kullanılan, orta etkili, aminosteroid yapıda, kompetitif etkili bir kas gevşetici olan rokuronyumun yaşlı ve genç hastalardaki etkilerini TOF ve PTC ile değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu prospektif çalışma, hastanemiz lokal etik kurul onayı alındıktan sonra, Mart 2008-Ağustos 2008 tarihleri arasında Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi ameliyathanelerinde yapıldı. Elektif torakotomi planlanan, ASA I-III hastalar çalışmaya dahil edildi.

Nöromusküler hastalığı olanlar, karaciğer ve/veya renal hastalığı olanlar, elektrolit dengesinde bozukluk olanlar, BKİ>30 ve BKİ<18 olanlar, nöromusküler iletiyi etkile-

yen ilaç kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Her grupta 15'er hasta olmak üzere, 65 yaş üzerindeki hastalar Grup I ve 18-45 yaş arasındaki hastalar Grup II olarak sınıflandırıldı. Tüm hastalar bir gün önce preoperatif vizitte bilgilendirilerek onayları alındı ve bilgilendirme formu imzalatıldı.

Premedikasyon yapılmadan ameliyat odasına alınan hastalara elektrokardiyogram (EKG), periferik O₂ saturasyonu (SpO₂), invaziv arteriyel kan basıncı, tidal sonu CO₂ basıncı (Et CO₂) ve vücut ısısı monitörizasyonu uygulandı. TOF Watch (TOF-Watch-S^R NV Organon, Oss, The Netherlands) cihazı ile unlar sinir trasesinden nöromusküler monitörizasyon yapıldı. Anestezi induksiyonunda 5mg.kg⁻¹ tiyopental + 1 (µg.kg⁻¹) fentanil + 1mg.kg⁻¹ % 2 lido-kain verildi. İndüksiyondan hemen sonra TOF Watch cihazı çalıştırılıp kalibre edildi. Daha sonra 0.6 mg.kg⁻¹ rokuronyum 30 saniyede (sn) uygulanıp TOF' a hiç yanıt alınmadığı süre (TOF 0) beklendi ve etkinin başlama süresi olarak belirlendi. Bu süre kaydedildikten sonra hasta entübe edildi.

Anestezi idamesi % 1-1.5 izofloran + % 50-0 N₂O, % 50-100 O₂ ile yapıldı. TOF uyarısına hiç yanıt alınmadığı (TOF 0 olduğu) dönemlerde 10 dakikalık (dk) periodlar ile PTC sayısı (15 uyarı üzerinden) bakılarak blok derinliği değerlendirildi.

İndüksiyon PTC₁:indüksiyon sonrası 10.dk da bulunan PTC sayısı;

İndüksiyon PTC₂: 20. dk. bulunan PTC sayısı;

1. İdame PTC₁: idame kas gevşetici sonrası 10. dk da bulunan PTC sayısı;

1. İdame PTC₂: idame kas gevşetici sonrası 20. dk da bulunan PTC sayısı kaydedildi.

Kas gevşetici verilmesinden TOF' a 2 yanıt oluşana kadar geçen süre klinik etki süresi olarak belirlendi ve kaydedildi. İdame kas gevşetici, TOF' a 2 yanıt alınması ile induksiyon dozunun % 25' i olarak verildi. İdame kas gevşeti-

ci dozlarının klinik etki süreleri, indüksiyon ve idamenin derlenmesi sırasında oluşan TOF 1 (TOF uyarısına ilk yanıt alındığı süre) süreleri kaydedildi. Ameliyat sonunda, TOF oranı % 25 olduğunda sinir-kas bloğu 50 µg.kg⁻¹ neostigmin, 20 µg.kg⁻¹ atropin ile antagoneze edildi. TOF %25 süresi ve TOF' un %25'den %80'e ulaşma süresi (derlenme indeksi) kaydedildi. TOF %80 olduğunda klinik olarak değerlendirilerek hasta ekstübe edildi.

Operasyon boyunca 20 dk'lık periodlar ile kalp atım hızı (KAH), sistolik arter basıncı (SAB), diastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB), SpO₂, Et CO₂ ve vücut ısısı değerleri kaydedildi.

İstatistik:

Gruplar arasında sürekli değişkenler yönünden farkın önemliliği Student's t veya Mann Whitney U testi ile incelendi. Gruplar içerisinde tekrarlayan ölçümler yönünden farkın önemliliği Tekrarlı Ölçümlü Varyans analizi veya Friedman testi ile araştırıldı. Tekrarlı Ölçümlü Varyans analizi veya Friedman test istatistiği sonucunun önemli bulunması halinde başlangıca göre anlamlı farka neden olan takip zamanlarını belirlemek amacıyla Bonferoni Düzeltmeli çoklu karşılaştırma testi veya Wilcoxon İşaret testi kullanıldı.

Bulgular

Gruplar arası etki başlama süreleri, indüksiyonun klinik etki süresi, idame dozların klinik etki süreleri karşılaştırıldığında Grup I'de her üç parametrenin de anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (p<0.001) (Tablo 1).

Gruplar arasında indüksiyon PTC₁, indüksiyon PTC₂, 1.İdame PTC₁, 1.İdame PTC₂ değerleri karşılaştırıldığında Grup II' de Grup I' e göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p:0.004, p: 0.077, p: <0.001, p: <0.042) (Tablo 2).

Grup II' de indüksiyon ve 1.İdamenin TOF 1 süreleri Grup I' e göre anlamlı derecede kısa idi (p<0.001; p<0.001) (Tablo 3).

Derlenme sırasında TOF %25, TOF %25-80 (derlenme indeksi) süreleri Grup I' de uzundu (p<0.001) (Tablo 4).

Tablo1: Klinik etki süreleri

Kas gevşetici klinik süreleri (dk)	Grup 1 Ort±SS	Grup 2 Ort±SS	P
Etki başlama süresi	4.7±0.5	3.0±0.5	<0.001a
İndüksiyon klinik süresi	55.4±8.0	28.0±6.6	<0.001a
1.İdame Klinik Etki Süresi	51.4±6.8	27.6±5.3	<0.001a
ASA 1 / 2 / 3	0 / 10 / 5	7 / 8 / 0	0.002
Operasyon Süresi (dk)	125 (100-180)	110 (74-150)	0.011

Tablo 2: PTC sayıları

PTC değeri	Grup 1 Ort±SS	Grup 2 Ort±SS	P
İnd. PTC ₁	2.7±1.5	8.1±5.7	0.004a
İnd. PTC ₂	7.3±2.6	10.8±5.6	0.077a
1.İdame PTC ₁	3.5±3.5	8.9±4.8	<0.001a
1.İdame PTC ₂	7.2±3.4	11.2±2.9	0.042a

Tablo 3: TOF 1 süreleri

TOF 1 süre (dk)	Grup 1 Ort±SS	Grup 2 Ort±SS	p değeri
İnd. TOF 1	40.9±5.1	25.0±6.4	<0.001a
1.İdame TOF 1	40.0±6.0	24.7±5.6	<0.001a

a Mann Whitney U testi

Tablo 4: TOF 25 ve TOF 25-80 süreleri

	Grup 1	Grup 2	p ^a
TOF 25	63.1±5.3	41.6±7.1	<0.05
TOF 25-80	18.9±2.3	12.7±1.8	<0.05

Tartışma

Dünyada ve ülkemizde yaşlı nüfus büyük bir hızla artmaktadır. Dünya bankası verilerine göre Türkiye'de doksanlı yılların başında % 4,3 olan 65 yaş üstü nüfusun 2020 yılında % 7,7 olması beklenmektedir. Nüfus İdaresi Genel Müdürlüğü'nün 2003 yılında yayınladığı verilere göre ise bu tahmin daha şimdiden aşılmış ve 65 yaş üstü nüfus Türkiye' de % 8' e ulaşmıştır (7).

Yaşlı hastalara farmakoterapi uygularken organ fonksiyonlarındaki ve vücut kompozisyonundaki değişikliklerin iyi anlaşılması gerekir (8). Kardiyak outputun, vücut kitle indeksinin ve total vücut suyundaki azalma veya yağ dokudaki artış ilaç dağılımını etkileyebilir (9,10). Serum albümin düzeyindeki azalma ilaçların plazma proteinlerine bağlı kısmını azaltırken serbest kısımlarının artmasına neden olur. Yaşlılarda böbrek kan akımında, glomerüler filtrasyon oranında ve karaciğer fonksiyonlardaki azalma ajanların etki süresinde uzamaya sebep olur (9).

Tüm bunlara ek olarak, yaşla birlikte sinir-kas kavşağında da değişiklikler ortaya çıkar. Kavşak aksonu ve motor son plak arasındaki mesafe açılır, motor son plak kıvrımları düzleşir, motor son plaktaki veziküllerde asetilko-

lin miktarı azalır (10). Dokulardaki reseptör sayısı ve/veya nörotransmitterlerin bu reseptörlere afiniteleri yaşla birlikte azalır.

Bu nedenlerle yaşlı hastalarda, özellikle tekrarlanan dozlarda kas gevşetici verilmesi gereken uzun süreli operasyonlarda, sinir kas kavşağı monitörize edilmelidir (4).

Bunun için pek çok uyarı şekli kullanılsa da en yaygın kullanılan TOF dur. Bu yöntem 1970'den beri kullanılmaya başlanmış ve giderek nöromusküler blok için standart hale gelmiştir. TOF yönteminde 4 supramaksimal uyarı 2 Hz frekanslı verilir. Nondepolarizan kas gevşetici varlığında kasın verdiği cevap amplitüdü giderek azalmaktadır, bu azalmanın derecesi nondepolarizan kas gevşeticinin miktarı ile doğru orantılıdır. Buna göre 4. uyarının amplitüdünün (T4), 1. uyarıya (T1) oranı nondepolarizan bloğun derecesini göstermektedir. Bu oran "T4/T1 oranı" veya "TOF oranı" olarak bilinmektedir (5).

Yaygın olan bir diğer uyarı şekli ise PTC dir. Çalışmamızda TOF uyarısının yanı sıra bu uyarının maksimum depresye olduğu noktada hastaların nöromusküler monitörizasyonu için PTC' yi kullandık. PTC' nin en önemli kullanım yeri tekli seyirme veya TOF uyarısına yanıt alınmadığı durumda sinir-kas bloğunun derecesini belirlemektir. Ayrıca hastalarımızın TOF 1, TOF 2 sürelerini de dikkate aldık. TOF 1 süresi kavşak sonrası membran fonksiyonlarını, TOF 2 süresi ve PTC ise kavşak öncesi fonksiyonları daha iyi yansıtmaktadır (4).

Rokuronyumun etki başlama süresi ile ilgili pek çok çalışma mevcut olup, bu süre yaş, premedikasyon yapılması, ajanın verilme hızı, anestezisi indüksiyonu için kullanılan diğer ajanlar gibi pek çok faktörden etkilenmektedir. Cooper ve arkadaşları rokuronyum ile yaptıkları çalışmada etki başlama süresini 60-90 sn bildirmişlerdir (10).

Matteo ve arkadaşları genç ve yaşlı hasta gruplarında rokuronyum ile yaptıkları çalışmada etki başlama süresini gençlerde 3.7 dk, yaşlılarda 4.1dk olarak rapor etmişlerdir (11). Yaşlı hastalarda nondepolarizan kas gevşeticiler için başlangıç doz gereksiniminde bir fark bulunmadığını belirten Meistelman nöromusküler bloğun başlamasının gecikebileceğine ve bu gecikmenin yaşla korelasyon gösterebileceğine dikkat çekmiştir (12). Koscielniak-Nilsen yaşla ilişkili olan bu etkinin kalp debisindeki düşme ve dolaşım zamanındaki uzamadan kaynaklanabileceğini belirtmiştir (13). Biz çalışmamızda rokuronyumun etki başlama süresini genç hastalarda 3 dk, yaşlı hastalarda 4.7 dk olarak bulduk ve bu fark istatistiksel olarak da anlamlı idi.

Khalil ve ark. isofluran anestezisi uyguladıkları çalışmalarında rokuronyumun klinik etki süresini 41 dk olarak bil-

dirmişlerdir (14). Matteo ve arkadaşları çalışmalarında yaşlı hasta grubunda klinik etki süresini 42.4 gençlerde ise 27.5 olarak bildirmişler (11).

Biz çalışmamızda genç hasta grubunda indüksiyonun klinik etki süresini 28 dk, 1.idamenin klinik etki süresini 27 dk olarak bulduk. Yaşlı hasta grubunda ise indüksiyonun klinik etki süresini 55 dk, 1.idamenin klinik etki süresini 51 dk olarak tespit ettik.

Baykara ve arkadaşları rokuronyum kullandıkları yaşlı ve genç hastalar ile yaptıkları çalışmada yaşlı hasta grubunda Posttetanik twich uyarısına ilk yanıtın yaşlı hastalarda 38.5 dk, gençlerde ise 35.2 dk sonra gözlendiğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada TOF 1 süresinin genç hastalarda 25 dk, yaşlı hastalarda 40.9 dk olduğunu tespit etmişlerdir (15). Biz çalışmamızda PTC' i 15 uyarı üzerinden, 10 dk'lık periodlar ile değerlendirdik ve PTC sayılarının yaşlı hasta grubunda anlamlı derecede düşük olduğunu gördük. TOF1 süreleri de yaşlı hastalarda uzundu. Bunun yaşlı hastalardaki kavşak öncesi bölge disfonksiyonu (uzamış TOF1, PTC^{1,2}), kavşak sonrası disfonksiyon (uzamış klinik etki süresi) ve ilacın farmakokinetiğindeki değişimle ilgili olabileceği kanısındayız.

20 yılı aşkın süredir araştırmacılar yeterli nöromusküler fonksiyonların kazanılması ile TOF oranını ilişkilendirmişlerdir. TOF 25, TOF 25-80 (derlenme indeksi), TOF 70 (spontan derlenme indeksi), TOF 80, TOF 90 süreleri pek çok çalışmada kas gevşeticinin derlenmesinin belirlenmesinde kullanılmıştır. Arian ve arkadaşları TOF oranı % 25 oluncaya kadar geçen sürenin rokuronyum kullanılan hastalarda 63.1 dk olduğunu rapor etmektedir (16). Hans ve ark, %1 enfluran anestezisi altında rokuronyum için derlenme indeksini 13.8 ± 4.1 dk ve TOF %75 süresini ise 70.4 ± 14.1 dk olarak bulmuşlardır (17). Biz çalışmamızda TOF %25' i genç hasta grubunda 41.6 dk yaşlı hastalarda ise 63.1 dk olarak bulduk. Genç hasta grubumuzda TOF %25 süresi anlamlı derecede kısa idi. Derlenme indeksini ise yaşlı hasta grubunda 18.9 dk genç hasta grubunda ise 12.7 dk olarak bulduk. Bu parametrede de gruplar arası anlamlı fark vardı. Hastalarımızı TOF %80 olduğunda ekstübe ettik ve yoğun bakım ünitesine naklettik.

Sonuç

Çalışmamızda yaşlı hastalarda rokuronyumun klinik etki süresinin uzadığını, derlenme sürelerinin genç hasta grubundan daha uzun olduğunu belirledik. Yaşlılık sinir kas kavşağında, hem kavşak öncesi hemde kavşak sonrası değişikliklere yol açmaktadır. Ayrıca TOF' un yanı sıra PTC' nin de kullanılmasının daha derin blok düzeylerinin gösterilmesi ve değerlendirilmesinde faydalı olduğunu düşünürüz.



Kaynaklar

1. Özcengiz D, Özbek H. Geriatrik anestezi, Anestezi El Kitabı, Nobel Tıp Kitabevi, Adana: 1998. pp 279-83.
2. Sieber EF, Pauldine R. Anesthesia for the elderly. In: Miller RD .Anaesthesia, 6th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone 2006, pp 2435-49.
3. Shafer SL. The pharmacology of anaesthetic drugs in the elderly patients. Anaesthesiology Clin N Am 2000, 18, pp 1-29.
4. Mogensen JV. Neuromuscular Monitoring. In: Miller RD ed.Anaesthesia, Philadelphia, Churchill Livingstone 2000,pp 1351-66.
5. Diefenbach C: Anestezi ve cerrahi girişim sırasında nöromüsküler monitörizasyon. 2. Baskı Turgut yayıncılık İstanbul 1999.
6. Viby-mogensen j,Howardy-Hansen P,Chrammer-jorgensen B, Ording H, Engbak J, Neilsen A. Post-tetanic count(PTC); a new method of evaluating an intense nondepolarizing neuromuscular blockade. Anesthesiology 1981; 55: 458-61.
7. Ertan T,Psychogeriatrics in Turkey; 11th Congress of the IPA 2003, Chicago USA
8. Klaus T. Drug dosage in the elderly. Experimental Gerontology 2004; 39: 1731-8
9. Z.Kayhan Yaşlı hastalarda anestezi. Klinik Anestezi . Genişletilmiş 3. baskı, Logos yayıncılık 2004, pp 705-8.
10. Cooper RA, Mirakhor RK, Clarke RSJ: Comparison of intubating conditions after administration of ORG 9426 (Rocuronium) and suxamethonium. Br J Anaesth 1992; 69: 273 -99.
11. Matteo M, Richard S, Eugene MD, Ornstein, Scwartz EA, Ostapovich N, EggR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium (Org 9426) in elderly surgical patients. Anaesth Analg 1993;77: 1193 -7.
12. Meistelman D, et al. Rocuronium neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis in humans. Can J Anesth 1992;39(7): 665 -8.
13. Koscielniak-Nilsen ZJ, et al. Dose response relations of doxacurium and its reversal with neostigmine in young adults and healthy elderly patients. Anesth Analg 1992; 74: 845 -50.
- 14.Khalil M, D'Hanneur G, Duvaldestin P, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with cirrhosis. Anesthesiology 1994;80: 1241 -47.
15. Baykara N, Solak M, Toker K. Predicting from deep neuromuscular block by rocuronium in the elderly. J Clin Anaesth 2003; 15: 328 -33.
- 16.Arian SR, Kern S, Ficke DJ, Ebert J. Variability of duration of action of neuromuscular blocking drugs in elderly patients. Acta Anesthesiol Scand 2005; 49:312 -5.
17. Hans P, Brichant JF, Franzen A, Falerez X, Lamy M. Comparison of neuromuscular block of atracurium and rocuronium in adults.Acta Anaesthesiology Belg.1996; 47(2): 53-8.

Sorumlu Yazar: Dr. Müge ARIKAN
Zekai Tahir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Anestezi Kliniği, Altındağ, Ankara-TÜRKİYE
Tel: 0505 396 90 97
E-mail: drorikan@hotmail.com

Sağlıklı Erkeklerde Post-Ejakülatuar İlk Miksiyonun Değerlendirilmesi

Evaluation Of Post-Ejaculatory First Micturition In Healthy Men

Hasan Salih SAĞLAM¹, Binhan Kağan AKTAŞ², Cevdet Serkan GÖKKAYA², Rıfat KILINÇ³, Öztuğ ADSAN¹

¹Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Sakarya- TÜRKİYE

²Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Üroloji Kliniği, Ankara- TÜRKİYE

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

Özet

Amaç: Post-ejakülatuar ilk miksiyon provoke edilerek yapıldığında başta dizüri olmak üzere çeşitli sıkıntılara yol açabilmektedir. Bu anket çalışması sağlıklı erkeklerin post-ejakülatuar idrar yapma zamanlaması ve bunun dizüri ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Sağlıklı 45 gönüllü erkeğe 10 soruluk post-ejakülasyon miksiyon anketi uygulandı. Katılımcılar ejakülasyon sonrası idrar yapma zamanlarına ve dizüri varlığına göre gruplandırılarak karşılaştırıldılar.

Bulgular: Ankete yanıt veren 45 katılımcının ortalama yaşı 34.38 ± 9.12 (18-66) olup, 35'i (%77,8) evli, 10'u (%22,2) bekar olduğunu ifade etmiştir. Yirmibeş kişi (%55,6) ejakülasyondan hemen sonra, kalan 20 (%44,4) kişi ise daha sonra idrar yapmayı tercih etmektedir. Dört kişi (%8,9) dizüri tariflerken, 41 kişide (%91,1) dizüri olmamıştır. Ejakülasyon sonrası hemen ya da sonra idrar yapan iki grup arasında dizüri varlığı açısından anlamlı farka rastlanmamıştır (p=0.36).

Sonuç: Sağlıklı erkeklerde ejakülasyon sonrası ilk miksiyondaki dizürinin, miksiyona çıkılan süre ile ilişkisi bulunmadığı saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Ejakülasyon; miksiyon; dizüri.

Abstract

Aim: Dysuria in particular and various other problems were encountered when post-ejaculatory micturition was provoked. This questionnaire study aims to assess the timing of post-ejaculatory micturition and its relationship with dysuria in healthy men.

Material and Methods: Post-ejaculatory micturition questionnaire consisting of 10 questions was applied to 45 healthy men. Participants were classified into groups according to post-ejaculatory micturition time and the presence of dysuria.

Results: Mean age of our cohort was 34.38 ± 9.12 (18-66) years and 35 of total 45 (77,8%) were married, 10 of 45 (22,2%) were single. Twenty-five (55,6%) men preferred to micturate immediately after the ejaculation and the remaining 20 (44,4%) preferred afterwards. Four (8,9%) men presented with dysuria while 41 (89,1%) did not. There was not any statistically significant difference between the two groups which contained men preferring to micturate immediately after the ejaculation or afterwards regarding the presence of dysuria (p=0.36).

Conclusion: Any relationship was not observed between the presence of dysuria and post-ejaculatory first micturition time in healthy men.

Keywords: Ejaculation; micturition; dysuria.

Giriş

Distal epididim, vaz deferens ve ampullası, vezikula seminalis ve prostatın katkılarıyla meydana gelen semenin, posterior üretrada birikmesi işlemine emisyon (1); emisyon aşamasında üretraya çıkan semenin, iskiokavernöz, bulbospongiöz ve diğer perineal çizgili kasların ritmik kasılmaları ile üretral meadın dışarıya atılmasına da ejakülasyon adı verilir (2). Ejakülasyon spinal kord üzerinde meydana gelen refleks bir olay olup (3-5), belli bir eşik değeri aşan uyarıya, istemli kaslarla verilen ve engellenemeyen bir yanıtıdır (6). Ejakülasyon refleksi supraspinal bölgelerin kontrolü altındadır (7). Ejakülasyonu takiben post-ejakülatuar refrakter (yanıtsız) dönem adı verilen, cinsel motivasyonda ve duyarlılıkta azalma ile birlikte doyum hissedilen bir döneme girilir (8).

Normal miksiyon depolama ve boşaltma evreleri olmak üzere iki evre halinde incelenebilir. Depolama evresi boyunca giderek artan sempatik uyarılar ve baskılanan parasempatik uyarılar ile mesane içi basınç düşük tutulur (9,10). Depolama evresinde hipogastrik ve pelvik-pudental (sempatik) sinirler aracılığı ile detrusörün refleks inhibisyonu ve sfinkterin aktivasyonu (kasılması) sağlanır (11). Boşaltma evresinde mesaneden gelen uyarılar ve dorso-lateral pons ve mamiller cisimlerde giderek artan aktivite işeme eşğini düşürür (9). Sfinkter mekanizmasının sakral işeme merkezine refleks inhibisyonu ortadan kalkar, sempatik aktivite inhibe, parasempatik yollar aktive olur ve sonuçta detrusör kasılarak miksiyon başlatılır.

Hem miksiyon ve hem de ejakülasyon otonom sinir sisteminin kontrolü altındaki fizyolojik olaylardır. Otonom sinir sistemine ait tüm uyarılar bölgesel merkez olan pelvik pleksus aracılığı ile yönetilir. Vezikal pleksus olarak adlandırılan pelvik pleksusun ön bölümü, seminal veziküller, vaz deferensler ve mesaneyi inerve ederken; prostatik pleksus olarak adlandırılan arka bölümü ise, prostat, seminal veziküller, ejakülatör kanallar ve prostatik üretrayı inerve eder (6). Bu ortak inervasyon sistemi miksiyon ve ejakülasyonu birbirleriyle etkileşimli olaylar haline getirmektedir.

Ejakülasyon sonrası idrar yapma güçlüğü, miksiyon ve ejakülasyonun inervasyonlarındaki ortaklığın bir sonucu olup, güncel üroloji pratiğimizde nadir de olsa rastladığımız problemlerden biridir. Toplumumuzda bir kesimin mesane boş olsa dahi ejakülasyondan sonra provokasyonla hemen miksiyon yapmayı destekleyen kuvvetli bir inancısı bulunmaktadır. Bu provokasyonun dizüri ve diğer alt üriner sistem yakınmalarına yol açtığı düşünülmektedir. Bu anket çalışmasında ejakülasyon sonrası ilk miksiyonda karşılaşılabilecek olası yakınmalara odaklanılmış ve sağlıklı erkeklerin post-ejakülatuar idrar yapma alışkanlıkları hakkında detaylı bilgi edinilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya herhangi bir aktif ürolojik yakınması bulunmayan sağlıklı erkekler dahil edildi. Yönelteceğimiz anket formunu yanıtlamadan önce katılımcı adaylardan ayrıntılı ürolojik ve genel tıbbi anamnez alındı ve benign prostat hiperplazisi, üretra veya mesane boynu darlığı, prostat kanseri gibi miksiyonu güçleştirici patolojileri bulunanlar ve psikiyatrik ya da nörolojik hastalığı, alkolizm ve madde bağımlılığı, ejakülatuar veya erektil disfonksiyonu olanlar çalışma dışında bırakıldı. Bunlara ek olarak katılımcılarda üriner obstrüksiyon bulunma ihtimalini ekarte edebilmek için IPSS (Uluslararası prostatik semptom skorlaması) sorgulaması yapıldı. Ayrıca katılımcılar kronik pelvik ağrı varlığı ve bu şikayetle doktora başvurma ihtiyaçları hakkında sorgulandılar. IPSS skoru 8'in üstünde olan orta ve ileri derecede semptomatik kişiler çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya alınma kriterlerini sağlayan sağlıklı 45 gönüllü erkekte, yönelttiğimiz 10 soruluk ankete yanıt vermeleri istendi. Ankette katılımcılara yaşları, medeni durumları, düzenli cinsel hayatları olup olmadığı, masturbasyon sıklıkları (az/yok: haftada 3'ten az ya da sıklıkla: haftada 3 veya daha fazla), idrarda yanma şikayetlerinin olup olmadığı, boşalmadan ne kadar süre sonra idrar yaptıkları (hemen ya da daha sonra) ve o sırada idrarda yanma olup olmadığı soruldu. Katılımcılara yöneltilen anket formu Ek 1'de gösterilmiştir.

Yaş:		
Medeni durum:	Evli <input type="checkbox"/>	Bekar <input type="checkbox"/>
	Kaç yıllık:	
Düzenli cinsel hayat:	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>
İdrar yanması:	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>
	Süre:	
Masturbasyon:	Sıklıkla <input type="checkbox"/>	Yok/çok az <input type="checkbox"/>
Boşaldıktan ne kadar süre sonra idrar yaparsınız?	Hemen/yarım saat içerisinde <input type="checkbox"/>	Yarım saatten sonra <input type="checkbox"/>
Boşalma sonrası idrarda yanma:	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>
Noktüri:	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>
	Miktar:	
Pollaküri:	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>
	Miktar:	
Kasık ağrısı:	Var <input type="checkbox"/>	Yok <input type="checkbox"/>
	Tedavi oldu <input type="checkbox"/>	
	Tedavi olmadı <input type="checkbox"/>	

Ek 1: Post-ejakülasyon miksiyon anketi.

Katılımcılar ejakülasyondan hemen sonra ve daha sonra idrar yapanlar şeklinde iki alt gruba ayrıldılar. Bu gruplar arasında ejakülasyon sonrası dizüri varlığı açısından istatistiksel bir farklılık olup olmadığına bakıldı. Verilerin analizinde SPSS (Statistical package for social sciences) 18.0 hazır yazılım paketi kullanıldı ve Pearson ki-kare testi uygulandı.

Bulgular Ve Sonuç

Ortalama yaşı 34.38 ± 9.12 (18-66) olan, 45 katılımcıya ait veriler Tablo 1'de özetlenmiştir. Ankete yanıt veren katılımcıların 35'i (%77,8) evli, 10'u (%22,2) bekar olup, 7 kişi (%15,6) sıklıkla (haftada 3 veya daha fazla), 38 kişi (%84,4) ise hiç/çok az (haftada 3'ten az) masturbasyonla boşaldığını ifade etmiştir. Yirmibeş kişi (%55,6) ejakülasyondan hemen sonra, kalan 20 kişi (%44,4) ise daha sonra idrar yapmayı tercih etmektedir.

Tablo 1: Ankete yanıt veren 45 katılımcıya ait tanımlayıcı veriler; n (%).

	Var	Yok
Düzenli cinsel hayat:	36 (%72)	14 (%28)
İdrarda yanma:	6 (%12)	44 (%88)
Boşalma sonrası idrarda yanma:	7 (%14)	43 (%86)
Noktüri:	11 (%22)	39 (%78)
Pollaküri:	7 (%14)	43 (%86)
Kasık ağrısı:	15 (%30)	35 (%70)

Ejakülasyondan hemen sonra idrar yapan 1. gruptaki 25 hastanın yaş ortalamaları 36.48 ± 9.97 (24-66) idi. Bu gruptakilerin 4'ü bekar (%16), 21'i (%84) evliydi (Tablo 2). Daha sonra idrar yapan 2. gruptaki 20 hastanın yaş ortalamaları 31.75 ± 7.35 (18-45) idi. Bu gruptakilerin 6'sı bekar (%30), 14'ü (%70) evliydi (Tablo 3). Her iki grubun yaş ve evlilik süreleri açısından benzer olduğu tespit edildi (sırasıyla $p=0,12$ ve $p=0,54$).

Tablo 2: Ejakülasyon sonrası hemen idrar yapan 1. grubun tanımlayıcı verileri; n(%).

	Var	Yok
Düzenli cinsel hayat:	19 (%76)	6 (%24)
İdrarda yanma:	2 (%8)	23 (%92)
Boşalma sonrası idrarda yanma:	5 (%20)	20 (%80)
Noktüri:	6 (%24)	19 (%76)
Pollaküri:	4 (%16)	21 (%84)
Kasık ağrısı:	8 (%32)	17 (%68)

Tablo 3: İkinci grubun tanımlayıcı verileri; n(%).

	Var	Yok
Düzenli cinsel hayat:	15 (%75)	5 (%25)
İdrarda yanma:	2 (%10)	18 (%90)
Boşalma sonrası idrarda yanma:	5 (%25)	15 (%75)
Noktüri:	5 (%25)	15 (%75)
Pollaküri:	3 (%15)	17 (%85)
Kasık ağrısı:	6 (%30)	14 (%70)

Ejakülasyon sonrası dizüri olan 7 hastanın 6'sının (%86) düzenli bir cinsel hayatı vardı, tamamı haftada 3 veya daha az kez masturbasyon yaptığını ifade etmekteydi. Bu 7 hastanın 5'i (%71,4) ejakülasyondan hemen sonra, 2'si ise (%28,6) daha sonraki bir zamanda idrar yaptığını beyan etti. Ejakülasyondan hemen sonra ve daha sonra idrar yapan iki grup arasında ejakülasyon sonrası dizüri varlığı açısından anlamlı farka rastlanmamıştır ($p=0,36$).

Tartışma

Ejakülasyon sonrası idrar yapma güçlüğü, günlük üroloji pratiğinde sık karşılaşılan bir sorun olmamakla birlikte, miksiyon ihtiyacının post-ejakülatuar dönemde ertelenemediği durumlarda ciddi rahatsızlığa yol açabilmektedir. Fazla miktarda sıvı alımı, alkol tüketimi, diüretik etkili ilaçların kullanılması gibi diürezin arttığı durumlar buna örnek teşkil etmektedir. Olayın patofizyolojisinde ejakülasyon sırasında karşılaşılan sempatik deşarj sorumlu tutulmaktadır. Fizyolojik ejakülasyon esnasında mesane boynunun 500 cm su gibi çok yüksek bir basınçla kapandığı gösterilmiştir (12,13). Ejakülasyondan hemen sonra idrar yapılması istendiğinde bu yüksek basıncın kaybolmasının beklenmesi gerekmektedir. Bu da ancak miksiyonu başlatıcı parasempatik aktivitenin ön plana çıkması ile mümkündür. Morita ve ark. melez köpeklerde normal mesane dolusunda kontinans sağlanırken mesane tabanının düzleşerek mesane boynunu kapattığını ve oluşan basıncın düşük olduğunu, bunun aksine ejakülasyonda mesane boynunun farklı bir mekanizma ile; verumontanum-mesane boynu mesafesinin gerilimle uzamasıyla kapandığını ve bu esnada basıncın çok daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (14). İnsanda ejakülasyonun ultrasonografik olarak ilk kez dökümente edildiği Gil-Vernet ve ark.'nın çalışmasında ise, ejakülasyon sonrası mesane boynunun istirahatteki haline dönmesi için geçen süre ölçülmüş ve bu sürenin 10-90 saniye arasında olduğu bildirilmiştir (15). Daha yakın tarihli bir çalışmada, Nagai ve ark. retrograd ejakülasyonu bulunan bir hasta ve sağlıklı bir erkekte renkli doppler ultrasonografi kullanılarak emisyon ve ejakülas-



yon süreçlerini değerlendirmişlerdir. Sağlıklı erkekte ejakülasyondan 13-14 saniye sonra mesane boynunun açılmaya başladığını ve prostatik üretranın 52, mesane boynunun ise 59 saniye sonra ultrasonik olarak normal hale döndüğünü göstermişlerdir (16). Münferit ölçümleri yansıtan bu verilerin ışığında, teorik olarak ejakülasyon sonrası 90 saniyeden itibaren miksiyonda güçlük yaşanması beklenmemektedir. Bizim çalışmamızın sonuçları da bu verilerle uyumlu olup, ejakülasyon sonrası idrar yapma sürelerine göre anlamlı fark bulunmamıştır.

Bazı bireylerde geçmişteki olumsuz tecrübeler de post-ejakülatuar miksiyonun ertelenmesi alışkanlığını beraberinde getirmektedir. Burada en önemli faktör post-ejakülatuar miksiyonlarda karşılaşılan dizürüdür. Ejakülasyon sonrası üretradaki semen kalıntısının idrarla atılması bazı erkeklerde dizüri yakınmasını beraberinde getirebilmektedir. Bizim çalışmamızda post-ejakülatuar dizüri oranı %14'tür.

Ejakülasyon sonrası erken miksiyon bazı kişilerde mesane dolu olmasa dahi provoke edilmektedir. Burada, idrarın mekanik etkisi ile üretral temizlik ve hijyenin sağlandığı düşüncesi ön plandadır. Böylece partnerden alınabilecek mantar ve cinsel yolla bulaşan diğer enfeksiyonlara karşı koruyucu bir işlem yapıldığına inanılmaktadır. Dini inanışlar da olayın bir diğer sosyokültürel boyutudur. Bazı kişilerde semen artıklarının idrar yaparak vücuttan tamamen uzaklaştırıldığı kanısı, rahatlatıcı bir temizlik hissi sağlamak ve ejakülasyon sonrası kişisel temizliğin ilk basamağı olarak değerlendirilebilmektedir.

Bu çalışma ejakülasyon sonrası ilk miksiyon esnasında hissedilen dizürinin, miksiyona çıkılan süre ile ilişkisi bulunmadığı yönünde izlenim oluşturmuştur. Konunun daha net anlaşılabilmesi için post-ejakülatuar refrakter dönemin fizyolojisine odaklanan çalışmalara ihtiyaç vardır. Özellikle McIntosh ve Barfield'in 1984'de yayımladıkları klasik rat çalışması serileri (17-19) konuya oldukça ışık tutmuşsa da, insanlarda mevcut literatür bu konuda oldukça kısıtlıdır. Levin'in post-ejakülatuar refrakter dönemi incelediği derlemesinde bu dönemin yaşla birlikte uzadığı genel kanısını destekleyecek somut literatür verisinin dahi mevcut olmadığını vurgulamıştır (20).

Post-koital ya da post-ejakülatuar hematüri hakkında da mevcut literatür oldukça kısıtlıdır. Normalde asemptomatik olan üretral hemanjiomların ejakülasyonla yükselen üretral basınç nedeniyle kanaması bazı vakaların etyolojisinde gösterilmişse de, diğer etyolojik faktörler tam olarak tanımlanamamıştır (21-24). Bu hasta grubunda post-koital hematürinin bir sebebi de post-ejakülatuar miksiyonun erken provokasyonu olabilir. Bu açıdan bakıldığında da post-ejakülatuar dönemin aydınlatılabilmesi için halen

pek çok çalışmaya ihtiyaç duyulduğu anlaşılmaktadır.

Son zamanlarda düşük çözünürlüklü beyin elektromagnetik tomografisi (low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA) kullanılarak yapılan çalışmalar (25,26), insanlarda post-ejakülatuar dönemin daha iyi anlaşılması konusunda umut vaat etmektedirler.

Kaynaklar

1. Recker F, Goepel M, Otto T, et al. An intra-operative seminal and prostate emission test as a control for nerve-sparing procedures in primary and secondary retroperitoneal lymphadenectomy. *Br J Urol* 1996;77:133-7.
2. Anafarta K. Seminal emisyon, ejakülasyon, orgazm. In: Özdiler E, Aydos K (Editors). *Klinik Androloji*. 1. Baskı, Ankara Üniversitesi Basımevi, 2000:329-36.
3. Yang CC, Bradley WE. Reflex innervation of the bulbocavernosus muscle. *BJU Int* 2000;85:857-63.
4. McKenna KE, Chung SK, McVary KT. A model for the study of sexual function in anesthetized male and female rats. *Am J Physiol* 1991;261:R 1276-85.
5. Chung SK, McVary KT, McKenna KE. Sexual reflexes in male and female rats. *Neurosci Lett* 1988;94:343-8.
6. Erol H. Emisyon ve ejakülasyonun nörobiyolojisi. In: Kadioğlu A, Cayan S, Semerci B ve ark. (Editors). *Erkek reproduktif sistem hastalıkları ve tedavisi*. 1. Baskı, Türk Androloji Derneği Yayınları, 2004:136-57.
7. McKenna K. The brain is the master organ in sexual function: central nervous system control of male and female sexual function. *Int J Impot Res* 1999;11 (Suppl 1):48-55.
8. Yılmaz U, Aksu M. The postejaculatory refractory period: a neurophysiological study in the human male. *BJU Int* 2000;85:1093-6.
9. Cabelin MA, Te AE, Kaplan SA. Urogenital physiology. In: Gonzalez EG, Myers SJ, Edelstein JE, Lieberman JS, Downey JA (Editors). *Downey & Darling's Physiological Basis of Rehabilitation Medicine*. 3. Baskı. Woburn: Butterworth-Heinemann, 2001:191-208.
10. Linsenmeyer TA. Neurogenic bladder following spinal cord injury. In: Kirshblum S, Campagnolo DI, DeLisa JA (Editors). *Spinal Cord Medicine*. 1. Baskı. Lippincott Williams & Wilkins, 2002:181-206.
11. Craggs MD, Vaizey CJ. Neurophysiology of the bladder and bowel. In: Fowler CJ (Editor). *Neurology of Bladder, Bowel, and Sexual Dysfunction*. 1. Baskı. Butterworth-Heinemann, 1999:19-32.
12. Böhlen D, Hugonnet CL, Mills RD, Weise ES, Schmid HP. Five meters of H₂O: the pressure at the urinary bladder neck during human ejaculation. *Prostate* 2000;44:339-41.
13. Hugonnet CL, Böhlen D, Schmid HP. Ejaculatory profile: a pressure of 5 meters H₂O at the level of the bladder neck during ejaculation. *Prog Urol* 2002;12:1240-3.

14. Morita T, Nagamatsu H, Masuda H, et al. The experimental evaluation of the difference in closing dynamics of internal urethral ostium on the urinary continence and on the ejaculation induced by an administration of phenylephrine. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1995;86:1761-9.

15. Gil-Vernet JM Jr, Alvarez-Vijande R, Gil-Vernet A, Gil-Vernet JM. Ejaculation in men: a dynamic endorectal ultrasonographical study. *Br J Urol* 1994;73:442-8.

16. Nagai A, Watanabe M, Nasu Y, Iguchi H, Kusumi N, Kumon H. Analysis of human ejaculation using color Doppler ultrasonography: a comparison between antegrade and retrograde ejaculation. *Urology* 2005;65:365-8.

17. McIntosh TK, Barfield RJ. Brain monoaminergic control of male reproductive behavior. I. Serotonin and the post-ejaculatory refractory period. *Behav Brain Res* 1984;12:255-65.

18. McIntosh TK, Barfield RJ. Brain monoaminergic control of male reproductive behavior. II. Dopamine and the post-ejaculatory refractory period. *Behav Brain Res* 1984;12:267-73.

19. McIntosh TK, Barfield RJ. Brain monoaminergic control of male reproductive behavior. III. Norepinephrine and the post-ejaculatory refractory period. *Behav Brain Res* 1984;12:275-81.

20. Levin RJ. Revisiting post-ejaculation refractory time-what we know and what we do not know in males and in females. *J Sex Med* 2009;6:2376-89.

21. Lee SH, Kim SI, Ahn HS, Kim YS, Kim SJ. Clinical Studies on Postcoital Hematuria. *Korean J Urol* 2008;49:262-5.

22. Saito S. Posterior urethral hemangioma: one of the unknown causes of hematuria and/or hematospermia. *Urology* 2008;71:11-4.

23. Furuya S, Ogura H, Tanaka Y, Tsukamoto T, Isomura H. Hemangioma of the prostatic urethra: hematospermia and massive postejaculation hematuria with clot retention. *Int J Urol* 1997;4:524-6.

24. Hong SJ, Park DW, Kim MJ, Lee DY. Transrectal color Doppler ultrasonography for postejaculation hematuria. *Abdom Imaging* 1996;21:551-3.

25. Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol* 1994; 18: 49-65.

26. Hyun JS, Kam SC, Kwon OY. Changes of cerebral current source by audiovisual erotic stimuli in premature ejaculation patients. *J Sex Med* 2008; 5: 1474-81.

Sorumlu Yazar: Dr. Binhan Kağan AKTAŞ
Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Üroloji Kliniği
Altındağ, Ankara-TÜRKİYE
Tel: 508 52 91
E-mail: kaanaktas73@hotmail.com

Gebelerde Grup B Streptokok Kolonizasyonu ve Antimikrobiyal Duyarlılıkları

Colonization of Group B Streptococcal Bacteria In Pregnants and Their Antibiotic Susceptibility

Bilge GÜLTEPE¹, Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU¹, Ayşe ÖZKAÇMAZ¹, Numan ÇİM², Mustafa BERKTAŞ¹

¹Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Van - TÜRKİYE

²Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Van - TÜRKİYE

Özet

Amaç: Bu çalışma; fetal ölüm, yenidoğanda sepsis, menenjit, pnömoni, osteomyelit gibi tablolara; annede sepsis, postpartum endometrit, amniyonit, nekrotizan fasiit gibi ciddi enfeksiyonlara neden olabilen *B grubu streptokok* (GBS) taşıyıcılık oranının belirlenmesi amacıyla planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran 12 hafta ve üzerinde gebeliği olan 120 gebe incelendi. Örnekler iki eküvyonlu çubuktan birincisi ile vagina arka duvarından, dış üretral delikten ve anorektal bölgelerden alınarak Todd-Hewitt buyyonlu sıvı besiyerine ve diğeri ile ise vaginadan örnek alınarak transport besiyerine (Stuart) kondu. Transport besiyerine alınan vagina örneklerinden kanlı, EMB ve SDA besiyerlerine ekim yapılırken, Todd-Hewitt besiyerindeki örnekler 37°C'de aerob ortamda 18-24 saat süreyle inkübe edildikten sonra %5 koyun kanlı agara subkültürleri yapıldı. İnkübasyon sonunda üremeler, rutin mikrobiyolojik yöntemlerle değerlendirildi. Bu amaçla CAMP testi (standart suş *S.aureus* ATCC 25923), sodyum hippurat hidrolizi deneyi, %6.5 NaCl'de üreme, basitrasin ve trimetoprim- sülfometoksazol (TMP-SXT) direnci araştırılarak kökenler GBS olarak tanımlandı.

Bulgular: Çalışma kapsamına alınan 120 gebenin sadece 9'unda (%7.5) GBS izole edildi. Bu izole edilen GBS'lerin 7'si vaginadan, 1 tanesi dış üretral delikten, 1 tanesi de rektumdan alınan örneklerde rastlandı. Bütün suşlar tetrasikline dirençli iken, seftriakson, vankomisin, siprofloksasin, seftotaksim, oflaksasin, eritromisin, klindamisin, kloramfenikol, ampisilin ve penisiline karşı direnç saptanmamıştır.

Sonuç: GBS, gebelik sırasında saptanması ve uygulanacak tedavi ile özellikle bebek ölümlerin ve ağır komplikasyonların önlenmesi açısından önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Grup B streptokok, kolonizasyon, antimikrobiyal duyarlılık, gebelik.

Abstract

Objective: This study was planned to investigate the portage ratio of *Group B streptococcus* (GBS) in pregnant women which is related with fetal death, sepsis, meningitis, pneumonia, osteomyelitis in neonatal period and serious maternal infections such as sepsis, postpartum endometritis, amniotitis, necrotisan faciitis.

Material and Method: 120 women, at 12 weeks or later gestation who were admitted to outpatient clinics were enrolled into the study. Group B streptococcus cultures were taken with double eucvoined sticks; initially from the posterior wall of vagina, external urethral meatus and anorectal region and were put it in Todd-Hewitt bouillon agar and the second sampling were made from the vagina and put it in transport agar (Stuart). Samples from transport agar were cultured in blood, EMB and SDA agars and samples in Todd-Hewitt agar were incubated at aerob

conditions with 37 °C'de for 18-24 hours and then subcultured with 5% sheep bloody agar. Proliferations after incubation period were assessed with microbiological methods. For this purpose strains were defined as GBS after investigating for CAMP test (standart strain *S.aureus* ATCC 25923), sodium hippurat hidrolisis method, proliferating in 6.5% NaCl, bacitracin and trimetoprim sulfometoksazol (TMP-SXT) resistance.

Results: GBS was isolated in only 9 of 120 pregnant women (7.5%) and 7 of these samples were taken from vagina, one from external urethral meatus and one from rectum. All strains were found as resistant to tetracycline and susceptible to ceftriaxone, vancomycin, ciprofloxacin, cephotaxim, ofloxacin, erythromycin, clindamicine, chloramphenicol, ampicilline and penicillin.

Conclusion: Detection and treatment of GBS during pregnancy could be associated with prevention of neonatal deaths and serious complications.

Keywords: Group B streptococcus; colonisation; antimicrobial susceptibility; pregnancy.

Giriş

Streptococcus agalactiae (Grup B Streptokok, GBS)'ler fakültatif anaerob olup, dış koşullara duyarlı, katalaz-negatif, Gram-pozitif beta-hemolitik streptokoklardır (1). GBS'lerin tanımlanmasında kültür yöntemi "altın standart" olma özelliğini korumaktadır. Koyun kanlı agarda 3-4 mm çapında, gri beyaz renkte, yuvarlak ve mukoid yapıda koloniler oluşturan GBS'ler genellikle kolonilerin etrafında dar zonlu beta-hemoliz yaparlar. GBS'ler farklı besiyerlerinde üretilir. Gastrointestinal ve genital yoldaki GBS'lerin doğru olarak tanımlanmasını artırabilmek için selektif besiyerleri kullanılır. Bu amaçla, içinde antimikrobiyal ajan olarak nalidiksik asid, gentamisin, oksolinik asid veya kolistin içeren besiyerleri tercih edilir (1,2). GBS'lerin %98-100'ü CAMP (Christie, Atkins, Munch-Petersen) faktörü üretir. CAMP faktörü 23 500 molekül ağırlığında olan termostabil bir proteindir ve beta-lizinle duyarlılaştırılmış koyun eritrositlerini yıkıma uğratabilir. Bu nedenle GBS'nin klasik tanısında pozitif CAMP reaksiyonu önemli yer tutmaktadır (2,3).

İlk kez ineklerde mastit etkeni olarak dikkati çekmiş olan GBS'ler insanda farinks, vagina ve gastrointestinal sistem florasından izole edilmektedir. GBS'lar gebelerde vaginada kolonize olup maternal ve neonatal enfeksiyonlara yol açabilirler (4,5).

GBS'lar yenidoğan ve erişkinlerde değişik enfeksiyon tablolarına yol açarlar. Yenidoğan enfeksiyonları, erken başlangıçlı (sepsis, menenjit, pnömoni) ve geç başlangıçlı (menenjit, osteomyelit, artrit vb.) olarak ortaya çıkarken, erişkin GBS enfeksiyonları ise gebelerde daha çok obstetrik ve jinekolojik girişimlerle birlikte olup sepsis, postpartum endometrit, amniyonit, nekrotizan fasiit gibi tablolara neden olmaktadır (6,7). GBS'ların neden olduğu yeni-

doğan enfeksiyonları, çoğunlukla doğum sırasında vertikal bulaş ile ortaya çıkar. Daha seyrek olarak da, hastaneden veya toplumdaki kazanılan mikroorganizmalarla da olabilmektedir. Özellikle doğum sırasında GBS ile yoğun temas, yenidoğanın solunum yollarında kolonizasyon, pnömoni, sepsis ve menenjit ile sonuçlanan hastalık sürecini başlatmaktadır. GBS, gebelerin genitoüriner sistemlerinde %10-40 oranında bulunabilmektedir. Bu gebelerden doğan bebeklerin yaklaşık yarısında kolonizasyon oluşmakta, kolonize yenidoğanların da % 1-2' sinde ciddi enfeksiyonlar saptanmaktadır. Yenidoğanın erken başlangıçlı GBS enfeksiyonları en fazla yaşamın ilk haftasında ve özellikle de % 90' ı ilk günlerde ortaya çıkmakta ve sıklıkla fulminan seyretmektedir (8).

Bu prospektif çalışma, hem annede hem bebekte ciddi enfeksiyonlara neden olabilen GBS'ların taşıyıcılık prevalansını belirleyerek yapılacak diğer epidemiyolojik çalışmalara katkıda bulunabilmesi amacıyla, bu bakterilerin kolonizasyonu ve neden oldukları enfeksiyonları önceden tespit edilebilmesi için planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Mart-Aralık 2011 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran 12 hafta ve üzerinde gebeliği olan 120 gebe incelendi. Çalışma kapsamına alınan gebelerin yaş, doğum sayısı, öğrenim durumu, sosyoekonomik durumu kaydedildi. Olgulardan vagina arka duvarından, dış üretral delikten ve anorektal bölgeden örnekler alınarak 15 µg/ml nalidiksik asit ve 8 µg/ml gentamisin içeren 3 µl Todd-Hewitt buyyonlu sıvı besiyerine, ayrıca diğer bir eküvyonla vaginal örnekler alınarak transport besiyerine (Stuart) kondu. Transport besiyerine alınan vagina örneklerinden kanlı, EMB ve SDA besiyerle-

rine ekim yapılırken, Todd-Hewitt besiyerindeki örnekler 37 °C'de aerob ortamda 18-24 saat süreyle inkübe edildikten sonra %5 koyun kanlı agar subkültürleri yapıldı. İnkübasyon sonunda üremeler, rutin mikrobiyolojik yöntemlerle değerlendirildi. Beta hemolizli ve koloni morfolojisi streptokoklarla uyumlu olan kolonilere katalaz testi yapıldı ve katalaz (-) olanlardan preparat hazırlanarak gram boyama yapıldı. Işık mikroskopu ile yapılan incelemede zincir yapmış koklar, streptokok olarak değerlendirildi. Bu koloniler GBS yönünden incelendi. Bu amaçla CAMP testi (standart suş *S.aureus* ATCC 25923), sodyum hippurat hidrolizi deneyi, %6.5 NaCl'de üreme, basitrasin ve trimetoprim-sülfometoksazol (TMP-SXT) direnci araştırılarak kökenler GBS olarak tanımlandı. CAMP testi için %5 koyun kanlı agar plak boyunca uzanan düz çizgi şeklinde β hemolizli *S.aureus* kökeni ekildi. Bu ekim çizgisine dik olarak ve değmeyecek şekilde test edilen bakterinin ekimi yapıldı. Plaklar 37°C de bir gece inkübasyona bırakıldıktan sonra değerlendirildi ve *S.aureus* kökeninin ekim çizgisine doğru ok şeklindeki hemoliz artışı pozitif sonuç olarak yorumlandı. Basitrasin ve SXT dirençli ve CAMP pozitif kökenler GBS olarak kabul edildi. Bu şekilde GBS olarak değerlendirilen streptokok kökenlerine ayrıca lateks aglutinasyon (Dryspot Streptococcal Grouping Kit, Oxoid) testi yapılarak GBS olduğu doğrulandı. Son olarak disk difüzyon yöntemine göre GBS'ların kanlı Mueller Hinton agarda antibiyotik duyarlılık testleri yapıldı. Sonuçlar National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) değerlendirme cetveli ile kıyaslanarak belirlendi. Duyarlılık testi Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile CLSI önerileri doğrultusunda yapılmıştır. Bakteriler 0.5 Mc Farland standart tütünün bulanıklığındaki logaritmik faz kültürlerinin 10 kat sulandırılmasından sonra 10 ml. alınarak % 5 koyun kanlı Mueller-Hinton agar besiyerine yayılmış ve üzerine antibiyotik diskleri yerleştirilmiştir. Çalışma kapsamına alınan gebeler, GBS taşıyıcılıklarına göre yaş grupları ve gebelik sayıları ile ilişkilendirildi ve GBS dışı üreyen mikroorganizmalar değerlendirildi. Gram-negatif mikroorganizmalara İMVİC yapı-

larak identifikasyonları yapıldı. *Candidalar* germ tüp yöntemiyle albikans ve non-albikans olarak alt gruplarına ayrıldı.

Bulgular ve Sonuç

Çalışma kapsamına alınan 120 gebenin sadece 9'unda (%7.5) GBS izole edildi. Bu izole edilen GBS'lerin 7'si vaginadan, 1 tanesi dış üretral delikten, 1 tanesi de rektumdan alınan örnekte rastlandı. Bu izole edilen GBS'lerin sadece 3 tanesi Todd – Hewitt buyyonlu sıvı besiyerinde, diğerleri ise normal kanlı besiyerinde üretildi. Bu izole edilen GBS'lara karşı antibiyotik duyarlılık testleri yapıldı. Kullanılan antibiyotiklere karşı GBS'ların antibiyogram duyarlılıkları şöyledir; bütün suşlar tetrasikline dirençli iken, seftriakson, vankomisin, siprofloksasin, sefotaksim, oflaksasin, eritromisin, klindamisin, kloramfenikol, ampisilin ve penisiline karşı direnç saptanmamıştır.

Çalışma kapsamına alınan gebelerin vagen örneklerinin 31'inde (%26) *E.coli*, 8'inde (% 7) *Klebsiella spp*, 1'inde (%0.8) *proteusa*, 1'inde de (%0.8) *pseudomonasa* rastlanmıştır. Toplam 42 (%35) gebenin vaginasında *candida* tespit edilmiş, bulunan *candidalara* germ tüp yapılarak sadece 33 (%79) *Candida albicans* olduğu diğer 9 (%21) tanesinin *non-Candida albicans* olduğu tespit edilmiştir.

Çalışma kapsamına alınan gebeler yaş, doğum sayısı ve sosyokültürel durumlarına göre değerlendirildi. B Grubu streptokok taşıyıcısı olan ve olmayan gebeler sosyoekonomik durumlarına göre düşük, orta ve yüksek olarak üç gruba ayrıldı. B Grubu *streptokok* (GBS) pozitif ve negatif gebelerin sosyo-ekonomik duruma göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir. Bakteri taşıyıcılık oranının en fazla olduğu grup sosyoekonomik durumu orta düzeyde olan gebelerdir. Bu gruplar arasındaki taşıyıcılık oranı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Yaş gruplarına göre GBS taşıyıcılık oranını değerlendirmek üzere gebeler dört gruba ayrıldı. Birinci grup 15-20 yaş, ikinci grup 21-30 yaş, üçüncü grup 31-40 yaş ve dördüncü grup 40 yaşın üstündeki gebelerden oluşturuldu. B Grubu streptokok pozitif ve negatif gebelerin yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 2'de verildi.

Tablo 1: B Grubu streptokok (GBS) pozitif ve negatif gebelerin sosyo-ekonomik duruma göre dağılımı.

Sosyo-ekonomik durum	GBS (+)	GBS (-)	Toplam
	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)
Yüksek	2 (22)	15 (14)	17 (15)
Orta	4 (45)	57 (51)	61 (50)
Düşük	3 (33)	39 (35)	42 (35)
Toplam	9	111	120

Ki -kare = 0.532, p = 0,767

Tablo 2: B Grubu streptokok (GBS) pozitif ve negatif gebelerin yaş gruplarına göre dağılımı.

Yaş Aralığı	GBS (+)	GBS (-)	Toplam
	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)
15-20	1 (11)	14 (13)	15 (13)
21-30	7 (78)	53 (48)	60 (50)
31-40	1 (11)	42 (38)	43 (36)
40 ve üstü	-	2 (1)	2 (1)
Toplam	9	111	120

Ki -kare = 3.338, p = 0,650

Yaş gruplarında GBS taşıyıcılığı ki-kare testi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. En yüksek GBS taşıyıcılığı 21-30 yaş içeren gebe grubunda bulundu.

Kadınlar gebelik sayısına göre bir, iki, üç, dört, beş ve üstü doğum yapanlar olarak gruplandı. Tablo 3'de doğum sayısına göre GBS pozitif ve negatif gebe sayıları verilmiştir.

Tablo 3: Gebelik sayısı ve B Grubu streptokok (GBS) pozitifliği

Gebelik sayısı	GBS (+)	GBS (-)	Toplam
	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)
1	1 (11)	7 (6)	8 (7)
2	3 (34)	18 (16)	21 (18)
3	1 (11)	20 (18)	21 (18)
4	2 (22)	16 (14)	18 (14)
5 ve üstü	2 (22)	50 (46)	52 (43)
Toplam	9 (7,5)	111	120

Ki -kare = 3.248, p = 0,483

Bakteri pozitifliği gebelik sayısına göre değerlendirildiğinde gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tartışma

GBS enfeksiyonları önlenemez ve tedavi edilebilir olmasına karşın gebeler ve özellikle yenidoğanlar için önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. GBS kırk yılı aşkın süredir giderek önem kazanan enfeksiyon etkenleri arasında sayılmaktadır. Bu bakteriler yenidoğan, süt çocukları, loğusalar ve altta yatan hastalığı olan yetişkinlerde hastalık oluşturan önemli patojenlerdir. Tüm dünyada ırk ve sosyoekonomik durum ne olursa olsun perinatal enfeksiyonların başta gelen etkenleri arasındadır (4). GBS'ler gastrointestinal sistem, genital kanal, perine ve anorektal bölge derisi ile üst solunum yolunda normal flora elemanı olarak bulunur. Üst solunum yolunda daha az bulunurken, 15-45 yaş arasındaki kadınların genital sisteminde yaygın olarak bulunur. Bulunma sıklığı düzensizdir ve menstrüasyon öncesi dönemde ve gebelerde daha yük-

sektir (9). Kolonizasyon oranının %60'ın üzerine çıktığı durumlarda taşıyıcılık söz konusudur. Asemptomatik kolonizasyon prevalansı; örneğin alındığı bölge, çalışılan popülasyon ve kullanılan bakteriyolojik yöntemlere göre değişmektedir (2,10).

Doğumdan 1-5 hafta önce kültür örneklemelerinin yapılması kolonizasyonu en iyi şekilde göstermektedir. Perinatal GBS kolonizasyonu taramalarında vajinal ve rektal kültür örneklerinin birlikte alınması yalnız bir bölgeden örnek alınmasına göre kolonizasyonu saptamada başarıyı %25 arttırmaktadır (11). Bizim çalışmamızda da örnekler vagen arka duvarı, ürogenital sinüs ve rektum olmak üzere üç farklı bölgeden alınarak değerlendirilmiştir.

GBS gebe kadında koriyoamnionit, idrar yolu enfeksiyonu, bakteriyemi gibi değişik klinik formlarda enfeksiyonlara yol açarken; çoğunlukla doğum kanalından geçiş sı-



rasında yenidoğana bulaşmakta ve yenidoğanda menenjit, sepsis gibi yüksek oranda mortalite ve morbidite ile giden ciddi infeksiyonlara yol açabilmektedir (11). Bu sebepten dolayı GBS saptanan hastalara kemoprofilaksi başlanması amacıyla ilgili kliniklere sonuç rapor edilerek yenidoğana bulaşma ve ileride menenjit oluşma riski azaltılmıştır.

Gebelerde GBS prevalansı üzerine yapılan çeşitli araştırmalarda iklim, coğrafi bölge, sosyo-kültürel toplum yapısı gibi faktörler nedeniyle farklı sonuçlar elde edilmiştir (12). Kolonizasyon yaygınlığının çok eşli kadınlar ve siyah ırkta artış gösterdiği, sosyo-ekonomik farklılığın ise kolonizasyonla zayıf ilişkili olduğu bildirilmiştir (13). Bizim çalışmada da bakteri taşıyıcılık oranının en fazla olduğu grup sosyoekonomik durumu orta düzeyde olan gebelerdi ve diğer gruplar arasındaki taşıyıcılık oranı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

GBS izole edilen gebelerin yaşları göz önüne alındığında, farklı sonuçlar elde edilmiştir. Regan ve ark. (13) artan yaşla GBS kolonizasyonunun da belirgin bir biçimde arttığını gösterirken, Antony ve ark. (14) 20 yaşından, Arısoy ve ark. (15) ise 24 yaşından sonra kolonizasyonun anlamlı olarak azaldığını göstermişlerdir. Çalışmamızda ise en sık 21-30 yaş grubunda (%78) GBS pozitifliği saptanmıştır.

Reagen ve ark. (13) doğum sayısı arttıkça GBS kolonizasyonunun arttığını bildirmişlerdir. Bunun yanında, GBS kolonizasyonunun üçüncü gebelikten sonra azaldığını bildiren çalışmalar da vardır (15,16). Gül ve ark. (17) ise GBS kolonizasyonu ile gebelik sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamıştır. Bizim yaptığımız çalışmada da kadınlar gebelik sayısına göre bir, iki, üç, dört, beş ve üstü doğum yapanlar olarak gruplandı. Bakteri pozitifliği gebelik sayısına göre değerlendirildiğinde gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p = 0,483).

Yapılan yurt dışı kaynaklı çalışmalarda gebelerde GBS vaginal kolonizasyon oranları %4-18 arasında değişmektedir (13,14,18). Dillon ve ark. (19) altı yıllık bir dönemde maternal taşıyıcılığı %20 olarak saptarken Suara ve ark. (4) Gambia'lı gebelerde %22'lik bir oranı saptamışlardır. Yurt dışındaki bu yüksek izolasyon oranları Amerika ve Avrupa'da daha yaygın olan çok eşli cinsel yaşama ve çalışma kapsamına alınan siyah ırktan olguların sayısının fazla olmasına bağlı olabilir (20). Bizim yaptığımız çalışmada; bu bölgenin taşıyıcılık oranının düşük olması çalışmaya alınan hasta grubunun tek eşli olmasına bağlanabilir.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda GBS oranları değişkenlik göstermektedir. Gökalp ve arkadaşlarının yayınladıkları 100 hamile kadında yaptıkları çalışmada annelerde %7 oranında rekto-vajinal *grup B streptokok* kolonizasyonu

saptamışlardır (21). Balatlı ve arkadaşları 37. Haftasındaki 222 kadının üretral, rektal ve vaginal sürüntü örneklerinde GBS aramışlar ve %2.3 kolonizasyon oranı bildirmişlerdir (22). Karakuş ve arkadaşlarının yaptığı gebelerde *grup B streptokok* kolonizasyonu ve antimikrobiyal direnç paterni adlı çalışmada 24 hafta ve üzerindeki 112 gebenin %8'inde GBS üretilmiş; vaginal kolonizasyon oranı ise %2.6 olarak bulunmuştur (5). Topkaya ve arkadaşlarının yaptığı gebelerde B Grubu streptokok taşıyıcılığı adlı çalışma kapsamında 500 gebe çalışmaya alınmış, gebelerde GBS taşıyıcılık oranı %9.2 olarak bulunmuştur (23). Topkaya ve ark. yaptığı başka bir çalışmada da 1026 gebeden vajinal ve rektal sürüntü örnekleri alınarak, B grubu streptokok saptanma oranı ve serotip dağılımı araştırılmıştır. Gebelerden alınan 100 örnekte % 9.74 oranında GBS saptanmıştır (24). Bizim yaptığımız çalışmada GBS kolonizasyon oranı %7.5 olarak bulunmuştur. Bu da yapılan diğer çalışmalarla uyumlu olduğu görülmüştür.

Bakterilerin başlıca kaynağı annenin anorektal veya ürogenital taşıyıcılığıdır. Taşıyıcı annelerden doğan bebeklerin % 29-70'i GBS'u vertikal yolla almaktadır. Vertikal geçişi, dolayısıyla infeksiyonları önlemek üzere immüno profilaksi ve kemoprofilaksi protokolleri oluşturulmuştur (21,22). GBS bağlı infeksiyonlarda morbidite ve mortalitenin önlenmesi için korunma stratejileri geliştirilmesi zorunludur. Bunlardan birisi yenidoğan ve anne infeksiyonlarını önlemede antimikrobiyal profilaksidir (25). Profilakside amaç; gebeye verilen antimikrobiyal ajanlarla kolonizasyonun azaltılması veya ortadan kaldırılarak vertikal geçişin engellenmesi ve riskli yenidoğanlarda infeksiyon gelişiminin önlenmesidir (2,26). Yapılan çalışmalarda intrapartum kemoprofilaksinin erken başlangıçlı neonatal GBS enfeksiyonu insidansını azalttığı gösterilmiştir (27).

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), 1996 yılında, Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Akademisi ve Amerikan Pediatri Akademisi'nin onayı ile erken neonatal GBS enfeksiyonundan korunma ilkelerini yayımlamıştır. Buna göre 35-37. haftada tüm gebelere anogenital kültür yapılması ve kolonize olan gebelere intrapartum antibiyotik profilaksisi uygulanması veya GBS kültür sonucu bilinmiyor veya alınmamış ise ve risk faktörü varsa intrapartum kemoprofilaksi yapılması önerilmektedir (25). Centers for Disease Control (CDC), profilakside penisilin G veya ampisilini önermektedir (28). Beta-laktam antibiyotiklere alerjisi olan hastalara önerilen alternatifler ise klindamisin ve eritromisindir (5). Bizde GBS pozitif saptadığımız hastalarda profilaktik amaçlı CDC'nin önerilerine uygun antibiyotik kullanılmasını önerdik.

Bu çalışmada; istatistiksel olarak yaş, sosyo-ekonomik durum, doğum sayısı ve eğitim gibi faktörlerin taşıyıcılık

oranına etkisinin olmadığı görüldü. Bu bölgede saptanan GBS taşıyıcılık oranları Türkiye'de yapılan diğer çalışmalarla benzer oranlarda olduğunu göstermektedir. B Grubu streptokok epidemiyolojisini, patojenitesini ve klinik ilişkisini değerlendirebilmek için ülke çapında yapılacak daha geniş çalışmalara gereksinim vardır. Sonuçta oluşturduğu ciddi enfeksiyonlar nedeniyle GBS'lara yönelik vajinal kültür taramalarının gebelerde düzenli olarak yapılmasının, risk faktörlerinin iyi değerlendirilmesinin önleyici olarak düşünülen kemoprofilaksi uygulamalarının yapılmasının uygun olacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakterioloji ve Bakteri Enfeksiyonları. 10. baskı. İzmir: Barış Yayınları, 2000: 293-5.
2. Edwards MS, Baker CJ. Streptococcus agalactiae (group B streptococcus). In: Mandell GL, Douglas RC, Bennett JE, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 2156-64.
3. Ardiç N, Sezer O. B Grubu Streptokoklar (Streptococcus agalactiae), Klimik Dergisi 2003;16(3):101-5.
4. Suara RO, Adegbola RA, Baker CJ, Secka O, Mulholland EK, Greenwood BM. Carriage of group B streptococci in pregnant Gambian mothers and their infants. J Infect Dis 1994; 170: 1316-9.
5. Karakuş M, Karaca Derici Y, Günçiner S. Gebelerde grup B streptokok kolonizasyonu ve antimikrobiyal direnç paterni. Ege Tıp Dergisi 46(3) : 151 -154, 2007.
6. Topley and Wilson's Principles of Bacteriology Virology and Immunity. Streptococcal Diseases Willams &Wilkins Baltimore. 59:244(1984).
7. Edwards SM, Baker CJ : Streptococcus agalactiae(Group B Streptococcus) Mandell, Douglas and Bennet's(ed) Principles and Practice of Infectious Diseases.Group B Streptococcus. Churchill Livingstone Philadelphia 190:21562 (2000).
8. Topkaya A, Küçükercan M, Oğuzoğlu N, Ünal N, Narin K. Vajinal ve rektal kolonizasyonu olan gebelerden izole edilen B Grubu Streptokokların antibiyotiklere duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg (2003) 33:242-5.
9. İlhan F, Ay S, Akbulut H, Yücel AY, Erkmen D, Yılmaz M. Vajinal akıntı örneklerinde saptanan mikroorganizmalar. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg 1997; 31:203-6.
10. Main EK, Slagle T. Prevention of early-onset invasive neonatal group B streptococcal disease in a private hospital setting: the superiority of culture-based protocols. Am J Obstet Gynecol 2000; 182: 1344-7.
11. Ronald S, Gibbs, MD, Stephanie Schrag, PhD, and Anne Schuchat, MD: Perinatal Infections Due to Group B Streptococci, The American College of Obstetricians and Gynecologists, Published by Lippincott Williams-Wilkins, 2004.
12. Whitney CG, Daly S, Limpongsanurak S ve ark. The international infections in pregnancy study: group B streptococcal colonization in pregnant women. J Matern Fetal Neonatal Med 2004; 15: 267-74.
13. Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP. The epidemiology of group

B streptococcal colonization in pregnancy. Obstet Gynecol 1991; 77: 604-10.

14. Antony BF, Okada DM, Hobel CJ. Epidemiology of group B streptococcus: longitudinal observations during pregnancy. J Infect Dis 1978; 137: 524-30.

15. Arısoy AS, Altınışık B, Tünger Ö, Kurutepe S, İspahi C. Maternal carriage and antimicrobial resistance profile of group B streptococcus. Infection 2003; 31: 244-6.

16. Çelebi S, Tuncel E, Babacan M. Yöremiz gebe kadınlar ve yenidoğanlarda B grubu streptokok prevalansı. Mikrobiol Bül 1992; 26: 149-54.

17. Gül HC, Dede M, Avcı İY, Eyigün CP, Pahşa A. Üçüncü trimester hamilelerde vaginal grup B streptokok kolonizasyonu. Klimik Derg 2005; 18: 27-29.

18. Dillon HC Jr, Gray E, Pass MA, Gray BM. Anorectal and vaginal carriage of group B streptococci during pregnancy. J Infect Dis 1982; 145: 794-9.

19. Dillon HC, Khare S, Gray BM. Group B streptococcal carriage and disease: A 6-year prospective study. J Pediatr 1987; 110: 31-6.

20. Meyn LA, Moore DM, Hillier SL, Krohn MA. Association of sexual activity with colonization and vaginal acquisition of group B streptococcus in nonpregnant women. Am J Epidemiol 2002; 155: 949-57.

21. Gökalp A, Oğuz A, Bakıcı Z, Gültekin A, Toksoy H, Gürel M, Kanara G. Neonatal grup B streptokok kolonizasyonunun annelerdeki ve anorektal sistem taşıyıcılığı ile ilişkisi. Mikrobiol Bül. 1986; 20: 248-55.

22. Balatlı T, Akşit F, Kiraz N. Gebelerde son trimesterde Grup B streptokok kolonizasyonu. Türk Mikrobiyoloji Cem Derg 1989; 19: 309-14.

23. Eren Topkaya A, Küçükercan M, Oğuzoğlu N, Ünal N, Karateke A, Bebelerde Grup B Streptokok Taşıyıcılığı, İnfeksiyon Dergisi 2002; 16(4): 423-6.

24. Eren Topkaya A, Çıragil P, Sezer O, Karateke A, Küçükercan M, The Serotype Distribution of Group B Streptococci Isolated from Pregnant Women, Turk Mikrobiyol Cem Derg (2005) 35:81-4.

25. Gil EG, Rodriguez MC, Bartoleme R, Berjano B, Cabero L, Andreu A. Evaluation of the Granada Agar Plate for detection of vaginal and rectal group B streptococci in pregnant women. J Clin Microbiol 1999; 37: 2648-51.

26. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases and Committe on Fetus and Newborn. Revised guidelines for prevention of early-onset group B streptococcal infection. Pediatrics 1997; 99:489-96.

27. Lim DV, Morales WJ, Walsh AF, Kazanis D. Reduction of morbidity rates for neonatal group B streptococcal disease through early diagnosis and chemoprophylaxis. J Clin Microbiol 1986; 23: 489-92.

28. Centers for Disease Control and Prevention: Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. MMWR 1996; 45 (RR-7): 1-24.

Sorumlu Yazar: Dr. Bilge GÜLTEPE
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji AD, 65100 Van-TÜRKİYE
Tel: 0 432 216 47 11- 6002
E-mail: bilgesumbul@hotmail.com

Pandemik İnfluenza A (H1N1) Hastalarının Klinik Özellikleri

Clinical Characteristics Of The Patients With Pandemic Influenza A (H1N1)

Ömer EVİRGEN¹, Vicdan KÖKSALDI MOTOR¹, Cenk BABAYİĞİT², Şule ŞAHİN¹, Yusuf ÖNLEN¹, Adnan Burak AKÇAY³

¹Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Hatay- TÜRKİYE

²Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Hatay- TÜRKİYE

³Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Hatay- TÜRKİYE

Özet

Amaç: Mart 2009'da Meksika ve ABD'de ilk kez görülen bir influenza tipi olan A (H1N1) hızla tüm dünyaya yayılmış ve Ekim-Aralık aylarında tüm Türkiye'de etkili olmuştur. Bu çalışmada, hastanemizde influenza A (H1N1) tanısı ile yatarak tedavi edilen hastalarımızın klinik özelliklerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Kasım-Aralık 2009 tarihlerinde Enfeksiyon Hastalıkları, Göğüs Hastalıkları ve Kardiyoloji servislerinde influenza benzeri semptomlarla yatarak tedavi gören 41 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. H1N1 testi Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkez Laboratuvarında yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 41 hastanın 19'unda (%46.3) H1N1 testi pozitif iken 22'sinde (%53.7) negatif idi. Bu hastaların 19'u (%46.3) erkek, 22'si (%53.7) kadındı ve yaşları 16-75 (ortalama 32,1 (±14.7) idi. Kadın hastaların 8'i (%36.4) hamile, 14'ü (%63.6) hamile değildi. Hastalarımız genel olarak tedaviye iyi cevap verdiler. H1N1 testi pozitif iki hamile hastamızın kliniği çok ağır seyretti. Yoğun bakımda takip edilen hastalardan birisi tedaviye cevap vermedi ve Akut Solunum Yetmezliği Sendromu nedeniyle kaybedildi.

Sonuç: Pandemik influenza A (H1N1) alt solunum yollarını mevsimsel influenzaya göre daha sık tutmaktadır. Hastalık genel olarak kısa süreli bir klinik gidişe ve hamileler dışında iyi bir prognoza sahip olmasına rağmen, hamilelerde ölümcül olabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: İnfluenza A (H1N1) virüs; pnömoni; akut solunum yetmezliği sendromu; hamilelik.

Abstract

Introduction: Influenza A (H1N1) was observed in Mexico and the United States for the first time in March 2009. It has spread to the whole world, quickly. It has been seen also in all over Turkey between October and December 2009. In this study, we aimed to evaluate the clinical characteristics of hospitalized patients with diagnosis of influenza A (H1N1).

Material and Method: Retrospectively, 41 patients with influenza-like symptoms reviewed in Infectious Diseases, Chest Diseases, and Cardiology Services between November and December 2009. H1N1 test was performed in the Refik Saydam Hıfzıssıhha Central Laboratory.

Results: Nineteen of 41 patients (46.3%) tested as positive for H1N1, while 22 (53.7%) were negative. Nineteen of

these patients (46.3%) were male and 22 (53.7%) were female, and age distribution was 16-75 (mean 32.1 (± 14.7)). Eight female patients (36.4%) were pregnant and 14 (63.6%) were not. Patients generally responded well to treatment. The prognosis was poor in two pregnant patients with H1N1 positivity. One of the patients did not respond to treatment in intensive care unit and died because of adult respiratory distress syndrome.

Conclusion: Pandemic influenza A (H1N1) affects the lower respiratory tract more often than the seasonal influenza. Generally, this disease has a short-term clinical course with a good prognosis except for the pregnant women, in whom it may be fatal.

Keywords: Influenza A (H1N1) virus; pneumonia; acute respiratory distress syndrome; pregnancy.

Giriş

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından 15 ve 17 Nisan 2009'da ilk kez 9 ve 10 yaşlarında iki pandemik influenza A (H1N1) vakası doğrulandı. Bu yeni virüsün domuz, kuş ve insan influenza virüslerinin karışımı ile meydana geldiği ve insandan insana bulaşma özelliği kazandığı bildirildi. Kısa bir süre içinde önce Meksika ve Amerika'ya ve sonrasında da tüm dünyaya hızla yayıldı ve pandemi seviyesinin 6'ya çıkartılması ile sonuçlandı. Evre 6 pandemi seviyesi insandan insana bulaşmanın artışı ve toplumda süreklilik arz etmesi durumu olarak tanımlanmaktadır. Ülkemizde ise ilk olgu 15 Mayıs 2009'da görülürken Ekim-Aralık aylarında tüm Türkiye'de etkili oldu (1-3).

İnfluenza A (H1N1) semptomları mevsimsel influenzaya benzer şekilde titreme ile yükselen ateş, halsizlik, baş ağrısı, myalji, öksürük, boğaz ağrısı ve iştahsızlıktır. Mevsimsel influenzada diyare ve kusma nadir olarak bildirilirken, 2009 İnfluenza A (H1N1) vakalarında diyare ve kusma'nın daha sık gözlemlendiği ve çocuklarla yetişkinler arasında anlamlı bir farkın olmadığı bildirildi (4).

Mevsimsel influenzanın pik yaptığı dönemlerde hastaneye yatırılan hastaların çoğunluğunun iki yaş altı veya 65 yaş üzeri ve/veya ek bir hastalığı olan kişilerden oluştuğu bildirilmektedir. Özellikle hastaneye yatırılan hastalarda görülen ek hastalıklar diyabet, nörolojik, kardiyak ve solunum sistemi hastalıklarıdır. Bu hastalarda sıklıkla pnömoni, bakteriyel enfeksiyon ve altta yatan hastalığın alevlenmesi gibi komplikasyonlar görülebilmektedir (5, 6).

Bu çalışmada pandemi dönemi içinde hastanemize yatırılarak takip ve tedavisi yapılan influenza A (H1N1) şüpheli hastaların klinik özelliklerinin değerlendirilmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Kasım-Aralık 2009 tarihlerinde Enfeksiyon Hastalıkları, Göğüs Hastalıkları ve Kardiyoloji servislerinde influenza A (H1N1) ön tanısı ile 41 hasta takip edildi ve tanısı doğrulanan 19 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

rildi. Grip şüpheli hastalardan burun veya nasofarenks örnekleri alındı. Tüm klinik örnekler viral taşıma ortamına aktarıldı (Virocult; Medical Wire & Equipment, Wiltshire, UK) ve İnfluenza A (H1N1) testi Sağlık Bakanlığı Ankara Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Referans Laboratuvarında yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya alınan 41 influenza hastasının 19'unda (%46.3) H1N1 testi pozitif iken 22'sinde (%53.7) negatif idi veya test yapılmadı. Bu hastaların 19'u (%46.3) erkek, 22'si (%53.7) kadındı. Yaş ortalaması 32,1 ± 14.7 (16-75) idi. Kadın hastaların 8'i (%36.4) hamile, 14'ü (%63.6) hamile değildi. İnfluenza A (H1N1) testi pozitif ve negatif hastaların klinik bulguları ve laboratuvar özellikleri Tablo 1 ve 2'de özetlenmiştir.

Hastalarımız tedaviye iyi cevap verdiler. Hastalarımızın yaklaşık olarak %50'sinde pnömoni ile uyumlu semptom ve bulgular mevcuttu. H1N1 testi pozitif iki hamile hastamızın kliniği çok ağır seyretti. Yoğun bakımda takip edilen hastalardan birisi tedaviye cevap vermedi ve Akut Solunum Yetmezliği Sendromu nedeniyle kaybedildi.

Tartışma

H1N1 insanların ilk kez karşılaştığı, immün sistem tarafından tanınmayan yeni bir influenza suşu olduğundan geniş kitlelere hızla yayılım göstermiştir. Hastalığın mortalitesinin az olduğu anlaşılmış olmasına rağmen, coğrafi yayılıma göre dünyanın birçok ülkesinde aynı zamanda görüldüğünden pandemi olarak tanımlanmıştır (7). Ülkemizde de Kasım-Aralık 2009 tarihlerinde etkili olmuş ve hastalığın nasıl seyredeceği bilinemediğinden, önceki pandemiler de gözönünde bulundurularak tüm ülkede uygun tedbirler alınmıştır. Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan vaka tanımlarına uygun olarak hastalar hastanelere yatırılmış ve takipleri yapılmıştır (8, 9). Biz burada kendi hastanemizde İnfluenza A (H1N1) ön tanısı ile yatırılarak takip ettiğimiz hastaların klinik özelliklerini sunduk.

Tablo 1: İnfluenza hastalarının demografik özellikleri, semptom ve bulgular.

	H1N1 Pozitif n=19 (%)	H1N1 Negatif* n=22 (%)
Yaş	30.4±12.2 (16-58) ^a	33.7±16.6 (16-75) ^a
16-20 yaş	4 (21.1)	4 (18.2)
21-30 yaş	8 (42.1)	10 (45.5)
31-40 yaş	3 (15.8)	1 (4.5)
41-50 yaş	3 (15.8)	3 (13.6)
51-65 yaş	1 (5.3)	3 (13.6)
Cinsiyet		
Erkek	10 (52.6)	9 (40.9)
Kadın	9 (47.4)	13 (59.1)
Hastane yatış süresi	5.8 ±3.1 (2-11) ^a	5 ±3.4 (2-17) ^a
Mortalite	1 (5.3)	-
Hamilelik	4 (21.1)	4 (18.1)
Komorbid hastalık	2 (10.5)	9 (40.9)
Kalp yetmezliği	1 (5.3)	1 (4.5)
Kanser	1 (5.3)	3 (13.6)
Diabet	-	3 (13.6)
Astım	-	3 (13.6)
Kronik böbrek yetmezliği	-	1 (4.5)
Hipertansiyon	-	3 (13.6)
Semptomlar		
Ateş	19 (100)	22 (100)
Öksürük	16 (84.2)	20 (90.9)
Boğaz ağrısı	8 (42.1)	9 (40.9)
Burun akıntısı	3 (15.8)	5 (22.7)
Yaygın vücut ağrısı	7 (36.8)	7 (31.8)
Baş ağrısı	3 (15.8)	6 (27.3)
Nefes darlığı	5 (26.3)	5 (22.7)
İshal	2 (10.5)	-
Bulgular		
Farenkste hiperemi	15 (78.9)	18 (81.8)
Pnömoni	10 (52.6)	11 (50)

^aOrtalama ± standart sapma (min-max)

Pandemi sırasında hastaneye yatırılan hastaların yaş özelliklerine bakıldığında, 272 hastanın irdelendiği bir çalışmada %38'inin 18-49 yaş arasında olduğu ve sadece %5'inin 65 yaş ve üzerinde olduğu gözlenmiştir (4). Yine uzakdoğuda yapılan bir çalışmada 15-30 yaş arası %48.6, 31-50 yaş grubunda %18.3 ve 65 yaş ve üzerinde %1.2 hasta olduğu bildirilmiştir (10). Bizim çalışmamızda da H1N1 pozitifliği doğrulanmış hasta grubunda hastaların çoğunluğu 16-30 yaş grubunda idi (16-20 yaş %21.1 ve 21-30 yaş %42.1). 51-65 yaş grubunda 1 hasta varken 65

yaş ve üzerinde hastamız yoktu. Burada önceki yayınlarda da gösterildiği gibi genç erişkinlerin hastalıktan daha çok etkilendiği söylenebilir.

Bilindiği gibi mevsimsel influenza en çok komorbiditesi olan yaşlı popülasyonu etkilemektedir. Ancak pandemik influenzada genç erişkin hastalar etkilenmiş ve komorbiditesi olan hastalar mevsimsel influenzaya göre daha az etkilenmiştir. To ve ark.'nın (11) yaptığı çalışmaya göre komorbid hastalık özellikle de hipertansiyon ve kronik nöro-

Tablo 2: İnfluenza hastalarının laboratuvar özellikleri

	H1N1 Pozitif n=19 (%)	H1N1 Negatif* n=22 (%)
Lökosit sayısı (x 10³/µL)	7.20±4.05 (2.4-16.5) ^a	8.86±5.53 (2.3-24.1) ^a
Lökopeni (Beyaz küre sayısı, <5.000 /mm ³)	6 (31.6)	6 (27.3)
Lökositoz (Beyaz küre sayısı, >11.000 /mm ³)	3 (15.8)	7 (31.8)
Nötrofil sayısı (x 10³/µL)	4.62±2.90 (1-12) ^a	6.98±5.18 (1.1-21.7) ^a
Nötrofilik hasta sayısı	4 (16.7)	9 (40.9)
Lenfosit sayısı (x 10³/µL)	1.40±0.72 (0.3-3) ^a	1.16±0.63 (0.4-2.4) ^a
Lenfopenik hasta sayısı	8 (44.4)	14 (63.6)
Trombosit sayısı (x 10³/µL)	188.68±93.58	155.09±55.50
Trombositopeni (<150.000 /µL)	(96-538) ^a	(56-250) ^a
Trombositoz (>350.000 /µL)	7 (36.8)	10 (45.5)
CRP (mg/dL)	4.65±5.93 (0.2-23) ^a	7.69±7.86 (0.2-24.4) ^a
ALT (Alanin aminotransferaz) yüksekliği	2 (10.5)	1 (4.5)
AST (Asparta aminotransferaz) yüksekliği	4 (21.1)	3 (13.6)
AST > 2x AST (Normalin üst sınırı)	1 (5.3)	-
BUN (mg/dL)	9.02±2.93 (4.6-13) ^a	11.47±8.02 (4.2-38) ^a
Kreatinin (mg/dL)	0.87±0.22 (0.6-1.5) ^a	0.95±0.50 (0.5-3) ^a

^aOrtalama ± standart sapma (min-max)

lojik hastalıklar mevsimsel influenza ile ilişkilidir. Pandemik influenzada komorbid hastalıklar daha az görülmektedir. Shiley ve ark.'na (12) göre ise komorbid hastalıklar her iki influenza tipinde de benzerdir ancak komorbid hastalıklar anlamlı olarak mevsimsel influenzada daha sık görülmektedir. Bizim çalışmamızda da komorbid hastalıklar pandemik influenza hastalarında literatüre uygun olarak daha az görülmüştür.

Her iki influenza tipi arasındaki en önemli fark pandemik influenzanın hamilelerde çok daha sık görülmesidir. New York şehri yoğun bakım ünitelerinde Mayıs-haziran 2009 arasında yapılan pasif surveyans göstermiştir ki; hamileler, hamile olmayanlara göre 7.2 kat daha fazla hastaneye yatırılmakta ve 4.3 kat daha fazla yoğun bakıma ihtiyaç duymaktadırlar (13). To ve ark. (11) ise obezite ve hamileliği pandemik influenza için risk faktörü olarak bildirmektedirler. Ayrıca bir çok çalışma daha hamilelikle pandemik influenza A (H1N1) arasındaki ilişkiyi vurgulamaktadır (14-17). Benzer şekilde bizim hastalarımızdan özellikle hamilelerde pandemik influenza sıklığı ve şiddeti daha fazlaydı. Ayrıca 2 hamile hastamızı yoğun bakımda takip ettik ve birisini akut solunum yetmezliği sendromu nedeniyle kaybettik. Mortalite görülen tek vakamız hamile olan hastamızdı. Ayrıca pandemik influenza şüphesiyle yatırdığımız hasta grubunda da hamileler vardı. Ancak hiçbirisinde yağan bakım ihtiyacı olmadı.

Pandemik influenza A (H1N1) enfeksiyonu akut solunum yetmezliği ve ölüme de sonuçlanabilen şiddetli pnömoneye neden olabilir. Bizim çalışmamızda hastaneye yatırılan hastaların %52.6'sında pnömone ile uyumlu bulgular mevcuttu. Jain ve ark. (4) 249 hastayı değerlendirdikleri çalışmada hastalarının %40'ında pnömone ile uyumlu bulgular olduğunu bildirmektedirler. Shiley ve ark.'nın (12) 49 hastayı değerlendirdikleri çalışmaya göre öksürük ve plöretik ağrı pandemik influenzada en sık görülen semptomdur ve bu da sıklıkla alt solunum yolu hastalığını göstermektedir. Hastaların %98'inde öksürük ve %45'inde plöretik ağrı olduğunu bildirmişlerdir. Pandemik influenzada alt solunum yolu enfeksiyonu bulgularının sık görülmesine rağmen genellikle orta şiddette enfeksiyona neden olduğunu ve tedaviye iyi cevap verdiğini söylemişlerdir. Bizim hasta grubumuzda da alt solunum yolu enfeksiyonu bulguları olan hasta oranımız yüksek olsa da hastalığın genel olarak şiddetli seyretmediği görülmüştür. Ayrıca kliniği ağır seyreden iki pnömone vakamız da hamile idiler.

Sonuç olarak pandemik influenza A (H1N1) enfeksiyonu alt solunum yollarını mevsimsel influenzaya göre daha sık



tutmaktadır. Özellikle hamilelerde ölümcül seyrebilmektedir. Hastalığın genel olarak kısa süreli klinik gidişe ve hamileler dışında iyi bir prognoza sahip olduğu söylenebilir.

Kaynaklar

1. Swine influenza A (H1N1) infection in two children--Southern California, March-April 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009; 58(15): 400-2.
2. Badur S. H1N1 Epidemiyolojisi ve Virüs. ANKEM Derg 2010; 24(Ek 2): 190-5.
3. Ertek M, Durmaz R, Guldemir D, Altas AB, Albayrak N, and Korukluoglu G. Epidemiological, demographic, and molecular characteristics of laboratory-confirmed pandemic influenza A (H1N1) virus infection in Turkey, May 15-November 30, 2009. Jpn J Infect Dis 2010; 63(4): 239-45.
4. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. N Engl J Med 2009; 361(20): 1935-44.
5. Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, Finelli L, Euler GL, Singleton JA, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. MMWR Recomm Rep 2010; 59(RR-8): 1-62.
6. Aktaş F. Orthomyxovirus ailesi (Influenza virüsleri). In: Topçu A.W., Söyletir G., and Doğanay M., (eds). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:1768-79.
7. McConnell J. Pandemic influenza: learning from the present. Public Health 2010; 124(1): 3-4.
8. Vaka Tanımları ve Vaka Yönetimi Akış Rehberi. 2009; Available from: http://www.grip.gov.tr/index.php?option=com_content&view=article&id=357:vaka-tanmlar-ve-vaka-yoenetimi-ak-rehberi-&catid=102:rehber-ve-prosueduerler&Itemid=514.
9. İnfluenza Çalıştayı Raporu. 2010; Available from: <http://www.ekmud.org/dosya/2010influenzacalistayiraporu.pdf>.
10. Cao B, Li XW, Mao Y, Wang J, Lu HZ, Chen YS, et al. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. N Engl J Med 2009; 361(26): 2507-17.
11. To KK, Wong SS, Li IW, Hung IF, Tse H, Woo PC, et al. Concurrent comparison of epidemiology, clinical presentation and outcome between adult patients suffering from the pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus and the seasonal influenza A virus infection. Postgrad Med J 2010; 86(1019): 515-21.
12. Shiley KT, Nadolski G, Mickus T, Fishman NO, and Lautenbach E. Differences in the epidemiological characteristics and clinical outcomes of pandemic (H1N1) 2009 influenza, compared with seasonal influenza. Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31(7): 676-82.
13. 2009 pandemic influenza A (H1N1) in pregnant women requiring intensive care - New York City, 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2010; 59(11): 321-6.

14. 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infections - Chicago, Illinois, April-July 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009; 58(33): 913-8.

15. Vaillant L, La Ruche G, Tarantola A, and Barboza P. Epidemiology of fatal cases associated with pandemic H1N1 influenza 2009. Euro Surveill 2009; 14(33).

16. Rello J, Rodriguez A, Ibanez P, Socias L, Cebrian J, Marques A, et al. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1)v in Spain. Crit Care 2009; 13(5): R148.

17. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. Lancet 2009; 374(9688): 451-8.

Sorumlu Yazar: Dr. Ömer EVİRGEN
Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D., 31120, Antakya, Hatay-TÜRKİYE
Gsm: 0 505 409 27 36
E-mail: omerevirgen@gmail.com

Horlamalı Hastaların Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Açısından Değerlendirilmesi

Evaluating of the Patients with Snoring for Obstructive Sleep Apnea Syndrome

Engin DURSUN¹, Tansu ULUKAVAK ÇİFTÇİ², Selma Fırat GÜVEN³, Hakan KORKMAZ⁴

¹ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. KBB Kliniği, Ankara - TÜRKİYE

² Gazi Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara - TÜRKİYE

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

⁴ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. K.B.B. Kliniği, Ankara - TÜRKİYE

Özet

Amaç: Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) basit horlamadan, ciddi kardiyak ve pulmoner komplikasyonlara kadar uzanan geniş semptom ve bulguları kapsayan bir hastalıktır. Horlama, OUAS'ın en erken ve en çok görülen semptomudur. K.B.B. polikliniklerine başvuran hastaların hiç de azımsanmayacak bir bölümünü de horlama şikayeti olanlar oluşturmaktadır. Bu çalışmada primer şikayeti horlama olan olgularda polisomnografi (PSG) ile OUAS varlığı araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Kasım 2000-Mayıs 2001 tarihleri arasında primer şikayeti horlama olan 50 olguda OUAS araştırılmıştır. Tüm olgulara PSG yapılmıştır.

Bulgular: Bu olguların horlama şikayetlerinin yanında %92 (46/50)'sinde tanıklı apne ve %78 (39/50)'inde gündüz aşırı uykuya eğilim tespit edilmiştir. PSG sonucunda; %58 (29/50)'inde obstrüktif uyku apne sendromu [%55.2 (16/29)'inde ağır derecede, %24.1 (7/29)'unda orta derecede, %20.7 (6/29)'sinde hafif derecede]; %4 (2/50)'ünde santral uyku apne sendromu belirlenmiştir.

Sonuç: Horlamanın yanında özellikle tanıklı apne ve gündüz aşırı uyuklama şikayeti olan olgularda; multidisipliner yaklaşım içerisinde OUAS'un araştırılması gerektiği inancındayız.

Anahtar Kelimeler: Obstrüktif uyku apne sendromu; horlama; polisomnografi.

Abstract

Aim: Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) may present with wide range of symptoms and signs including from snoring to pulmonary and cardiac manifestations. Snoring is the most frequent and earliest symptom of the OSAS. It has also a distinct place among the main complaints of patients referring to ENT clinics. The purpose of the study is to investigate the presence of OSAS with polysomnography (PSG) in patients with mainly complaining snoring.

Material and Method: OSAS were investigated in 50 patients with mainly complaining snoring between November 2000 and May 2001. PSG was done in all patients.

Results: Witnessed-apnea in 92% (46/50) and daytime sleepiness in %78 (39/50) of the patients were determined,

besides snoring. OSAS was diagnosed in 58% (29/50) [severe in 55.2%, (16/29), moderate in 24.1% (7/29) and mild in 20.7% (6/29)] of the patients. Four percent of the patients (2/50) had central problem.

Conclusion: We recommend that multidisciplinary investigation of OSAS is required in patients with complaining witnessed-apnea and daytime sleepiness, besides snoring.

Keywords: Obstructive sleep apnea syndrome, snoring, polysomnography.

Giriş

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) basit horlamadan, ciddi kardiyak ve pulmoner komplikasyonlara kadar uzanan geniş semptom ve bulguları kapsayan bir hastalıktır (1-3). Horlama, yumuşak damağın vibrasyonu sonucu oluşan sesin, orofaringeal pasajdan geçmesi ile oluşur ve OUAS'nun en erken ve en çok görülen semptomudur (4,5). K.B.B. polikliniklerine başvuran hastaların hiç de azımsanmayacak bir bölümünü de horlama şikayeti olanlar oluşturmaktadır. Ancak her horlaması olan olguda OUAS mutlaka olacaktır diye bir kural yoktur.

Uyku sağlıklı bir yaşam için mutlak gerekli bir olgudur. Yaşamımızın üçte birini uykuda geçirmemize rağmen uykunun solunum üzerine etkileri ancak son dekadlarda anlaşılabilmiştir (4). Oysa OUAS'nun tarihçesi insanlık tarihi kadar eskidir. Bu hastalığı en iyi tanımlayan ve bu konuda sembol olmuş kişi ise, 19. yüzyıl başlarında yaşamış olan İngiliz yazarı Charles Dickens'dır. Pickwick isimli bir klüpte olanları yazan Dickens, Joe isimli klüp hizmetkarında OUAS'ın tüm özelliklerini tarif etmiştir (6).

Uyku sırasındaki solunum bozuklukları ciddi boyutlara ulaşabilmekte ve bu hastalarda morbidite ve mortalitenin artmasına yol açmaktadırlar. Bu bozuklukların saptanması, gerek prognoz ve gerekse efektif bir tedavinin uygulanabilmesi açısından oldukça önemlidir (4). Bu nedenle OUAS'ın kesin tanısı için, uyku evrelerinin ve çeşitli fizyolojik parametrelerin ayrıntılı olarak incelendiği polisomnografik tetkike ihtiyaç vardır (3,7). Sekseneye yakın uyku hastalığının ayırt edilmesinde ve OUAS'ın tanısında önemli yeri olan polisomnografi, ilk kez 1965 yılında Gastaut ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır. O yıllarda uyku bozukluklarının önemli bir halk sağlığı problemi olmadığı düşünülüyordu. Oysa bugün yalnızca ABD'de 40 milyon kişinin uyku bozukluğundan yakındığı sanılmakta ve bunların yaklaşık %90'ını OUAS'lı hastalar oluşturmaktadır (4).

Bu çalışmada primer şikayeti horlama olan olgularda polisomnografi ile OUAS varlığı araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışmada, S.B. Ankara Onkoloji, S.B. Atatürk Göğüs

Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi ve S.B. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanelerinde, Kasım 2000 ile Mayıs 2001 tarihleri arasında primer şikayeti horlama olan 50 olguda OUAS araştırılmıştır.

Olguların öncelikle anamnezleri alınarak, fizik muayeneleri ve K.B.B. değerlendirmeleri yapıldı. K.B.B. değerlendirilmesinde özellikle burunun yapısı ve nazal pasaj açıklığı, yumuşak damak, uvula ve farinksin anatomik ve görünüm özellikleri değerlendirildi. Ayrıca olguların, boy, ağırlık, boyun çevreleri kaydedildi. P-A, sol yan akciğer grafileri, gerekli olgularda paranazal sinüs bilgisayarlı tomografileri çektilirdi, solunum fonksiyon testleri, arter kan gazı değerlendirmeleri yapıldı.

Olgularda obesitenin derecesini değerlendirmek için, vücut ağırlığının (kg olarak), boy uzunluğunun karesine (m2 olarak) bölünmesiyle elde edilen, vücut kitle indeksi (Body mass index=BMI) kullanıldı.

Epworth uykululuk skalası ile gündüz uykululukları değerlendirilen olgulara, çalışmaya ilişkin ön bilgi verilerek adaptasyon sağlanmasına yardım edilmiş, uyku sorunlarını kapsayan bilgi formu verilmiştir. Günlük yaşamlarını değiştirebilecek aktivitelerden kaçınmaları istenmiş, her zaman yattıkları saatte uyuyabilmeleri için hazırlıkları tamamlanmıştır. Her kayıttan önce standart protokole göre alet kalibre edilmiştir. Tüm çalışma boyunca kayıtlar standart şekilde yapılmıştır. Uyku-test süresi en az 6 saat olan olgular çalışmaya dahil edilmiştir.

Olguların polisomnografik değerlendirmeleri Rembrandt marka cihazla yapıldı. Polisomnografik değerlendirilmede; elektroensefalogram (EEG), elektrookülogram (EOG), submental ve tibialis elektromiyogramı (EMG), elektrokardiogram (EKG), oronazal hava akımı, torakoabdominal hareketler, oksijen saturasyonu ve vücut pozisyonu kaydı yapıldı.

Gece boyunca alınan kayıtlar, iki uzman tarafından ince lenerek Rechtschaffen ve Kales yöntemi ile uyku skorlaması yapıldı ve ayrıca solunum paterni değerlendirildi. 10 saniye ve daha uzun süreli hava akımı durması apne olarak kabul edilirken, 10 saniye veya daha uzun süreli hava akımında %50 ve daha fazla azalma ile birlikte oksijen saturasyonunda %3'lük düşme veya arousal gelişimi hipopne

olarak kabul edildi. Apne-hipopne indeksi (AHİ; bir saate saptanan apne ve hipopne sayısı) 5'in altında PSG negatif kabul edilirken, 5-15 arası hafif, 15-30 arası orta, 30 ve üzeri ağır OUAS olarak kabul edildi (8). Apne ve hipopnelerin %50'sinden fazlasının santral tipte olması durumunda santral uyku apne sendromu (SAS) tanısı, kronik obs-

trüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve OUAS birlikteliği durumunda "overlap" sendromu tanısı kondu.

Bulgular

Genel özellikleri tablo-1'de belirtilen olguların, %32'si (16/50) kadın, %68'i (34/50) erkekti. Olguların en küçüğü

Tablo 1: Olguların genel özellikleri.

AS	Yaş	Cins	S	A	H	TA	GU	BMI	BÇ	AHI	PSG Tanı	EH
M	63	E	+	-	+	+	+	33,1	41	50,23	SAS	
AK	50	K	-	-	+	+	+	32,06	36	40,94	SAS	
AMK	35	E	+	-	+	+	+	32	41	165	OSAS-ağır	
EE	52	E	+	+	+	+	+	35,2	42	71,42	OSAS-ağır	
TD	35	E	-	-	+	+	+	38,56	45	65,26	OSAS-ağır	
FS	61	K	-	-	+	+	-	29,29	37	67,36	OSAS-ağır	
KT	61	E	+	+	+	+	+	39,5	57	78,9	OSAS-ağır	KOAH
HB	51	E	+	-	+	+	+	31,02	40	77,99	OSAS-ağır	
MS	31	E	+	-	+	+	+	31,83	38	88,5	OSAS-ağır	
ŞG	34	E	-	-	+	+	+	32,7	41	102,53	OSAS-ağır	
GA	61	K	+	-	+	+	+	23,83	33	48	OSAS-ağır	
ANÇ	35	E	-	-	+	+	-	33,56	39	76,67	OSAS-ağır	
MŞ	41	E	+	-	+	+	-	24,22	39	64,72	OSAS-ağır	
EÖ	55	E	+	-	+	+	+	36	53	86,4	OSAS-ağır	KOAH
HN	71	E	+	-	+	+	+	34,89	41	90	OSAS-ağır	
AD	71	K	-	-	+	+	+	38	38	39,7	OSAS-ağır	
RB	57	E	+	-	+	+	+	35	42	62,6	OSAS-ağır	KOAH
SB	49	K	-	-	+	+	+	41	38	57,3	OSAS-ağır	KOAH
OC	39	E	+	-	+	+	+	31	38	28,89	OSAS-orta	
MU	46	E	-	-	+	+	+	24,16	37	39,37	OSAS-orta	
MB	57	K	-	-	+	+	+	37,46	36	35,49	OSAS-orta	
Nİ	63	K	-	-	+	+	+	28	38	23,7	OSAS-orta	
YÖ	61	E	-	-	+	+	+	25	33	34	OSAS-orta	
HD	61	E	-	-	+	+	+	21	36	31	OSAS-orta	
AK	41	E	-	-	+	+	+	39	42	35	OSAS-orta	
RA	41	E	+	-	+	+	-	26	37	19	OSAS-hafif	
SB	65	E	+	+	+	-	+	36,15	48	20	OSAS-hafif	
MD	35	E	+	-	+	+	+	36	44	13,49	OSAS-hafif	
VD	58	E	+	-	+	+	+	31,6	35	17	OSAS-hafif	
HA	64	E	-	+	+	+	+	31,3	42	6,7	OSAS-hafif	
AY	46	E	+	-	+	-	-	37	43	7	OSAS-hafif	
İK	50	E	-	-	+	+	+	34,06	36	4,56	PSG (-)	
ŞD	52	K	+	-	+	+	+	30	30	1,2	PSG (-)	
HD	37	K	-	-	+	+	-	28,56	38	3,35	PSG (-)	AB
TÖ	44	E	+	-	+	+	-	27	37	0	PSG (-)	
SH	50	K	-	-	+	-	+	35	38	0	PSG (-)	
RA	43	E	+	-	+	+	+	31		4,32	PSG (-)	KOAH

Tablo 1 (devamı): Olguların genel özellikleri.

AS	Yaş	Cins	S	A	H	TA	GU	BMI	BÇ	AHI	PSG Tanı	EH
ZS	38	K	+	-	+	+	+	23,53	30	2,4	PSG (-)	
MÇ	51	K	+	-	+	+	+	34,88	33	0	PSG (-)	
EY	65	K	+	-	+	+	-	46,48	42	0	PSG (-)	KOAH
EV	25	E	+	-	+	+	-	34,25	42	0	PSG (-)	
ÜE	26	E	+	-	+	+	-	26,85	39	0	PSG (-)	
MÇ	48	E	+	-	+	+	+	28,2	40	2	PSG (-)	KOAH
AY	52	K	-	-	+	+	+	34	37	1,2	PSG (-)	
BE	60	K	-	-	+	+	+	30	35	1,7	PSG (-)	
MT	31	E	-	-	+	+	-	31	42	1,7	PSG (-)	
BÇ	45	E	+	-	+	+	+	29,4	39	1,3	PSG (-)	
RY	45	E	+	-	+	-	+	30	42	4,8	PSG (-)	
NK	31	K	-	-	+	+	+	31,7	36	0	PSG (-)	
YÜ	57	E	+	+	+	+	+	28,3	40	0	PSG (-)	KOAH

AS: olgunun adı ve soyadı, E: erkek, K: kadın, S: sigara, A: alkol, H: horlama, TA: tanıklı apne, GU: gündüz uyuklama, BMI: Body mass index (vücut kitle indeksi)-kg/m², BÇ: boyun çevresi-cm, AHI: apne-hipopne indeksi, PSG: polisomnografi, OSAS: obstrüktif uyku apne sendromu, SAS: santral uyku apnesi sendromu, EH: ek hastalık, KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı, AB: astım bronşiale.

25, en büyüğü 71 olup ortalama yaş 49 idi.

Çalışmaya aldığımız olgularda, horlama şikayetinin yanında %92 (46/50)'sinde tanıklı apne ve %78 (39/50)'inde gündüz aşırı uykuya eğilim (hipersomnolans) tespit edildi. Olguların %58 (29/50)'inin sigara, %10 (5/50)'ünün alkol kullandığı belirlendi (Tablo-2). Olguların KBB muayenelerinde nazal pasajda darlık, gevşek yumuşak damak ve uzamış ödemli uvula en sık rastladığımız bulgular (Tablo-3).

Tablo 2: Olgularımızın şikayetleri

Şikayetler	n	%
Horlama	50	100
Tanıklı apne	46	92
Gündüz uyuklamaları	39	78
Sabah yorgunluğu	28	56
Sabah baş ağrısı	19	38
Gece uyanmaları	21	42
Konsantrasyon güçlüğü	17	34
Pollaküri	11	22
Psikolojik sorunlar	21	42
Cinsel sorunlar	7	14

Polisomnografi sonucunda olguların %58 (29/50)'inde OUAS [%55.2 (16/29)'inde ağır derecede, %24.1 (7/29)'unda orta derecede, %20.7 (6/29)'sinde hafif derecede] ve %4 (2/50)'ünde SAS ve %8 (4/50)'inde "overlap" sendromu belirlenmiştir (Tablo-1). Horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyuma şikayetlerinin her üçünün pozitif olduğu 36 (%72) olgunun ise; %63.9 (23/36)'unda OUAS ve %5.6 (2/36)'sında SAS olmak üzere %69.5 (25/36)'inde polisomnografide pozitif bulgu elde edilmiştir.

Tablo 3: Olgularımızın K.B.B. Bulguları

K.B.B. Bulguları	n	%
Gevşek yumuşak damak	34	68
Ödemli uzamış uvula	31	62
Lateral faringeal bandların kalınlaşması	26	52
Nazal pasaj darlığı	38	76
Hipertrofik tonsilla palatina	12	24
Hipertrofik tonsilla linguale	5	10
Vokal kord paralizisi	1	2
Pollaküri	11	22
Psikolojik sorunlar	21	42
Cinsel sorunlar	7	14

Tartışma

OUAS oldukça sık görülen, yetişkin popülasyonunun %1-9'unda saptanan bir hastalıktır (4). Basit horlamadan, ciddi kardiyak ve pulmoner komplikasyonlara kadar uzanan geniş semptom ve bulguları kapsayan bir hastalık olmasına rağmen, bu semptom ve bulguların anlaşılması, değerlendirilmesi ve tedavisi geniş fizik muayene ve gelişmiş laboratuvar imkanları gerektirmektedir (1-3).

OUAS'ın klasik semptomları horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uykuya eğilim (hipersomnolans)'dir. Horlama OUAS'ın en erken ve en sık görülen semptomunu oluşturmaktadır (1-5). OUAS'lu hastaların gündüz uyuklamaları ve uyku esnasında solunum durmaları başlamadan yıllarca öncesinde sıklıkla şiddetli horlama hikayesi vardır (5). OUAS'da görülen karakteristik semptomlardan bir diğeri de gündüz aşırı uykuya eğilim (hipersomnolans)'dir. Oluşan gündüz uyuklamaları nedeniyle kişilerin gündüz motor aktiviteleleri olumsuz olarak etkilenmektedir. Bu hastalarda entellektüel fonksiyonlar bozulmakta, konsantrasyon güçlüğü artmakta ve fiziksel verimlilik de azalmaktadır (1,2,5). Sabah olan baş ağrıları, uyandıığında ağız kuruluğu, çocuklarda uykuda göğüste retraksiyonlar, sık uyanma, geceleri tıkanma hissi, enürezis, impotans, sosyal sorunlar, kişilik bozuklukları diğer semptom ve bulgular olabilmektedir. Ayrıca kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kalp yetmezliği gibi kardiyopulmoner hastalıklar OUAS'ı taklit edebilir veya beraber bulunabilir (1-3,5).

Bu semptom ve bulguların bulunması OUAS tanısını koymakta büyük yol gösterici olmakla birlikte, kesin tanı ancak polisomnografik inceleme ile olmaktadır (1-3,5). Polisomnografik çalışmanın emek ve maliyeti yüksek, zaman alıcı, özel ekip ve cihaz gerektiren çalışmalardır (4,7). Ayrıca gerek dünyada ve gerekse ülkemizde, yeterli düzeyde uyku çalışması yapabilecek laboratuvar sayısı da oldukça azdır. Bugün ABD'de her 250.000 kişiye, Avustralya'da her 1 milyon kişiye bir uyku laboratuvarı düşmektedir. İngiltere'de bu oran çok daha düşüktür. Bu nedenlerle polisomnografik çalışma uygulanacak olguların seçimi çok önemli olup hastalığın klasik semptom ve bulgularının iyi değerlendirilmesi gerekmektedir (4). Dolayısıyla yalnızca klasik semptom ve bulguları nedeniyle OUAS şüphelenilen olgulara polisomnografik çalışma yapılması önerilmektedir (1,7).

Horlamanın genel popülasyonda da sık görülen bir yakınma olması nedeniyle, bu olgular arasındaki OUAS prevalansının ve dolayısıyla rutin polisomnografik çalışmalara gerek olup olmadığının belirlenmesi gerekir. Bu amaçla 1980'li yıllardan beri birçok epidemiyolojik çalışma yapılmıştır (4). Tüm bu çalışmalarda, genel popülasyondaki

habituel horlama prevalansı %10-20 arasında değişirken, OUAS prevalansı %1-9 arasında değişmektedir. Bu çalışmalar arasındaki farklı sonuçlar metodolojik farklılıklardan kaynaklanabileceği gibi, toplumlar arası genetik farklılıklardan da kaynaklanıyor olabilir. Buna rağmen bu çalışmaların ortak bir sonucu; genel popülasyondaki OUAS prevalansının en azından %1'in üzerinde olduğudur (4).

Köktürk ve arkadaşları, yalnızca horlama yakınması olan olguların %9.4'ünde AHI>5 bulmuşlar, çeşitli çalışmalarda genel popülasyondaki habituel horlama oranının %10-20 arasında değiştiği kabul ederek toplumumuzdaki OUAS prevalansını %0.9-1.9 olarak tahmin etmişlerdir. Horlama ve apne öyküsü olan 15 olgunun ancak 5'inde (%33,3) OUAS saptamışlardır. Bunun nedenini de olgu yakınlarının gece boyunca bir defa bile olsa apne olduğunu belirtmelerine karşı, OUAS tanısı için bu sayının yeterli olmayışına bağlamışlardır. Nitekim bu 15 olgunun tamamında uyku sırasında apne gelişmiş olmasına rağmen AHI'nin <5 olması nedeniyle olguları normal sınırlar içinde kabul etmişlerdir. OUAS'ın üç majör semptomunun da görüldüğü olgularda ise OUAS pozitifliği %87.5'a yükseldiğini tespit etmişlerdir. Gün boyu uyku halinin varlığının OUAS olasılığını oldukça arttırdığını, dolayısıyla polisomnografik çalışma uygulanacak esas hasta grubunun da bu üç semptomu olan olgular olduğu vurgulamışlardır (4).

K.B.B. polikliniklerine müracaat eden hastaların hiç de azımsanmayacak bir bölümünü horlama şikayeti olanların oluşturduğu, horlamanın da OUAS'ın en sık ve en erken görülen semptomu olduğu düşünülürse, K.B.B. doktorlarına özellikle tanı aşamasında büyük sorumluluk düşmektedir. Olguların semptom ve bulguları dikkatlice değerlendirilerek OUAS düşünülenlerde, tanının objektif verilere dayandırılması, hastalığın derecesinin belirlenmesinde ve tedavinin yönlendirilmesinde de uyku laboratuvarlarının ve özellikle polisomnografinin rolü inkar edilemez. Ancak ülkemiz şartlarında uyku laboratuvarlarının sayısının henüz yeterli olmadığı da açıktır. Bu nedenle polisomnografik çalışma uygulanacak olgu grubunun belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. Bu aşamada özellikle K.B.B. ve göğüs hastalıkları doktorlarını içeren bir multidisipliner yaklaşım kaçınılmaz olduğu inancındayız. Çalışmamızda da bu yaklaşım içerisinde olgular değerlendirilmiş ve polisomnografik çalışma uygulanmıştır. Polisomnografi sonucunda; %58 (29/50)'inde OUAS ve %4 (2/50)'ünde SAS olmak üzere 50 olgunun %62 (31/50)'sinde; horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uykuya eğilim şikayetinin her üçünün pozitif olduğu 36 olgunun ise; %63.9 (23/36)'unda OUAS ve %5.6 (2/36)'sında SAS olmak üzere %69.5 (25/36)'inde polisomnografik çalışmada pozitif bulgu elde edilmiştir. Çalışmamızda primer şikayeti horlama olan ol-



gular içinde OUAS oranının yapılan çalışmalara göre daha yüksek çıkmasında, çalışma için, horlama yanında OUAS düşündürecek diğer semptom veya bulguların bir veya bir kaçının bir arada olduğu olguların seçilmesinin rol oynadığını düşünüyoruz. Horlamanın yanında özellikle tanıklı apne ve gündüz aşırı uykuya eğilim şikayeti olan olgularda polisomnografik çalışmanın mutlaka yapılması gerektiği inancındayız. Ancak her üç semptomun olduğu olgularda polisomnografik çalışmanın negatif olabileceği veya her üç semptomu içermeyen olgularda da polisomnografik çalışmanın sonucunda pozitif bulgu elde edilebileceği unutulmamalıdır.

Sonuç

Horlamanın yanında özellikle tanıklı apne ve gündüz aşırı uykuya eğilim şikayeti olan olgularda OUAS öncelikli olarak düşünülmeli ve araştırılmalıdır. Klasik polisomnografi incelemeleri bugün için OUAS'lı hastaların tanısında en değerli tanı yöntemidir. Gerek maliyet artışı ve gerekse zaman kaybı dikkate alınarak, horlama şikayeti ile gelen olgular ayrıntılı olarak değerlendirildikten sonra OUAS düşünülen olgularda mutlaka uygulanmalıdır. Horlamaya eşlik eden tanıklı apne ve gündüz aşırı uykuya eğilim semptomlarının OUAS olmadan da, yüksek oranda görülebileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle OUAS düşünülen olguların multidisipliner yaklaşım içerisinde araştırılması gerektiği inancındayız.

Kaynaklar

1. Dündar A, Gerek M, Özünlü A, Yetişer S. Patient selection and surgical results in obstructive sleep apnea. European Arch Otorhinolaryngol 1997; 254(suppl 1):157-61.
2. Dündar A, Gerek M. Uyku apnesi: fizyopatolojisi ve tanı yöntemleri. Sendrom 1998; 10:12-50.
3. Öğretmenoğlu Ö. Horlama ve obstrüktif sleep apne sendromu (OSAS). Aktüel Tıp Dergisi 2000; 5:33-9.
4. Köktürk O, Tatlıcıoğlu T, Kemaloğlu Y, Fırat H, Çetin N. Habituel horlaması olan olgularda obstrüktif sleep apne sendromu prevalansı. Tüberküloz ve Toraks 1997; 45:7-11.
5. Gerek M, Akçam T, Ceyhan E, Özgen F, Dündar A. Kronik horlama ve uyku apnesi sendromu olan olguların uyku parametrelerinin karşılaştırılması. Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi 1999; 7:34-6.
6. Kryger MH. Fat, sleep and Charles Dickens: literary and medical and contributions to the understanding of sleep apnea. Clin Chest Med 1985; 6:555-62.

7. Douglas NJ, Thomas S, Jan MA. Clinical value of polysomnography. Lancet 1992; 339:347-50.

8. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. Sleep 1999; 22:667-89.

Sorumlu Yazar: Dr. Engin DURSUN
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
3. KBB Kliniği, Ankara / TÜRKİYE
Tel: 508 40 00
E-mail: engindursun@superonline.com

Kalbin Diyastolik Fonksiyonları ve Diyastolik Disfonksiyon

Diastolic Functions Of Heart And Diastolic Dysfunction

Harun KILIÇ

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

Özet

Echo-Doppler' deki gelişmeler kardiyovasküler hastalıklardaki morfolojik ve fizyolojik olayları anlamamızı sağlamıştır. Son on yılda normal sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastası sayısında artış vardır. Sağkalım, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu korunmuş ve azalmış kalp yetmezliğinde hastalarında benzerdir. Bu derlemenin amacı echo-Doppler'deki yeni gelişmeleri sunmak ve diyastolik disfonksiyonlardaki bilgilerimizi güncellemektir.

Anahtar Kelimeler: Diyastolik fonksiyonlar, Echo-Doppler, doku Doppler

Abstract

Advances in echo-Doppler have helped to further discover the morphologic and physiological expression of cardiovascular disease. In last decades there is a increase in the number of patients with preserved left ventricular ejection fraction. Survival is the same in patients with preserved and decreased heart failure. The purpose of this review is to highlight the developments in echo-Doppler and refinements in our knowledge of diastolic functions.

Keywords: Diastolic functions, echo-Doppler, tissue Doppler

Giriş

Diastolik fonksiyonlar denince sol ventrikül (SV) gevşemesi, dolum dinamikleri, ve bunların ilişkisi akla gelmelidir. Son yıllarda echo-Doppler deki gelişmeler diyastolik kardiyovasküler hastalıkları anlamamıza olanak sağlamıştır (1). Son on yılda normal SV ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (diyastolik kalp yetmezliği) sayısında artış vardır (2). Hayatın yedinci on yılda normal ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği sayısı, azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğine yetişir, hayatın sekizinci on yılında da geçer (3). Sağkalım SV ejeksiyon fraksiyonu korunmuş ve azalmış kalp yetmezliğinde benzerdir (4). Kırkbeş yaş üstü kişilerde semptomsuz diyastolik disfonksiyon %25-30 oranında görülmektedir (5,6). Diyastolik disfonksiyon ve diyastolik kalp yetmezliği birbirleri yerine geçen terimler değildir. Diyastolik kalp yetmezliği normal SV ejeksiyon fraksiyonu olan kişilerde kalp yetmezliği semptom-

larının olmasıdır. Buna karşın diyastolik disfonksiyon basitçe diyastolik bozukluğu gösterir, klinik durum hakkında bir bilgi vermez.

Kardiyovasküler sistem depo, pompa ve damarlardan oluşan devamlı bir sistemdir. sistemin birinde meydana gelebilecek bir sorun tüm sistemi etkiler. Yaşlanma ile beraber damarsal ve ventriküler sertlik artar (7-11). Damarsal ve ventriküler sertliğin artması kardiyak performansı düşürür ve klinik prognozu kötüleştirir. Damarsal sertlik histolojik olarak damar duvar yapısında bozukluk ve perivasküler fibröz ile ilişkilidir (12). Miyokardın ekstraselüler matriksindeki fazladan kollojen doku oluşması ile meydana gelen değişiklik ve serolojik olarak aktif fibrotik süreç diyastolik disfonksiyonun karakteristik bulgusudur (13,14).

Diyastol sırasında mitral kapak açıldığında sol atriyum(SA) SV dolu basıncı ile karşılaşır. Zamanla artan dolu basın-

cı SA da genişleme şeklinde yeniden şekillenmeye yol açar. SA hacmi SV diyastolik disfonksiyonun morfolojik bir görüntüsüdür. Sol atriyum hacmi diabette HbA1c gibi, diyastolik disfonksiyonun ne kadar kronik olduğunun bir göstergesidir. Sol atriyum hacminin basitçe ölçümü o kişide miyokardiyal infarktüs, inme, atriyal fibrilasyon ve kalp yetmezliği risk hakkında bilgi verir (15-18). Sol atriyum hacmi 28-33ml/m²=hafif, 34-39ml/m² =orta ve >40ml/m²=ağır diyastolik disfonksiyon olarak derecelendirilir (16).

Kan akımı ve Miyokardiyal Doku Hızları

Mitral giren akım hızları SV dinamiklerini göstermekte kullanılır. E hızı erken mitral giren akım hızını verir ve SV ile SA arasındaki basınçtan etkilenir. A hızı mitral doluşun atriyum kasılmasını gösteren kısımdır ve esas olarak SV kompliyansı ile SA kasılmasından etkilenir. Deselerasyon zamanı (DZ) en yüksek E akımı noktasından SA ve SV basınçlarının eşitlendiği noktaya kadarki süredir (Resim 1). SA ve SV doluş basınçlarındaki değişiklik DZ kısaltır veya uzatır. Diyastolik disfonksiyon erken SV gevşemesindeki azalmaya bağlı olarak kanın atriyumdan SV kavitesine geçişteki azalmaya bağlıdır. SV gevşemesindeki azalma mitral anüler hareket üzerinden doku Doppler kullanılarak ölçülür (Resim 2). Düşük septal anüler hareket (e') hızı (<10cm/s) bozulmuş SV relaksasyonu ile ilişkilidir. Bozulmuş SV gevşemesi ve SV doluş basıncındaki artışın 2 önemli sebebi vardır. 1. SV boşluğu değişmiştir. (örneğin; infarktüs, hipertrofi, kardiyomyopati, ve dissenkronik duvar hareketi) kanın etkin bir biçimde mitralden SV geçişi bozulmuştur. 2. SV ejeksiyon süresinde ventriküler arteriyel ard yük artışına bağlı uzamadır.

Eksik veya gecikmiş gevşeme, kanın atriyumdan ventriküle geçişinde uzamaya neden olur. Öne doğru akım basınçlarının artması geriye doğru atriyum ve pulmoner venlere yansır. Diyastolik disfonksiyonun erken döneminde DZ (>240ms) uzama daha güçlü atriyum kasılması ile kompanse edilir ve böylece E/A oranı azalır (<0.9, derece 1 diyastolik disfonksiyon). Atriyal boşalmadaki daha ileri artış, atriyal basınç artışı ile sonuçlanır ve atriyumla ventrikül arasındaki basınç farkı azalır (DZ kısaltır). Sonuç olarak e/a oranı artar ve oran normal görünür (E/A 0.9 ile 1.5 ve DZ=160 ile 240, derece 2 diyastolik disfonksiyon). Fakat SV gevşeme bozukluğunu gösteren SV e' hızı düşük kalmıştır. Düşük e' hızı, artmış E/e' oranı ve SA hacmindeki artış (>28ml/m²) normal ile derece 2 (psödonormal) diyastolik disfonksiyonu ayırmada kullanılır (19,20). Benzer olarak derece 3 diyastolik disfonksiyonu olanlarda, E/A >2 ve DZ<160ms dir. Mitral doluş şekilleri valsvalva manevrası ile hemodinamik olarak manipule edilebilenler bu derecede kalırken manipülasyona cevap vermeyenler de-

rece 4 diyastolik disfonksiyon (geri dönüşümsüz rekstriktif tip) olarak sınıflanır.

İzovolemik gevşeme zamanı (IVGZ)

IVGZ aortik kapağın kapanması ile mitral kapağın açılması arasındaki zamandır. Transuder apikal pozisyonda aort ile mitral arasına yerleştirilir. Normal IZGZ yaklaşık 70-90ms dir. IVGZ SV gevşemesi bozulduğunda uzar. SV kompliyansı azaldığında ve SV doluş basıncı artığında uzar. IVGZ kalp hızı ve ventrikül fonksiyonuna göre değişebilmektedir. IVGZ her zaman normal ile bozulmuş SV doluşunu ayırt etmekte faydalı olmaz.

Mitral dolan akım propagation hızı (Vp)

SV diyastolünde bölgesel miyokardiyal gevşeme farklılıkları önemlidir. Normalde apekten kalbin bazaline doğru bir gevşeme dalgası vardır. Bu da kalbin bazalinden apekse doğru bir emme kuvveti oluşturan basınç farkına yol açar.

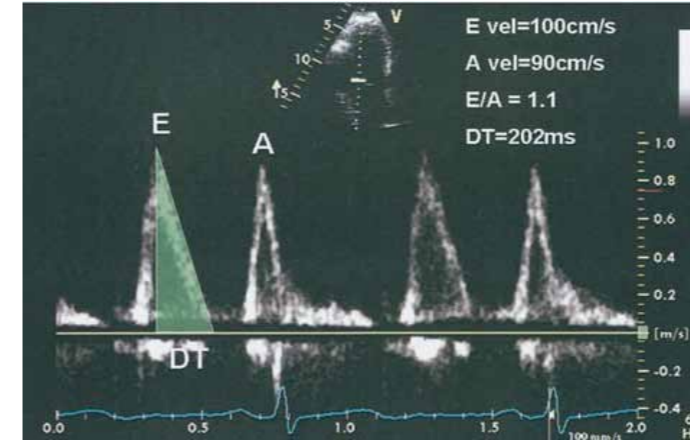
Mitral dolan akımın M-mod görüntülenmesi SV gevşemesi hakkında bilgi verir (21-23). Normalde >50cm/s olması gerekir. E/Vp oranı SV doluş basıncı tahmin etmekte de kullanılır. E/Vp>1.5 ise pulmoner kapiller kama basıncı>15mmHg'dir (24-26). Fakat SV hipertrofi varsa Vp bakılması önerilmez çünkü çok yüksek çıkabilir.

Düşük e' ve E/e' oranında artış azalmış SV diyastolik fonksiyonlarını ve artmış SV doluş basıncını gösterir.

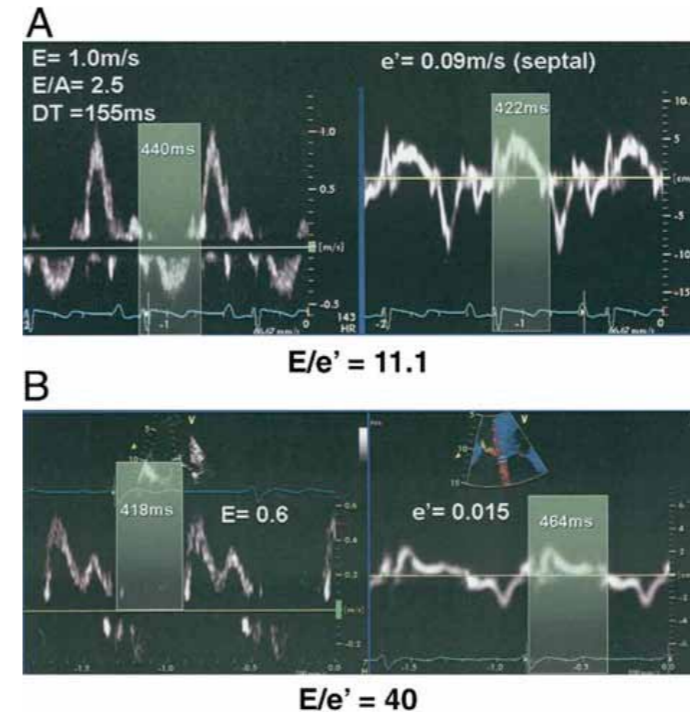
Tablo 1: Diyastolik Fonksiyonların Derecelendirilmesi

	Normal	Hafif Derece 1	Orta Derece 2	Ağır Derece 3	Ağır Derece 4
DZ(ms)	160-240	>240	160-240	<160	<130
E/A	0.9-1.5	<0.9	0.9-1.5	>2.0	>2.5
e'	>10	<10	<8	<5	<5
E/e (septal)	1-14	>15	>15	>20	>25
SAHI (ml/m ²)	22+6	>28	>28	>35	>40
Valsalva	Negative	Positive	Positive	Positive	Negative
IVGZ (ms)	70-90	>90	<90	<70	<70
Vp (cm/s)	>50	<50	<50	<50	<50
E/Vp	<1.5	>1.5	>1.5	>1.5	>1.5

SAHI= Sol Atriyal Hacim İndeksi



Resim 1- Mitral Doluş Akımlarının Anlık Doppler Akım ile Görüntülenmesi



Resim 2A-B- Doku Doppler Görüntülenmesi

Kaynaklar

- Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. J Am Coll Cardiol 1997;30:8-18.
- Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2006;355:251-9.
- Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. Circulation 1998;98:2282-9.
- Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. N Engl J Med 2006;355:260-9.

5. Abhayaratna WP, Marwick TH, Smith WT, Becker NG. Characteristics of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey. Heart 2006;92:1259-64.

6. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr., Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. JAMA 2003;289:194-202.

7. Kelly R, Hayward C, Avolio A, O'Rourke M. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. Circulation 1989;80:1652-9.

8. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, et al. Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota. Circulation 2007;115:1982-90.

9. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart study. Hypertension 2004;43:1239-45.

10. Redfield MM, Jacobsen SJ, Borlaug BA, Rodeheffer RJ, Kass DA. Age- and gender-related ventricular-vascular stiffening: a community-based study. Circulation 2005;112:2254-62.

11. Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, et al. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. Circulation 1993;88:1456-62.

12. Diez J, Gonzalez A, Lopez B, Querejeta R. Mechanisms of disease: pathologic structural remodeling is more than adaptive hypertrophy in hypertensive heart disease. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2005;2: 209-16.

13. Martos R, Baugh J, Ledwidge M, et al. Diastolic heart failure: evidence of increased myocardial collagen turnover linked to diastolic dysfunction. Circulation 2007;115:888-95.

14. van Heerebeek L, Borbely A, Niessen HW, et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. Circulation 2006;113:1966-73.

15. Lester SJ, Ryan EW, Schiller NB, Foster E. Best method in clinical practice and in research studies to determine left atrial size. Am J Cardiol 1999;84:829-32.

16. Takemoto Y, Barnes ME, Seward JB, et al. Usefulness of left atrial volume in predicting first congestive heart failure in patients _ or _ 65 years of age with well-preserved left ventricular systolic function. Am J Cardiol 2005;96:832-6.

17. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiological expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. Am J Cardiol 2002;90:1284-9.

18. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Prediction of risk for first age-related cardiovascular events in an elderly population: the incremental value of echocardiography. J Am Coll Cardiol 2003;42:1199-205.

19. Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, et al. Left ventricular diasto-



lic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. J Am Coll Cardiol 2002;40:1636-44.

20. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. J Am Coll Cardiol 1997;30:1527-33.

21. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. Circulation 2000;102:1788-94.

22. Brun P, Tribouilloy C, Duval AM, et al. Left ventricular flow propagation during early filling is related to wall relaxation: a color M-mode Doppler analysis. J Am Coll Cardiol 1992;20:420-32.

23. Stugaard M, Brodahl U, Torp H, Ihlen H. Abnormalities of left ventricular filling in patients with coronary artery disease: assessment by colour M-mode Doppler technique. Eur Heart J 1994;15:318-27.

24. Stugaard M, Smiseth OA, Risoe C, Ihlen H. Intraventricular early diastolic velocity profile during acute myocardial ischemia: a color M-mode Doppler echocardiographic study. J Am Soc Echocardiogr 1995;8:270-9.

25. Firstenberg MS, Levine BD, Garcia MJ, et al. Relationship of echocardiographic indices to pulmonary capillary wedge pressures in healthy volunteers. J Am Coll Cardiol 2000;36:1664-9.

26. Gonzalez-Vilchez F, Ayuela J, Ares M, Mata NS, Gonzalez AG, Duran RM. Comparison of Doppler echocardiography, color M-mode Doppler, and Doppler tissue imaging for the estimation of pulmonary capillary wedge pressure. J Am Soc Echocardiogr 2002;15:1245-50.

Sorumlu Yazar: Dr. Harun KILIÇ

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kardiyoloji Kliniği, Ankara / TÜRKİYE

Tel: 242 48 30

E-mail: hkilic@superposta.com

Endovasküler Anevrizma Onarımı: Abdominal Aort Anevrizması

Endovascular Aneurysm Repair (EVAR): Abdominal Aortic Aneurysm (AAA)

Hakan BULUS¹, Cüneyt KÖKSOY²

¹Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara- TÜRKİYE

²Ankara Üniversitesi Ankara Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara-TÜRKİYE

Özet

Son yıllarda, abdominal aort anevrizma'nın (AAA) güvenli bir şekilde tamirinde önemli iyileşmeler oluşmuştur. AAA rüptürü tedavisinde bazı ilerlemelere rağmen, son 15 yıl boyunca konvansiyonel açık cerrahi mortalite oranında önemli iyileşme olmamıştır. Son decad boyunca, endovasküler teknik AAA tamirinde giderek artan oranda kullanılmıştır ve endovasküler anevrizma onarımında (EVAR), AAA rüptüründe güvenli ve uygulanabilir teknik artmış kanıtlar vardır. EVAR daha az hastanede yatış süresi, ağrı ve daha az morbidite riskine sahip bir prosedürdür. Bu çalışmadaki amacımız, AAA tedavisinde endovasküler yaklaşımın pratik kullanılmasının düzenlenmesidir.

Anahtar Kelimeler: Endovasküler; anevrizma; onarımı.

Abstract

In recent years, major improvements have been made, making elective repair of abdominal aortic aneurysm (AAA) a safe procedure. Despite many advances in the management of ruptured AAA, the mortality rate of conventional open surgery has not improved significantly during the last 15 years. Over the last decade, endovascular techniques have been used increasingly to repair AAA, and there is increasing evidence that endovascular aneurysm repair (EVAR) is technically feasible and safe for ruptured AAA. The EVAR procedure results in a shorter hospital stay, less pain, and less chance of morbidity. This review studies the evidence and aids the clinician in setting up a practice to manage AAAs utilizing an endovascular approach.

Keywords: Endovascular; aneurysm; repair.

Giriş

Son 50 yıldan beri abdominal aort anevrizmalarının (AAA) tanı ve tedavisindeki belirgin ilerlemelere rağmen hastalık halen belirgin bir sağlık problemi olarak devam etmektedir. İnfrarenal aorta yaşla genişler ve abdominal aortanın en sık anevrizma olduğu yer olarak bilinir. Sıklıkla yaşlı erkekler etkilenmektedir (Erkek/Kadın:4/1)¹. AAA 65 yaş üzeri popülasyonda %3-6 oranında görülmektedir. 65-80 yaşlarında 4 cm veya daha büyük çaplı AAA görülme olasılığı %1.3-2.7'dir. AAA'nın

en tehlikeli komplikasyonu rüptür olup, 5 yıllık rüptür riski:¹ (Tablo 1).

Tablo 1: AAA'da 5 yıllık rüptür riski

AAA'da 5 Yıllık Rüptür Riski	
<4cm %0,	6-7cm %10-20
4-5cm %0.5-5	7-8cm %20-40
5-6cm %3-15	<8cm %30-50

Tedavide klasik yöntem laparotomi veya retroperitoneal yaklaşım ile aortaya klemp konup anevrizmalı bölümün



bir sentetik greft ile değiştirilmesidir. Altmış yıla yakın bir süredir uygulanmakta olan bu tedavinin major bir cerrahi girişim olması ve beraberinde getirdiği birçok komplikasyonlar nedeni ile daha az invaziv tedavi yöntemlerinin geliştirilme çabası ile endovasküler onarım yöntemi giderek yaygınlaşmaktadır.

Abdominal Aort Anevrizmasında Endovasküler Tedavi

Perkütan olarak endovasküler greft yerleştirme fikri ilk olarak 1969 yılında Dotter tarafından ortaya atılmıştır ancak insanlarda abdominal aortik anevrizma tamiri ilk olarak 1991 yılında Parodi ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir (1,16,18).

Stent greft kendi kendine veya balon vasıtası ile ekspansiyon olan bir endoprotezdir. AAA için anevrizmanın anatomik özelliklerine göre bir kaç stent greft mevcuttur. Tüp stent greft, bifurkasyon stent greft veya aorta uniiliyak stent greft şekilleri mevcuttur. Bifurkasyon grefti tek parça veya iki parça şeklinde bulunabilmektedir. Bu stent greftlerin proksimal uç çapı 20-25 mm, distal uç çapı ise 9-12 mm'dir. Stent greftlerin bazılarında abdominal aort duvarına daha iyi yapışmaları için kancalar bulunmaktadır.

Transluminal aortik greft yerleştirilmesinin potansiyel avantajlarının yanında endovasküler onarım, tüm infrarenal anevrizmalara uygulanamamaktadır. Konvansiyonel girişimlerin aksine endoluminal onarım spesifik anevrizma morfolojisine bağımlıdır (2). Ranger ve ark. yaptıkları morfolojik çalışmaya göre anevrizmaların yaklaşık %40'nın bu tedavi için uygun olduğunu bildirmektedir (3). Bu tedavideki major sınırlamalar anevrizmaların iliak arterlere uzanmasıdır. Bu zorluğun üstesinden gelebilmek için aorta uniiliyak rekonstrüksiyonlar önerilmektedir. Bu yaklaşım iliak arterlerin çapındaki sınırlamaları ortadan kaldırır. Fakat karşı tarafın alt ekstremitesinin revaskülarizasyonunun sağlanması için femora femoral cross-over rekonstrüksiyona ihtiyaç duyar (1).

Hastaya Endoluminal Tedavi Uygulanabilmesi İçin Gerekli Olan Anjiyografik ve Bilgisayarlı Tomografi Özellikleri

1. Tüp endoprotezi uygulanacak hastalarda sağlam aorta boyunun uzunluğu infrarenal aortada 12-15 mm'den daha uzun olmalıdır.
2. Aortun sağlam boyunun çapı 24-26 mm'den daha fazla olması gereklidir.
3. İliak arterlerin çapının 8 mm veya daha büyük olması gereklidir.
4. İnferior mezenterik arterin fazla kolletarali olmaması gereklidir.
5. Anevrizmanın iliak bifurkasyo düzeyine kadar uzandı-

ğı, abdomendeki anevrizmaya eşlik eden iliak arter anevrizma durumlarında eksternal iliak arter 7 mm veya daha fazla genişlikte olmalıdır⁴.

6. Anevrizma boyun angulasyonun 60 dereceden daha fazla olması
7. Anevriama boynunda kalsifikasyon ve trombüs bulunması (4,19).

AAA'larında Endoluminal Girişimin Kontrendikasyonları

1. Her iki iliak arterin anevrizmal tutulumu.
2. Proksimal aorta boyunun uzunluğu 15 mm'den daha küçük olması ve çapının 25 mm'den daha büyük olması.
3. Süperior mezenterik arterin darlığı veya çok geniş inferior mezenterik arterin bulunması.
4. İliak arter çapının 12 mm'den daha büyük olması.
5. İşlemden sonra takibi mümkün olmayan hastalar.
6. Renal arter-Aort bifurkasyon uzunluğu >90mm.
7. Proksimal boyun açısı 60 dereceden fazla olanlar.
8. İliak arterin greft yerleştirilecek kısımdaki çapı greftin bacak çapına uygun olmayan hastalar^{5,19}.

AAA'larında Endoluminal Stent Greft Uygulamasının Komplikasyonları

1. Lokal Hematom: Nadir bir komplikasyondur.
2. Femoral ve /veya iliak arter yaralanması.
3. Periferik damar makroembolizasyonu.
4. Post implantasyon sendromu: İntralüminal girişimden 3-4 gün sonra olur. 10-14 güne kadar olabilir. Hastalarda ateş (38-39), lökositoz ve yüksek CRP düzeyi ile seyreden bir sendromdur. Bakteriyemi ve greft enfeksiyonu görülmemiştir. Bu sendromun oluş mekanizması bilinmemektedir. Fakat düşünülen oluş sebebi implantasyon sırasında endotel hücrelerinin harabiyeti ve yaralanmasından dolayı sirkülasyona salgılanan bazı maddeler için inferior mezenterik ve hipogastrik arterlerin oklüzyonu veya ligasyonu gerekmektedir. Yapılan çalışmada bilateral internal iliak arterlerin oklüzyonu sonucunda sol kolon iskemisi gelişmiştir. Bu nedenle internal iliak arterleri tıkalı veya anevrizması bu arterleri içine alan hastalarda endovasküler tedavi kontrendikedir⁷.
5. Böbrek Yetmezliği: Bazı hastalarda akut böbrek yetmezliği görülmüştür. Bunun sebebinin anjiyografi için kullanılan kontrast maddelere bağlı olduğu düşünülmüştür⁶.
6. Stent greft migrasyonu: Endoluminal greft implantasyonu sonrası greftin yer değiştirmesi olarak tarif edilmekte-

dir. Migrasyon kaçak ile sonuçlanabilmektedir. Zarins ve ark. yaptıkları çalışmada hastaların bir yıllık takip periyotlarında 190 hastalık seride 3 hastada greft migrasyonu tespit etmişlerdir. Her bir migrasyon 1 cm den daha az ve her biri kaçak ile sonuçlanmıştır (7).

7. Kaçak (endoleak): Bu komplikasyon kanın greft dışına, fakat aort anevrizma kesesi içine akması olarak tarif edilmektedir. Kaçak endoluminal tedavinin en sık görülen komplikasyonudur. Kaçağı 3 gruba ayırabiliriz. Geçici, kalıcı ve geç endoleakler. Geçici endoleakler herhangi bir müdahale yapılmaksızın en geç 30 gün içinde spontan olarak kaybolan endoleaklerdir. Kalıcı endoleaklerde aort anevrizmasının içine devamlı kan akımı olur ve kan akımına göre anevrizmanın dilatasyonu ve içindeki basıncın artması ile anevrizma rüptürü olabilir. Yapılan çalışmalara göre bu tür endoleaklerin çoğu 6 aya kadar spontan düzelir, 6 aydan sonra düzelmeyen endoleaklerin spontan olarak düzelmediği tespit edilmiştir. Bu durumda transabdominal anevrizmal girişim ilk olarak tercih edilmelidir. Çünkü böyle durumlarda renal arterler ve proksimal greft ucu arasındaki sınır çok dar olup ek bir endoluminal girişime izin vermez. Bu nedenle transabdominal girişim tercih edilmelidir. Üçüncü bir kaçak şeklide geç kaçaktır. Konvansiyonel AAA'sı tedavisinden sonra %3-8 oranında anevrizma proksimalinde yeni anevrizma oluşabilmektedir. Yine aynı oranlarda psödoanevrizma gelişebilmektedir. Yapılan çalışmalar kalıcı komplikasyon gelişen hastaların preoperatif dönemlerinde yapılan anjiyografik tetkiklerinde AAA'sının boynun oldukça geniş olduğu saptanmıştır (8,20).

Endoleakler 4 gruba ayrılırlar. Bunlar;

Tip I : Perigreft veya grefte bağlı endoleakler da denmektedir. Bu tip endoleakler greftin alt veya üst uçtan damar duvarına oturmamasına veya yapışmamasına bağlı gelişen endoleaklerdir. Tip I Endoleakler postoperatif 24. saatte hastaların %75'inde görülmektedir. Bundan stent çapının dar olması, anevrizma boynunun angulasyonu, düz olmayan damar duvarı sorumlu tutulmaktadır. Uzun dönemde protez migrasyonu nedeniyle bağlanma bölgesinde kaçağa bağlı gelişmektedir.

Tip II: Retrograd endoleakler de denmektedir. Endoluminal girişim sonrasında patent olan lomber veya inferior mezenterik arterdeki kan akımına bağlıdır. Gorich ve ark. yaptıkları araştırma da Tip II endoleaklerde lomber arterin en önemli risk faktörü olduğunu tespit etmişler (9).

Tip III: Mid-Greft endoleakler da denmektedir. Greftin fabrikasyon hatasına veya greftin bütünlüğünün bozulmasına bağlı meydana gelen endoleaklerdir. Tip III endoleakler protez eklemlerinden ve fibriler yapılarıdaki yırtıklar-

dan meydana gelmektedir (1).

Tip IV: Bu kaçak tipi greftin yüksek porositesine bağlı oluşan endoleaklerdir. Tedavisi zordur.

Zarins ve ark. çalışmasında kaçak oranı; hastaneden ayrılmadan önce 185 hastanın 39'unda (%21) tespit edilmiştir. Literatürde değişik stent greft kullanan merkezlerde %14-44 oranında bildirilmektedir (7).

8. Anevrizma Rüptürü: Endovasküler onarım sonrası meydana gelen endoleakler, anevrizma kesesinde kan akımının devam etmesine neden olarak, anevrizma kesesinin büyümesine ve rüptürüne neden olmaktadır. Zarins ve ark. endovasküler onarım sonrası anevrizma rüptürünün sıklık ve sebeplerini belirlemek amacıyla AneuRx stent greftle onarılan 1067 hastayı değerlendirmişlerdir. Değerlendirilen 1067 hastada başarılı endovasküler girişim sonrası anevrizma rüptürü; onarım sonrası 6 hafta içerisinde 7 hastada görülmüştür (7).

Rüptüre aorto- iliak anevrizmalara da (AİA) endovasküler greft kullanılabilirliği gösterilmiştir. Veith ve ark. rüptüre aorta iliak anevrizması olan hastaların endovasküler greft ile onarımının daha iyi bir yol olduğunu bildirmişlerdir. Yaptıkları çalışmada 134 AİA tedavisini kendi geliştirdikleri intraoperatif olarak istenilen boyutta kesilebilen greftlerle tedavi etmişlerdir. Onarım sonrası %16 hastada ölüm olmuş. Bu hastaların takiplerinde 18 aylık dönemlerinde greftleri patent olarak bulunmuştur (10).

Endovasküler Tedavi Sonuçları

Açık veya endovasküler olsun AAA onarımında asıl amaç rüptür riskini azaltmaktır. Postoperatif 1.ayda tespit edilen endoleaklerin %30'u 6 ay içinde spontan olarak gerilemektedir. Endovasküler anevrizma sonrası oluşan endoleak bu metodun başlıca kusuru olarak değerlendirilmiştir. Araştırmacılar Tip II endoleaki daha az bir problem olarak değerlendirmekteyken, TipI ve TipIII endoleakleri daha olumsuz bir durum olarak değerlendirmektedir. Tip I ve Tip III endoleaklerin Tip II kaçağın aksine greftin yapısal özelliklerine bağlı olduğu düşünülmektedir. Arteriel anatomiden ziyade greftin dayanıklılığı bu tip endoleakleri önlemede daha önemlidir. Microleak greft spesifik görülmekte ve en sık AneuRx greftlerde olmaktadır. Talenth ve Zenith'in greftler stente aralıksız bağlanma özelliği nedeni ile, hareketi ve greft erezyonunu minimize indirir. Zenith greftte Tip III kaçak daha sık görülmektedir (10).

Bütün minimal invaziv teknikler gibi endovasküler aortik cerrahide başarısız olabilir ve açık cerrahiye dönmek gerekebilir. Literatürde endovasküler stent uygulanması sonrası cerrahi tedaviye dönme oranı %2-10 olarak bildirilmektedir. Lipsitz ve ark. Toplam 386 hastaya endo-



vasküler onarım uygulamalar ve bunun sonucunda, hastaların %2.8'inde açığa dönmek zorunda kalmışlardır. Hechelhammer ve arkadaşları ise bu oranı yaklaşık olarak %9. bulmuşlardır (11,21).

Anevrizma çapında 6 ayda 0.7 mm, 1 yılda 2.4 mm, 2 yılda 3.3mm, 3 yılda 3.9 mm, 4 yılda 4.4 mm, 5 yılda 7.4 mm daralma olmaktadır.

Başka bir çalışmada 57 hasta takip edilmiş olup bu hastaların 14'ünde endoleak, 3 hastada stent migrasyonu, 2 hastada anatomik nedenlerden dolayı stent yerleştirme problemi, 2 hastada oklüzyon, 1 hastada king, 2 hastada da femoro-femoral crossover oklüzyon bildirilmiştir (12).

Tablo 2: Çeşitli merkezlerin endovasküler onarım sonrası sonuçları

Merkez	Hasta sayısı	Primer başarı (%)	Mortalite (%)	Majör komp. (%)	Perigraft kaçağı (%)
Parodi	50	80	10	4	12
May / White	53	81	4	25	8
Veith	18	89	28	28	33
Mialhe	84	100	6	8	14
Nottingham	44	87	10	10	9
Leicester	30	87	7	10	13
Ortalama değ.	279	87.3	10.8	14.1	14.8

Endovasküler Onarım Sonrası Morbidite ve Mortalite

AAA'larının cerrahi onarım sonuçları genellikle perioperatif mortalite oranları ölçütü ile değerlendirilmektedir. Renal disfonksiyon ve ailede anevrizma öyküsü anevrizmaya bağlı ölümlerde önemli role sahiptir 19. En son yapılan büyük ölçekli tek merkezli çalışmalarda mortalite oranları en düşüktür. Ortalama %2 olmak üzere %0-4 arasında değişmektedir. Çok merkezli çalışmalarda genellikle mortalite oranları %4 olup %3-5 arasında değişen mortalite oranları bildirilmiştir. Toplum bazlı çalışmalarda mortalite oranı %7'dir. Bu prospektif çok merkezli çalışmada mortalite oranı konvansiyonel cerrahi grubunda %0, stent grubunda ise %2'dir. Ayrıca eş zamanlı cerrahi /endoluminal serilerde operatif mortalite oranı %5'in altındadır. Uzun takipli bir çalışmada perioperatif mortalite %1.8, 12 yıllık takip sonucu anevrizmaya bağlı geç ölüm oranı %3.1 olarak bulunmuştur (13).

Chuter ve ark. 116 yüksek riskli hastada endovasküler onarımın sonuçlarını bildirmişlerdir. Mortalite oranı %3.4, Major morbidite %20.7, minör morbidite oranı %12 olarak bildirilmiştir (14).

Zarins ve ark. yaptıkları çalışmada mortalite oranı her iki grupta da düşük bulunmuştur. Fakat morbidite stent greft yapılanlarda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu hastalarda kan kaybı ve transfüzyon gereksinimi açık cerrahiye göre daha az olmuştur, daha erken ekstübe olmuşlar ve normal diyete daha çabuk dönmüşlerdir. Hastanede kalış süreleri azalmıştır ve hastaneden ayrıldıktan sonra normal fonksiyonlarına daha erken dönmüşlerdir 7,13. Hastanın geç dönem mortalitesi 1 yıllık takiplerde açık cerrahi grupta %3, stent greft grupta ise %8 olarak ölçülmüştür.

Moor ve ark. 1992-1988 yılları arasında açık cerrahi onarım yapılan AAA'lı 100 hasta ile, endovasküler onarım yapılan AAA'lı 100 hastayı mortalite ve morbidite yönünden karşılaştırmışlar. Hastalar demografik özellikleri ASA skorları anevrizma boyutlarına göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. En son yapılan bir çalışmada mortalite oranı %2, uzun dönem morbidite oranı yaklaşık olarak %16 bildirilmiştir (15,22).

Endovasküler Onarımda Tedavinin Başarısı

Pirimer girişimsel başarı greftin açık, anevrizmanın kaçak olmadan devre dışı bırakılması, yeniden operasyona ve 2. bir girişime gerek duymayan major komplikasyon olmayan ve 30 günde hala sağ olan hastalar için kullanılır.

Zarins ve ark. 7 serilerinde pirimer girişimsel başarının açık cerrahi onarımda %77, endovasküler onarımda ise %78 olarak tespit etmişlerdir. Her iki grup karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak fark tespit edilmemiştir. İlk 6 aydaki stent greftin pirimer açık kalma oranı %97, açık cerrahi onarımda ise %98 olarak tespit edilmiştir. Greft dallarında tromboz stent grubunda %3, açık cerrahi uygulanan grupta %2 olarak tespit edilmiştir. Pirimer teknik başarı açık cerrahi grupta %98, endovasküler grupta %77 olarak bulunmuştur. Pirimer girişimsel başarı, açık cerrahi onarımda %77 olarak, endovasküler onarımda ise %78 olarak tespit edilmiştir. Sekonder başarı açık cerrahi onarımda %95, endovasküler onarımda ise %89 olarak tespit edilmiştir. Anevrizmanın 1 ayda ortadan kaldırılması açık cerrahi onarımda %100, endovasküler onarımda ise %92 olarak tespit edilmiştir (16).

Yapılan birçok çalışma endovasküler girişimin açık cerrahiye göre kan kaybı, transfüzyon ihtiyacı açısından daha avantajlı olduğu, ayrıca işlemin daha kısa süreli olması, hastanede kalma süresinin daha kısa olması, major komplikasyonların daha az olması gibi avantajları vardır (17).

Endovasküler Onarımda Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

Yaşam kalitesi cerrahinin tüm dallarında önem kazanmaktadır. Burh ve ark. endovasküler cerrahi girişim yapılan

hastaların yaşam kalitesini, Euro Quality of life ile değerlendirmişlerdir. Hastaların postoperatif 3 ay ve 1 yıl sonraki yaşam kalitelerini değerlendirmişler. Endovasküler onarımda sosyal fonksiyon, fiziksel durum ve ağrı skorlaması daha iyi bulunmuş (18).

Treharne ve ark. fizyolojik skorlama sistemlerini kullanarak Endovasküler AAA onarımının mortalite ve morbidite oranlarını prospektif olarak araştırmışlar. Bu çalışmada Physiologic and Operatif Sevirity Score for enumeration of Morbidity and mortality (POSSUM) adlı cerrahi skorlama sistemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Endovasküler onarım yapılan hastalarda POSSUM'a göre beklenen mortalite %8 iken, %3 mortalite gerçekleşmiştir.

Sonuç olarak EVAR, daha az ağrı, hastanede kalış süresi, günlük aktiviteye dönüş süresi, kan kaybı, transfüzyon ihtiyacı ve erken dönem mortalite, morbidite oranları ile son zamanlarda giderek artan oranlarda uygulanmaya başlamıştır. Uygun seçilmiş hastalarda belli bir tecrübe kazandıktan sonra kolay uygulanabilen, güvenli bir tedavi seçeneğidir.

Kaynaklar

1. Thomson MM, Sayers Dr. Arterial aneurysms. Vascular and Endovascular Surgery. Pp:254-276. W.Saunders company.2000
2. Nasim A, Thompson MM et al .Current therapy for infrarenal aortic aneurysm. The New England of medicene. 1997;336:59-60.
3. Ranger RS et al The Abdominal aortic aneurysm sac after endoluminal exclusion.B J surgery 1998,82:917-19.
4. Wesley S et al. Repair of abdominal aortic aneurysm by transfemoral endovascular greft placement. Ann Surg, 1994; 220:331-41.
5. Gragg H, et al. Abdominal aortic aneurysms. Radiology, 1996; Jan:25-31.
6. Blum U,Langer W. Et al. Endoluminal stent greft for infrarenal abdominal aortic aneurysms. New England J Medicine, 1997;336:13-20.
7. Zarins CK,White AR. Et al. AneuRX stent graft versusopen surgical repair of abdominal aortic aneurysm.J Vasc Surg1999;29:292-308
8. Broders BL, Kelboom IE. Et al. The efficacy of transfemoral endovascular aneurysms manegment A study of size change of the abdominal aorta during midterm follow up. Eur. J Vasc Endovasc surg, 1997;14:84-90.
9. Görich J, Rilinger N, Sokiranski R, Söldner J, Kaiser W, Krämer SRadiology. Endoleaks after endovascular repair of aortic aneurysm.2001 Feb;218(2):477-80.
10. Veith FJ,Ohki T.At al. Endovascular greft for the treatment of ruptured aortoiliac aneurysms Endovasc Surg 1999,20:88-94.
11. Lipsitz EC, Ohki T, Veith FJ, Suggs WD, Wain RA, Rhee SJ, Gargiulo NJ, McKay J.Delayed open conversion following endovascular

aortoiliac aneurysm repair: partial (or complete) endograft preservation as a useful adjunct. J Vasc Surg. 2003 Dec;38(6):1191-8.

12. Buth J Myocardial stres and quality of life following endovascular and open AAA repair,result of a randomize study. Vascular and endovascular surgery. 1999 Sep;18(3):245-52.
13. Chuter TM Reilly ML.et al. endovascular aneurysms repair in high risk patient s. J Vasc Surg 2000;31: 122-33.
14. Moor SW, Et al. Comparative analysis of endovascular and open AAA repair. Endovascular Surgery. 2000;27:234-9.
15. Krupski WC. Standart surgery ia a beter treatment than endovascular greft for most AAA' s.Vascular and endovascular surgery. 1999 Sep;30(3):509-17.
16. Stenberg WC, Money SR et al.Hospital cost of endovascularversus open repairof abdominal aortic aneurysm. J Vasc Surg.2000;31:237-44.
17. White GH, May j Et Al. Historic control comparison of outcome for matched groups of patients undergoing endoluminal versus open repair o fabdrominal aortic aneurysms. J Vasc Surg.1996;23:210-21.
18. Treharne GD et al. Physiological compparison of open and endovascular aneurysm repair. Br J Surg, 1999;86: 764-8.
19. Muhs BE, Verhoeven EL, Zeebregts CJ, Tielliu IF, Prins TR, Verhagen HJ, van den Dungen JJ. Mid-term results of endovascular aneurysm repair with branched and fenestrated endografts. J Vasc Surg. 2006;44:9-15.
20. Guo W, Liang F, Zhang G, Gai L, Kong Q, Du L. Abdominal aortic aneurysm treated by endovascular stent-graft and conventional surgical repair: a comparison . Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 2000 Jun;38(6):409-11.
21. Hechelhammer L, Lachat ML, Wildermuth S, Bettex D, Mayer D, Pfammatter T. 2.Midterm outcome of endovascular repair of ruptured abdominal aortic aneurysms. J Vasc Surg.2005 May;41(5):752-7.
22. Hyhlik-Dürr A, Weber TF, Kotelis D, Rengier F, Gahlen J, Böck S, Köhler J, Ratusinski CM, Böckler DThe Endurant Stent Graft System: 15-month follow-up report in patients with challenging abdominal aortic anatomies. Langenbecks Arch Surg. 2011 May 25;806-7.

Sorumlu Yazar: Dr. Hakan BULUS
Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi
Genel Cerrahi Kliniği, Ankara - TÜRKİYE
Tel: 356 90 00
E-mail: hakan_bulus@hotmail.com

Kikuchi-Fujimoto Disease

Kikuchi-Fujimoto Hastalığı

Selami TOPRAK¹, Emel KAYA², Özlem AZAP³, Alev OK ATILGAN⁴, Derya KAŞKARI⁵, İbrahim TEK⁶

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara-TÜRKİYE

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara-TÜRKİYE

³Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara-TÜRKİYE

⁴Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara-TÜRKİYE

⁵Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara-TÜRKİYE

⁶Medicana International Ankara Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Ankara-TÜRKİYE

Abstract

Kikuchi-Fujimoto disease is a rare disorder sometimes associated with connective tissue diseases such as systemic lupus erythematosus. The cardinal symptoms are fever, lymphadenopathy and night sweat; consequently it is first necessary to rule out infectious and lymphoproliferative diseases. Histology can allow diagnosis by demonstrating necrotizing histiocyte lymphadenitis. This article concerns a 35-years-old male who diagnosed with Kikuchi-Fujimoto disease.

Keywords: Kikuchi-Fujimoto Disease; histiocytic necrotizing lymphadenitis; lymphadenopathy; fever; lymphoproliferative disease.

Özet

Kikuchi-Fujimoto Hastalığı, oldukça ender görülen ve kimi zaman sistemik lupus eritematozus gibi bağ dokusu hastalıklarıyla birlikte gösterebilen bir hastalıktır. Ateş, lenfadenopati ve gece terlemesinin asıl semptomatolojisini oluşturduğu bu hastalığın tanısında enfeksiyöz ve lenfoproliferatif hastalıkların dışlanması gerekmektedir. Histopatolojik olarak nekrotizan histiyositik lenfadenitisin saptanması önemlidir. Burada Kikuchi-Fujimoto hastalığı tanısı koyulan 35 yaşındaki bir erkek hasta sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kikuchi-Fujimoto Hastalığı; histiyositik nekrotizan lenfadenitis; lenfadenopati; ateş; lenfoproliferatif hastalık.

Introduction

Kikuchi-Fujimoto disease (KFD), also known as histiocytic necrotizing lymphadenitis (HNL), is a self-limiting, benign, and rare systemic lymphadenitis with unknown etiology (1). It was first identified in 1972 by two Japanese pathologists Kikuchi and Fujimoto (2). The disease mainly affects women, with a female/male ratio of 2/1 and mostly seen in Asians, particularly in the Far East (3). The clinic profile consists of lymphadenopathy especially at the cer-

vical region, fever, anorexia, and hepatosplenomegaly.

At our center, a cervical lymph node biopsy performed on a male patient who applied with new-onset neck swelling and pain revealed Kikuchi lymphadenitis. In his past medical history, the patient had tuberculosis and we present this case with the aim of differentiating KFD from lymphoproliferative diseases and especially connective tissue diseases such as systemic lupus erythematosus (SLE).

Case Report

A 35-years-old male patient applied to our Ear, Nose, and Throat Outpatient Clinic with pain at the left side of his neck starting the day before and swelling. Review of systems was negative in terms of any complaint regarding upper respiratory tract infection, fever, fatigue, weight loss, and night sweating. On physical examination, there was a mobile and painful, 1x1.5 cm mass on the left side of the neck, thus sulbactam/ampicillin (SAM) tid 1 g/day (po), for seven days and etodolac 2x400 mg/day (po), for seven days was commenced and on his follow-up a week later, complete blood count, C-reactive protein (CRP), and extensive biochemistry analyses were all within the normal limits. Neck ultrasound revealed bilateral multiple lymph nodes at the cervical chain, the largest being 22x10 mm in dimension and the following nasopharynx and neck magnetic resonance imaging (MRI) demonstrated conglomerate enlarged lymph nodes at the left posterior chain, thus fine needle aspiration biopsy was performed on the lymph node at this region. On cytological examination, there were mature lymphocytes and as there was tuberculosis in his past medical history, PPD skin and sputum ARB tests were performed and gave negative results. In this process, the patient had fever, chills, shivering, and malaise about 2 weeks after the aspiration and on his work-up, CRP was increased, on complete blood count and peripheral blood smear there was lymphocytosis along with a low vitamin B12 level. Liver and kidney function tests and urinalysis was within the normal limits and blood, urine, and stool cultures were negative. Other tests performed during this process were as follows: Brucella and Gruber-Widal agglutination, VDRL, anti HIV, Toxoplasmosis IgM and G, Rubella IgM (IgG: +), Epstein-Barr virus (EBV) IgM (IgG: +), Parvovirus B19 IgM (IgG: +), cytomegalovirus (CMV) IgM, human herpes virus (HHV) type 6 and type 8 serology, and Anti HCV were negative, along with Anti HBs: 44,3 IU/L. No significant result could be obtained from the tests performed for possible infectious etiology and the decision of performing total excisional biopsy on the enlarged lymph node was made, with the prediagnosis of lymphoproliferative disease. Biopsies were taken from the left supraclavicular and left posterior cervical lymph nodes while the patient was under sulbactam/ampicillin (SAM) tid 1 g/day (po) treatment for seven days and the histopathological examination revealed that the basic structure of the lymph node was partially disrupted by diffuse macrophage infiltration and focal necrosis foci, the lesion was rich in macrophages but neutrophil and plasma cells were not significant, and the histopathological findings were in accordance with Kikuchi lymphadenitis (Figure).

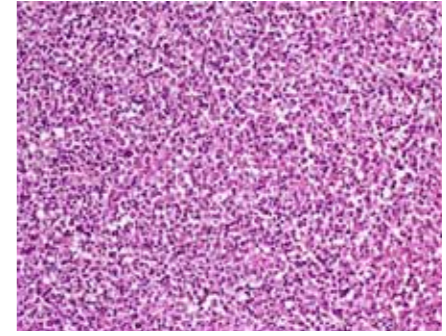


Fig: There are prominence of phagocytic histiocytes with peripherally placed nuclei and nuclear debris (H&E stain, x20 original magnification).

On extensive tests performed for possible tuberculosis, no acid resistant bacilli or fungal microorganism could be demonstrated.

Upon the histopathological diagnosis obtained, wide literature reviews were performed. In order to rule out the association of Kikuchi lymphadenitis with SLE and connective tissue diseases, the patient was consulted with the Rheumatology clinic and his c-ANCA, p-ANCA, C3 complement and C4 complement were negative, while Anti-dsDNA was within normal limits. His antinuclear antibody (ANA) was analyzed successively at two different centers and measured as 1/100 and 1/320, respectively. Nonetheless, he had no malar and discoid rash, photosensitivity, oral ulcers, arthritis, serositis, and renal, neurological, and hematological disorders. Although no diagnosis was made in terms of SLE or connective tissue disease, the decision of follow-up was made for these conditions.

After this, the patient was only given vitamin B12 treatment and at his control 2 months later, he had no complaint. However, when neck ultrasound was compared with the initial ultrasound, there were multiple lymphadenopathies that completely lost its conglomerate structure and decreased more than 50% in size and number. The decision of follow-up without treatment was made and the patient was sent home, bound for his controls at the Hematology and Rheumatology outpatient clinics.

Discussion

KFD, which is yet a disease with unclear etiopathogenesis and of interest is mostly seen in young Asian women, is thought to develop following a hyperimmune reaction, in which autoimmunity triggered by various antibodies and apoptosis play their role (4). As the disease presents itself with any symptoms of upper respiratory tract infections, self-limiting, and does not benefit from antibiotherapy, viral agents have frequently been scrutinized in etiology and related studies are still ongoing (5). Especially EBV, CMV,



HHV-6, and parvovirus B19 were blamed in viral etiology (6). In the literature, KFD was reported following HHV-8, *Toxoplasma gondii*, *Bartonella henselae* (responsible from cat scratch disease), *Yersinia enterocolitica*, *Brucella melitensis*, and human immunodeficiency virus (HIV) infections, however, the cause effect relationship could not definitely be proved in any of these infections.

In KFD, the clinical picture mostly consists of cervical lymphadenopathy and fever seen at a rate of 30-50% (7). On physical examination, hepatosplenomegaly is not rare (3). Weight loss, night sweating, diarrhea, vomiting and skin eruptions are occasionally seen. Laboratory examination may reveal increased erythrocyte sedimentation rate (ESR) and CRP, along with leucopenia (especially neutropenia). Blood and tissue cultures are negative and benefit from antibiotherapy is not expected (8).

The absolute diagnosis of Non-Hodgkin lymphoma (HNL) is made with total excisional biopsy (5). The histopathological diagnosis is very important as the clinical findings resemble SLE and lymphoproliferative diseases. In SLE pathology, diffuse necrosis and karyorrhexis were found along with plasma cell infiltration and the presence of hematoxylin bodies; while in KFD, there is regional necrosis at the paracortical regions that lead to partial distortion at the normal lymph node structure and cellular infiltration consisting of histiocytes and immunoblasts that are not associated with karyorrhectic debris and polymorphonuclear leucocytes (3). In KFD, the cell population showing frequent mitosis can be confused with NHL. In a study, it was reported that 29% of patients diagnosed as KFD had the prediagnosis of NHL or Hodgkin lymphoma (8). Histiocytes with various morphologies and karyorrhexis can be seen in high grade lymphomas. However, NNL is differentiated from lymphomas by atypical cells and the absence of monomorphic appearance (3). Thus, histopathological diagnosis made by an experienced hematopathologist is fundamental.

The presented case had tuberculosis in his past medical history and HFD is confused with tuberculosis histopathologically and clinically, with literature reports stating the association of KFD in patients with passed tuberculosis, along with cases diagnosed as HFD histopathologically while under treatment with the initial diagnosis of tuberculous lymphadenitis lead us rule out the diagnosis of tuberculosis in the present patient. In addition to negative sputum ARB and normal PPD skin test, the absence of granulomas, Langhans type giant cells, and caseous necrosis also eliminated tuberculosis.

KFD, which has no specific treatment, self-limits itself in 1 to 6 months clinically (1). However, non-steroid anti-inflammatory agents can be given for symptomatic treat-

ment and there are reports using corticosteroids and monocycline from tetracycline antibiotics in complicated cases (9). The recurrence of disease is reported as 3,3 % (1).

Although the case presented had no complaints in his control 2 months later and his pathological findings on physical examination and radiology resolved significantly, he will be under close follow-up because, under the light of the literature, SLE or another connective tissue disease can develop a few years after the onset of disease and despite being rare, recurrences can be seen (10).

As a result; the aim of this case report is to make us remember KFD, which can be confused with many benign and malign diseases because of its clinical presentation, in the differential diagnosis of lymphadenopathy in order to prevent many unnecessary and faulty tests and treatments.

References

1. Archibald DJ, Carlson ML, Gustafson RO. Kikuchi-fujimoto disease in a 30-year-old caucasian female. *Int J Otolaryngol*. 2009; 2009: 901537. Epub 2009 Dec 20.
2. George TI, Jones CD, Zehnder JL, et al. Lack of human herpesvirus 8 and Epstein-Barr virus in Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Hum Pathol*. 2003 Feb; 34(2):130-5.
3. Ramirez AL, Johnson J, Murr AH. Kikuchi-Fujimoto's disease: an easily misdiagnosed clinical entity. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001 Dec; 125(6):651-3.
4. Bosch X, Guilbert A, Miquel R, Campo E. Enigmatic Kikuchi-Fujimoto disease: a comprehensive review. *Am J Clin Pathol*. 2004 Jul; 122(1):141-52.
5. Huh J, Chi HS, Kim SS, Gong G. A study of the viral etiology of histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease). *J Korean Med Sci*. 1998 Feb; 13(1):27-30.
6. Adhikari RC, Sayami G, Lee MC, et al. Kikuchi-Fujimoto disease in Nepal: a study of 6 cases. *Arch Pathol Lab Med*. 2003 Oct; 127(10): 1345-8.
7. Bosch X, Guilbert A. Kikuchi-Fujimoto disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2006 May 23; 1:18.
8. Dorfman RF, Berry GJ. Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis: an analysis of 108 cases with emphasis on differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol*. 1988 Nov; 5(4):329-45.
9. Jang YJ, Park KH, Seok HJ. Management of Kikuchi's disease using glucocorticoid. *J Laryngol Otol*. 2000 Sep; 114(9):709-11.
10. Nieman RB. Diagnosis of Kikuchi's disease. *Lancet*. 1990 Feb 3; 335(8684):295.

Corresponding Author: Dr. Selami TOPRAK
Baskent University Medical School
Hematology Department
Bahcelievler Ankara - TURKEY
Tel: 0 532 656 02 06
E-mail: sktoprak@yahoo.com

30 Yıldır Süregelen Bir Lupus Vulgaris Olgusu

A Case Of Lupus Vulgaris Of 30 Years

R. Ferda ARTÜZ¹, Ezgi ERTUĞRUL¹, Muhterem POLAT¹, Canan KAYA¹, Özge HAN², Nuran ALLI¹

¹Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Dermatoloji Kliniği, Ankara- TÜRKİYE

²Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Patoloji Kliniği, Ankara- TÜRKİYE

Özet

Kutanöz tüberkülozun en sık formu olan lupus vulgaris, önceden mycobacterium tuberculosis karşı duyarlanmış bireylerde ortaya çıkar. Bazı kutanöz tüberküloz vakalarının klinik pratikte atlanması, geç tanı ve artmış morbiditeye neden olmaktadır.

51 yaşındaki erkek hasta sol preauriküler bölgede 30 yıldır süregelen plak lezyon nedeniyle başvurdu. Histopatolojik incelemede granülatöz infiltrasyon saptandı. Mantoux reaksiyonu pozitif. Klinik şüphe ve yapılan histopatolojik inceleme bizi tanıya götürdü. Tüberkülozun tekrar pandemiye yol açma tehdidinin olduğu günümüzde morbiditenin önlenmesi ve enfeksiyonun kontrolünde erken tanı ve tedavinin her zamankinden daha da önemli olduğu kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Deri tüberkülozları; Lupus vulgaris.

Abstract

Lupus vulgaris is the most common form of cutaneous tuberculosis occurring in previously sensitized individuals to mycobacterium tuberculosis. Some cases of cutaneous tuberculosis are frequently overlooked in clinical practice leading to late diagnosis and increased morbidity. A 51 year old male patient presented with a plaque lesion on his left preauricular region since 30 years. Histopathological examination showed granulomatous infiltration. The mantoux reaction was positive. Clinical suspicion and histopathology led to the diagnosis. We think, today when tuberculosis threatens to burst into pandemics again, early diagnosis and treatment of the infection are more important than ever to control and prevention of morbidity.

Keywords: Skin tuberculosis; Lupus vulgaris.

Giriş

Lupus vulgaris tüberküloz basillerinin eksojen olarak otoinokülasyon ile veya endojen olarak vücuttaki bir tüberküloz odağından direkt yayılım (hematojen veya lenfojen) ile deriye gelmesiyle oluşan bir deri tüberkülozu formudur. Çok yavaş ilerleyen kronik bir hastalıktır. Hastalar tanı konulduğunda uzun süreli (20-40 yıla varan) öyküler verebilirler (1). Biz burada daha önce aldığı tedavilerden yarar görmeyen ve 30 yıllık bir süreç sonunda lupus vulgaris tanısı alan bir olgu sunuyoruz.

Olgu

51 yaşında erkek hasta sol kulak kepçesi önünde hafif ağrılı kırmızı kabarıklık şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Öyküsünden 30 yıl önce sol kulak önünde başlayan, zamanla büyüyen kırmızı renkli kabarıklık alan nedeniyle birçok kez doktora başvurduğu, değişik krem tedavileri kullanmasına rağmen fayda görmediği öğrenildi.

Sistem sorgulamasında herhangi bir şikayeti olmayan hastanın özgeçmişinden 20 yıldır diyabet nedeni ile oral anti-

diyabetik ilaç kullandığı öğrenildi. Soygeçmişinde herhangi bir özellik yoktu.



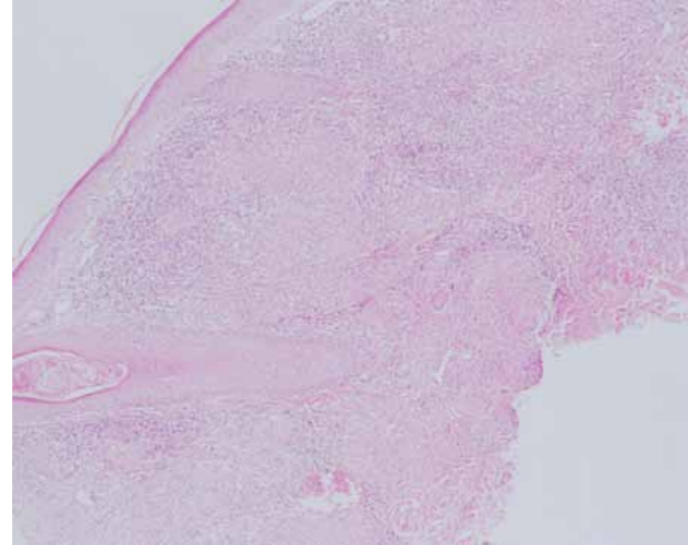
Resim 1- Sol yanakta preauriküler bölgede parlak eritemli yer yer atrofik plak lezyonu.

Başvurusunda yapılan dermatolojik muayenesinde yüzünde solda preauriküler bölgede, sol kulağın bir kısmını da içine alarak postauriküler bölgeye uzanan yer yer telenjektaziler içeren keskin sınırlı, palpasyonla sert ve hafif hassas plak lezyonu mevcuttu. Sol kulak memesinde rezorbsiyon izleniyordu.



Resim 2- Sol kulak memesinde rezorbsiyon

Hastanın preauriküler bölgedeki lezyonundan lupus vulgaris, diskoid lupus eritematozus ve sarkoidoz ön tanıları ile bir adet punch biyopsi alındı. Histopatolojik incelemede, yüzeyde izlenen epidermis altında dermiste, çok sayıda birbiri ile birleşme eğiliminde, çevrelerinde lenfositik infiltrasyon izlenen granülomlar gözlemlendi. Granülomların bazılarında langhans tipi multinükleer dev hücreler dikkati çekti. Bu histopatolojik bulgular ile 'noduler dermatitis, histiosit predominant tüberküloid tip, klinik ile uyumlu olduğu takdirde lupus vulgaris düşündürmektedir' şeklinde rapor edildi (B-06645/10).



Resim 3- Epidermis altında bazılarında langhans tipi dev hücrelerinde izlendiği granülom yapıları (H&E X 40)

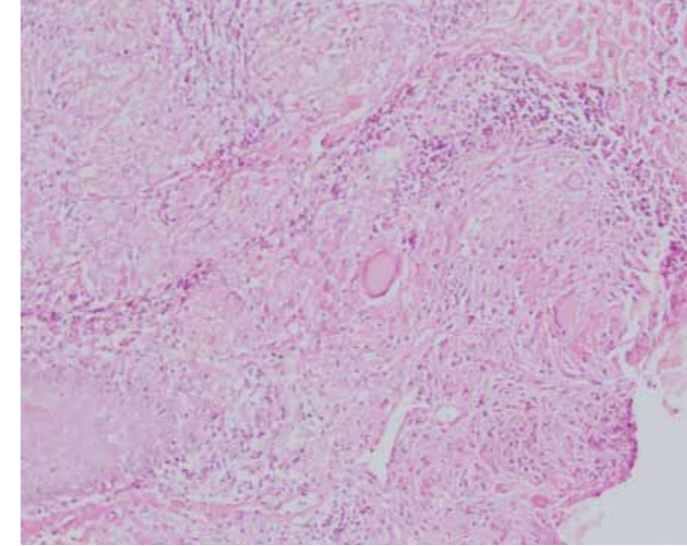
Lupus vulgaris tanısı ile hospitalize edilen hastanın tetkikleri istendi. Hemogram, sedimentasyon, CRP ve rutin biyokimya tetkikleri normaldi. PA AC grafisi normal olarak raporlandı. Abdominal USG'sinde safra kesesinde taş ile uyumlu ekojenite saptandı. Toraks tomografisinde sağ akciğer apeksinde fibrotik yapılanmalar mevcuttu. PPD'si 18 mm, skarsız olarak okundu. Bu bulgularla göğüs hastalıklarına danışılan hastada sistemik tüberküloz odağı düşünülmüdü. Hastaya lupus vulgaris tanısı ile 4'lü antitüberküloz tedavi (INH, RIF, Pirazinamid, Etambutol) başlandı ve hasta takibe alındı. Takiplerinde hastanın tedaviden çok iyi yarar gördüğü ve lezyonun iyileştiği gözlemlendi.

Tartışma

Deri tüberkülozları, akciğer dışı tüberkülozlar içinde nadir olarak görülür (2,3). Bunlar içinde en sık rastlanan tip lupus vulgaristir. Sıklıkla servikal adenit veya pulmoner tüberküloz gibi herhangi bir yerdeki tüberküloz odağından lenfojen/hematojen yolla yayılım veya direk inokülasyon sonucu gelişir (4,5).

Lupus vulgaris en sık burun, yanaklar, kulak memelerine lokalize olur ve %90 baş boyun bölgesinde görülür. An-

cak gluteal bölge ve göğüs gibi vücut alanlarında yer alan ve keloidler üzerinde ortaya çıkan olgular da bildirilmiştir(2,6,7).



Resim 4- Birleşme eğilimindeki granülom yapıları ve langhans tipi multinükleer dev hücreler (H&E X100).

Deri lezyonları lupom denilen yumuşak kıvamlı tüberkülozlerden oluşur (8). Tüberküller atrofik skatrislerle iyileşir, skatrisler üzerinde yeni lezyonlar gelişebilir. Tanıda lezyonlu bölgeden alınan deri örneğinin histopatolojik incelemesinde, kazeifikasyon nekrozu ve epitelooid hücrelerle birlikte langhans tipi dev hücrelerin bulunduğu granülomlar gözlenir (1).

İlerleyen dönemlerde lupus vulgaris lezyon ve skatrislerine bağlı olarak doku kaybı, mutilasyon, mikrostomi, ektropiyon ve nazal perforasyon gibi komplikasyonlar gelişebilir. Skatrisler üzerinde %10 oranında yassı hücreli kanser oluşumu bildirilmiştir (1,8,10)



Resim 5- 6 aylık tedavi sonrasında hastada görülen belirgin iyileşme

Sonuç olarak tüberkülozun ülkemizdeki yaygınlığını da göz önünde bulundursak özellikle baş boyun bölgesindeki kronik deri lezyonlarının ayırıcı tanısında lupus vulgarisin de akılda tutulması uygun olacaktır. Böylece erken tanı ve tedavi ile deri tüberkülozlarında görülebilecek komplikasyonların gelişiminin engellenebileceği ve son zamanlarda tüberküloz enfeksiyon vakalarındaki artışın kontrol altına alınabileceği kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. Leocata P, Crisman G, Vitale RA, Siniscalchi G, Biondi P, Colella G. Squamous cell carcinoma arising from long-term (50-year) lupus vulgaris: is there a need for a close medical follow up in such chronic diseases? *Le infect in med.* 4:249-53,2009.
2. Jain VK, Aggarwall K, Jain S, Singh S, Hypertrophic lupus vulgaris: An unusual presentation. *Indian J DERMATOL.* 54:287-9,2009.
3. Afsar SF, Afsar I, Diniz G, Asilsoy S, Sorguç Y. Lupus vulgaris in a pediatric patient. *Braz J infect Dis.* 12(2):152-4,2008.
4. Hassan İ, Ahmad M, Masood Q. Lupus vulgaris: An atypical presentation. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 76:180-1,2010.
5. Farsinejad K, Daneshpazhooh M, Sairafi H, Barzegar M, Mortazavizadeh M. Lupus vulgaris at the site of BCG vaccination: report of three cases. *Clin and exper dermatol.* 34:167-9,2008.
6. Saritha M, Parveen AB, Anandan V, Priyavathani RM, Tharani GK. Atypical forms of lupus vulgaris-a case series. *Int J Dermatol.* 48:150-3,2009.
7. Jena S, Mishra SS. Lupus vulgaris on keloid. *J Dermatol Venereol Leprol.* 68:147-8,2002.
8. Patrascu V, Georgescu VC, Tanase EL, Mogoanta SS. Metastasized squamous cell carcinoma developed on lupus vulgaris. *Romanian J Morphol and Embryol.* 49(1):91-6,2008.
9. Kaur S, Thami GP, Singhal SK. Lupus vulgaris causing nasal perforation: Not a thing of the past. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 69:182-3,2003.
10. Mastwaled MH, Donan C. Lupus vulgaris with squamous cell carcinoma. *J of Cutan Pathol.* 14(12):939-41,2007.

Sorumlu Yazar: Doç. Dr. Refika Ferda ARTUZ
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
1. Dermatoloji Kliniği, Ankara - TÜRKİYE
Tel: 508 56 32

Moxifloxacin-Associated Neutropenia In A Chronic Lymphocytic Leukemia Patient

Bir Kronik Lenfositler Lösemi Olgusunda Moksifloksazin Kullanımına Bağlı Gelişen Nötropeni

Selami Kocak TOPRAK, Gül İLHAN, Neslihan ANDIÇ, Emel KAYA, Elçin ERDOĞAN, Sema KARAKUŞ

Baskent University School of Medicine, Hematology Department, Ankara, TURKEY

Abstract

Ciprofloxacin, norfloxacin, and trovafloxacin have been reported to associate neutropenia. However; another quinolone-derived antibiotic moxifloxacin related neutropenia is unusual. Herein, we present a chronic lymphocytic leukemia patient entering the state of deep neutropenia with moxifloxacin treatment.

Keywords: Moxifloxacin, neutropenia, quinolone-derived antibiotic, chronic lymphocytic leukemia.

Özet

Moksifloksazin, genel olarak kronik bronşitin akut alevlenmesi, toplumdan kazanılan pnömoni, cilt enfeksiyonları ve komplike karın içi enfeksiyonlarda kullanılan bir antibiyotiktir. Yan etkileri arasında baş ağrısı, baş dönmesi, ishal, bulantı, tat duyusu kaybı ve epigastrik ağrı sayılabilir. Siprofloksazin, norfloksazin ve trovafloksazin gibi diğer kinolon türevi antibiyotiklerin nötropeniye yol açtıklarına ilişkin yayınlar olmasına karşın halihazırda moksifloksazin kullanımında böyle bir yan etki beklenmemektedir. Burada ileri evre kronik lenfositler lösemi olgusunda kemo-terapi sürecinde gelişen pnömoni atağında üst üste kullanılan moksifloksazin tedavilerini takiben gelişen bir nötropeni tablosu sunulmaktadır. Moksifloksazin ilişkili nötropeni gelişimi ender de olsa bu antibiyotik kullanımı sırasında akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Moksifloksazin, nötropeni, kinolon türevi antibiyotik, kronik lenfositler lösemi.

To the Editor;

Moxifloxacin is a quinolone-derived antibiotic that is used in the acute exacerbation of chronic bronchitis, community acquired pneumonia, skin infections, and complicated abdominal infections, with the potential to be effective against beta-lactam and macrolide resistant *Streptococcus pneumoniae*. Adverse effects include diarrhea, dizziness, headache, epigastric pain, nausea, and taste perversion. Here, a patient entering the state of deep neutropenia with moxifloxacin treatment is presented.

When a 54 years old male patient who was given one cycle of fludarabine-cyclophosphamide treatment for Rai stage IV chronic lymphocytic leukemia applied to the hospital approximately 25 days after his chemotherapy with complaints of chest pain, fever, and dry coughing, it was determined that he had a pneumonic infiltration at the basal part of his left lung. The patient was consulted with the Infectious Diseases Department and a combination of ceftriaxone and clarithromycin was commenced for 14 days. In his next follow-up a month later, he still had fever along with a high C-reactive protein level. As his lung roentgenog-

ram revealed a consolidated area in accordance with the previous pneumonic infiltration, moxifloxacin treatment once a day in a dose of 400 mg/day was given for 14 days. His pre-treatment white blood cell count was $3,8 \times 10^9/L$, while it decreased to $2,5 \times 10^9/L$ (neutrophil count: $0,9 \times 10^9/L$) on the 3rd day of treatment. However, this was thought to be a part of his current infection or chemotherapy related late neutropenia. The granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) was applied as a single dose of 300 µg and his white cell count increased to $5,3 \times 10^9/L$ and thus, along with improved general status, a second cycle of fludarabine-cyclophosphamide chemotherapy was given. The white blood cell count decreased following the completion of chemotherapy and the patient entered a state of deep neutropenia. In this period, neutropenia improved with G-CSF support. In his follow-up performed two weeks later, the patient had fever and on lung roentgenogram, there was a suspected infiltration in accordance with the previous pneumonia, thus moxifloxacin treatment once a day in a dose of 400 mg/day was started again, with a plan of using the treatment in 21 days. The follow-up revealed clinical and laboratory response to treatment. However, the white blood cell count was $8,0 \times 10^9/L$ before antibi-otherapy, while being $2,5 \times 10^9/L$ four days later. The patient came back for his third cycle of chemotherapy when he was on the 20th day of moxifloxacin treatment. In addition, he continued taking allopurinol, nifedipine, omeprazole, calcium carbonate, oral vitamin B and C complexes, and furosemid propagates as he used to. As the white blood cell count measured twice was $0,4 \times 10^9/L$ and the absolute neutrophil count was $0 \times 10^9/L$, a bone marrow aspiration was performed and revealed that there was an advanced suppression in myeloid precursor cells and there was an increase in the erythroid series. After two cycles of chemotherapy, the bone marrow of the patient had not yet been evaluated in terms of a response and yet, there was no increase in lymphocytes. Clinically, no pathology regarding primary disease progress was established. As the patient had no signs and symptoms in terms of infection, moxifloxacin was stopped, along with furosemid, allopurinol, and oral vitamin B and C complexes that he had been using for a time and G-CSF 480 µg was commenced once a day. On the 11th day of G-CSF treatment, the patient was no longer neutropenic. The white blood cell count returned to normal and his chemotherapy was continued. As a result; as the neutropenic state persisted twice following use of moxifloxacin, this drug was considered as the causing factor.

The quinolone-derived antibiotics ciprofloxacin, norfloxacin, and trovafloxacin have been reported to associate neutropenia [1-6]. However, only one case with neutropenia

associating moxifloxacin use has been published [7]. In cases under moxifloxacin treatment, this unexpected adverse effect should be kept in mind.

Kaynaklar

1. Imrie K, Gold W, Salit I, Keating A. Ciprofloxacin-induced neutropenia and erythema multiforme. *Am J Hematol.* 1993 Jun; 43(2): 159-60.
2. Pons M, del Blanco J, Mateo L, Juanola X. Ciprofloxacin-induced neutropenia: an infrequent adverse effect. *Med Clin (Barc).* 1991 Sep 7; 97(7): 276-7.
3. Urquia A, Ziad F, Serrano R, Lacasa J, Llinares F. Agranulocytosis caused by norfloxacin *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 1989 May; 7(5): 281-2.
4. Patoia L, Guercioli R, Menichetti F, Bucaneve G, Del Favero A. Norfloxacin and neutropenia. *Ann Intern Med.* 1987 Nov; 107(5): 788-9.
5. Mitropoulos FA, Angood PB, Rabinovici R. Trovafloxacin-associated leucopenia. *Ann Pharmacother.* 2001 Jan; 35(1): 41-4.
6. Choo PW, Gantz NM. Reversible leucopenia related to ciprofloxacin therapy. *South Med J.* 1990 Nov; 83(11): 1366-7.
7. Chang CM, Lee NY, Lee HC, et al. Moxifloxacin-associated neutropenia in a cirrhotic elderly woman with lower extremity cellulitis. *Ann Pharmacother.* 2008 Apr; 42(4): 580-583.

Corresponding Author: Dr. Selami Kocak TOPRAK
Baskent University Medical School
Hematology Department
Bahcelievler Ankara - TURKEY
E-mail: sktoprak@yahoo.com

Diyabetik Hastaların Alt Ekstremitelerinde Gelişen Nekrotizan Fasiit: Derleme ve İki Olgu Sunumu

Necrotizing Fasciitis In The Lower Extremities of Diabetic Patients: A Review And Report of Two Cases

Mustafa DURGUN¹, Suna Öğücü DURGUN², H. Rıfat ÖZAKPINAR¹, A. Avni Tolga ERYILMAZ¹, H. Fatih ÖKTEM¹, Ali Teoman TELLİOĞLU¹

¹ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği, Ankara - TÜRKİYE

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara - TÜRKİYE

Özet

Nekrotizan fasiit, aerobik ve anaerobik çok sayıda bakterinin sebep olduğu, yüzeysel fasya ve cilt altı yağ dokusunun etkilendiği nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonları olarak tanımlanmaktadır. Nekrotizan fasiit gelişimine yatkınlık oluşturan faktörler başta diyabet olmak üzere obezite, ileri yaş, sigara, alkol, malignite, vasküler hastalıklar, kronik kalp ve akciğer hastalıkları, intravenöz ilaç bağımlılığı ve steroid kullanımı olarak sayılabilir. Özellikle diyabetik hastalarda gelişen nekrotizan fasiit yüksek mortalite ile seyredebilmektedir. Bu hastalarda semptomlar normal hastalara göre farklı olabileceğinden tanıda gecikmeler olmakta, erken cerrahi debridman yapılamamakta ve hasta kaybedilebilmektedir. Bu yazıda kliniğimizde yakın dönemde takip ettiğimiz, alt ekstremitelerinde nekrotizan fasiit gelişmiş 2 diyabetik hastayı sunmayı ve literatürü gözden geçirerek risk faktörleri, etioloji, teşhis ve tedaviyi tartışmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Fasiit, Nekrotizan, Diyabetik Ayak, Debridman

Abstract

Necrotizing fasciitis are defined as soft tissue infections in which superficial fascia and subcutaneous fatty tissue are affected. It is caused by numerous aerobic and anaerobic bacteria. Such factors as diabetes, obesity, advanced age, smoking, alcohol, malignancy; vascular diseases, chronic heart and pulmonary diseases, intravenous drug addiction, and steroid use lead to predilection. The mortality rate due to necrotizing fasciitis in diabetic patients in particular may be high. In such patients, symptoms may be different from those of normal patients; thus, diagnosis may be delayed, resulting in delayed surgical intervention and mortality. Here we present 2 diabetic patients with necrotizing fasciitis in the lower extremities that were recently followed-up in our department and to discuss risk factors, etiology, diagnosis, and treatment in the light of relevant literature.

Keywords: Fasciitis, Necrotizing, Diabetic Foot, Debridement

Giriş

Nekrotizan fasiit(NF) cilt, ciltaltı dokular ve fasyanın ilerleyici nekrozu ile karakterize, yaşamı tehdit eden bir yumuşak doku enfeksiyonudur. Genellikle ekstremitelerde, gövdede ve perineal bölgede gelişir. Nekrotizan fasiit gelişiminde risk faktörleri olarak diyabet, obezite, ileri yaş, sigara, alkol, malignite, periferik damar hastalıkları ve intravenöz ilaç bağımlılığı sayılabilir (1,2,3,4,5). Diyabetik hastalarda lökositlerin fagositoz ve kemotaktik fonksiyonlarının bozuk olması, vasküler sorunlar, nöropati bu hastaları enfeksiyonlara yatkın hale getirmektedir (5,6). Tanı ve tedavide gecikme olduğunda bu tablo hızla ilerleyerek sepsis ve ölüme neden olabilmektedir. Bu yazıda alt ekstremitelerinde nekrotizan fasiit gelişen 2 diyabetik hastanın sunumuyla birlikte literatür gözden geçirilerek risk faktörleri, etioloji, tanı ve tedavinin tartışılması amaçlanmıştır.

Olgu Sunumu

Olgu 1: 28 yaşında Tip 1 diyabeti olan hasta kan şekeri regülasyonu için başka bir merkezde takip edilirken uyluk bölgesinde şişlik, kızarıklık gelişmiş ve ateşi olmuş. Hastaya intravenöz antibiyotik başlanmış. Ateşi düşmeyen, uyluk bölgesinde kızarıklığı artan ve kan şekeri regülasyonu yapılamayan hasta, hastanemizin Endokrinoloji bölümüne oradanda kliniğimize yönlendirilmiş. Kliniğimize kabul edilen hastanın fizik muayenesinde sol uyluk anteriorundan laterale ve posteriora doğru uzanan bölgede cilt nekrozu mevcuttu. Nekrotik alanın etrafında eritem, ısı artışı ve ödem mevcuttu. Uylukta nekrotik bölgenin proksimalinde 3 cm çaplı tabanı nekrotik doku defekti vardı. Yara yeri kültürü alındıktan sonra Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğine konsülte edilen hastaya Piperasilin tazobaktam başlandı. Hastanın kliniğimizde alınan kültüründe Pseudomonas Aeroginosa üredi. Endokrinoloji bölümüne kan şekeri düzenlenen hasta operasyona alındı. Cilt ciltaltı dokular derin fasyal plana kadar debride edildi (Resim1).



Resim 1: Sol uyluk anteriorundan lateral ve posteriora doğru uzanan nekrotik dokular cilt, ciltaltı dokuların derin fasyal plana kadar debride edilmiş hali görünmektedir.

Postoperatif dönemde yara pansumanları ile takip edilen hasta 2 kez daha operasyona alınarak debridman yapıldı. Yara yerinde enfeksiyon belirtileri geriledi ve sağlıklı granülasyon dokusunun geliştiği görüldü. Hasta postoperatif 25. gününde operasyona alınarak uyluktaki doku defekti kısmi kalınlıktaki deri grefti ile onarıldı. Hasta şifa ile taburcu edildi.

Olgu 2: 15 yıldır Tip 2 diyabeti olan 60 yaşındaki hastanın 2-3 ay önce topuğunda yara oluşmuş. Yarasında zamanla akıntı başlamış ve pansumanlar ile takip edilmiş. Yara yerinde koku olması ve akıntısı artan hasta polikliniğimize başvurdu. Kliniğimize yatırılan hastanın fizik muayenesinde sağ ayak topuğunda, üzeri nekrotik cilt ile örtülü fluktuasyon veren yara mevcuttu. Kan şekeri regülasyonu için Endokrinoloji bölümüne konsülte edilen hastaya insülin tedavisi başlandı. Yara yerinden kültür alınan hastaya Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğine danışılarak İmipenem başlandı. Hasta kreatinin düzeylerindeki artış nedeniyle Nefroloji Kliniğine konsülte edildi. Akut böbrek yetmezliği (ABY) düşünülen hasta diyalize alındı. Hastanın genel durumunun bozulması üzerine yoğun bakıma transfer edildi. Yoğun bakımdaki takibinde hastanın ayak bölgesindeki enfeksiyonun bacağına yayılım gösterdiği, ayak dorsalinde hemorajik büller oluştuğu ve sepsis bulgularının geliştiği görüldü (Resim 2).



Resim 2: Sağ ayak ve bacakta nekrotizan fasiit gelişen hastada ayak bileği çevresinde cilt nekrozu, ayak dorsalinde ise hemorajik bül formasyonu gözlenmektedir.

Bunun üzerine hasta acil operasyona alındı. Operasyon sırasında ayakta osteomyelit bulguları, bacakta ise cilt altı ve fasyada nekroz olduğu ve bu nekrozun diz bölgesine kadar yayıldığı görüldü. Yarasından kültür alınan hasta intraoperatif Ortopedi Kliniğine konsülte edildi. Ortopedi Kliniğince dizaltı amputasyon yapıldı. Amputasyon proksimalinde vaskülit bozulmuş cilt ve cilt altı dokular tamamen eksize edildi. Postoperatif dönemde hastanın genel durumunda düzelme ve sepsis bulgularında gerileme oldu. Hastanın diyaliz ihtiyacı olmadı. Alınmış olan



yara kültüründe üreme olmadı. Hastaya 2 kez daha debridman yapıldı. Hastanın yara yerindeki enfeksiyonun devam etmesi üzerine Ortopedi Kliniğine konsülte edilerek diz üstü amputasyon yapıldı. Hastanın genel durumunun tamamen düzelmesi ve yara yerinde problem olmaması üzerine taburcu edildi.

Tartışma

Nekrotizan fasiit olarak tanımlanan durum tarihsel süreç içerisinde Hipokrat tarafından 'erizipelin bir komplikasyonu' olarak, fornier tarafından 'fornier gangreni' olarak, Meleney tarafından 'akut streptokokkal gangren' olarak adlandırılmıştır. Nekrotizan fasiit terimi ilk kez 1952 yılında Wilson tarafından alttaki kas dokusunun sağlam kalmasına rağmen cilt altı yağ dokusunda ve fasyada nekroz gelişmesi olarak tanımlanmıştır. Günümüzde aerobik ve anaerobik çok sayıda bakterinin sebep olduğu yüzeysel fasya ve cilt altı yağ dokusunun etkilendiği nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonları olarak tanımlanmaktadır (7,8,9).

Nekrotizan fasiit genellikle immün sistemin baskılandığı durumlarda gelişir. Nekrotizan fasiit gelişimine yatkınlık oluşturan faktörler başta diyabet olmak üzere obezite, ileri yaş, sigara, alkol, malignite, periferik damar hastalıkları, kronik kalp ve akciğer hastalıkları, intravenöz ilaç bağımlılığı ve steroid kullanımı olarak sayılabilir (1,2,3,4,5). Diyabetik hastalarda lökositlerin fagositoz ve kemotaktik fonksiyonlarının bozuk olması, vasküler sorunlar, nöropati gelişimi bu hastaları enfeksiyonlara yatkın hale getirmektedir (5,6). Bu hastalarda ayakta başlayan basit bir enfeksiyon hızla ilerleyerek tüm ekstremitelere yayılabilir. Enfeksiyonun kontrol altına alınamadığı durumlarda sepsis gelişebilir ve ekstremitenin amputasyonu gerekebilir. Bazen herhangi bir risk faktörü olmadan tamamen sağlıklı bireylerde de nekrotizan fasiit gelişebilmektedir (10,11). Burada sunduğumuz iki hastada da risk faktörü olarak diyabet mevcuttu. Birinci olguda enfeksiyon ve nekroz kontrol altına alınarak ekstremiteler kurtarılabildiği için dizüstü amputasyon yapılmıştır.

Nekrotizan fasiitte görülen fasyal nekroz ve sistemik toksisiteden tek bir bakteri sorumlu değildir. Çoğunlukla hastalığın ağır seyirinden fakültatif aerob ve anaerob bakterilerin sinerjistik etkileri sorumludur. Nekrotizan fasiit bakteriyolojik etkenlerine göre iki gruba ayrılır. Tip1, polimikrobiyaldir. En az bir anaerob bakteri (en sık *Bacteroides* spp ve *Peptostreptococcus* spp.) ile bir veya daha fazla fakültatif anaerob bakteri (A grubu dışındaki streptokoklar ve barsak bakterileri (E. Coli, *Enterobacter*, *Klebsiella* ve *proteus*) beraberce etkindir. P. Aeroginosa nadiren et-

kendir. Tip 2 de ise S. Pyogenes etkindir. Yalnız başına etken olabileceği gibi S. Aureus ile beraber enfeksiyon etkeni olabilir (12,13).

Nekrotizan fasiitte enfeksiyon alanı eritemli, şiş, ağrılı ve hassastır. Başlangıç selülit bulgularını takiben, cilt düz parlak ve ödemli bir hal alır. Eritem diffüz olarak yayılır ve indurasyon görülmez. Kesin bir demarkasyon hattı yoktur. Üç-beş gün içinde cildin rengi koyulaşır vezikül ve büller gelişir. Başlangıçta büller seröz bir sıvı ile dolu iken daha sonra hemorajik bir vasıf alır. Yüzeysel fasya ve subkutan dokuda nekroz gelişir. Bunun sonucu olarak cilt altında genellikle kötü kokulu sıvı birikir. Hastalığın 4-5. gününde mor renkli cilt tamamen gangrenöz bir hal alır. Bu arada subkutan sinirlerdeki hasar nedeniyle daha önce hassas ve ağrılı olan ciltte hipoestezi veya anestezi gelişir. Enfeksiyon yerinden bakterilerin ve bakteriyel toksinlerin dolaşma geçmesi ile sepsis gelişir. Hastalarda lokal belirtiler ile beraber yüksek ateş, toksemi, şok ve multiorgan yetmezliği bulguları ortaya çıkar. Tedavi edilmeyen olgular kesin ölüm ile sonuçlanır (12,13,14,15).

Nekrotizan fasiitin erken tanısı öncelikle klinik şüpheye dayanır. Başlangıç semptomları selülit ile aynıdır. Hastada şiddetli lokal ağrı, ateş ve sistemik toksisitenin, özgül olmayan hikaye ve fizik muayene bulguları ile beraber bulunması önemli ipuçlarıdır. Diyabetik hastalarda gelişen NF'te nöropati nedeniyle önemli bir belirti olan ağrı olmayabilir. Bazı araştırmacılar nekrotizan fasiitten şüphelenilen olgularda biyopsi alınması ve frozen ile incelenmesini önermektedirler. Ancak hastanın kliniğinin kötüye gittiği durumlarda ve NF'i destekleyen fizik muayene bulgularının varlığında acil cerrahi debridman yapılmalıdır. Çünkü erken cerrahi debridman, prognozu olumlu yönde etkilemektedir (a b c).

Nekrotizan fasiitin başarıyla tedavi edilebilmesi için anahtar nokta erken tanının ardından uygulanacak acil ve agresif cerrahi debridmandır. Uygun antimikrobial tedavi ve destek tedavisine hemen başlanmalıdır. Debridman sırasında şüpheli dokularda dahil olmak üzere tüm nekrotik dokular debride edilmelidir. Oluşan defektin büyüklüğü göz ardı edilerek gerekli agresif girişim yapılmalıdır. İlk debridman yetersiz yapıldığında, gangren hızla ilerleyerek hastalarda sepsis ve ölüme yol açabilir. Ekstremiteyi tutan nekrotizan fasiitte özellikle diyabetli hastalarda enfeksiyonun kontrolü için amputasyon gerekebilir. Bu hastaların ameliyat öncesi ve sonrası bakımları yoğun bakım ünitelerinde gerçekleştirilmelidir (12,13,14,15).

Nekrotizan fasiitin tedavisinde antibiyotikler ampirik olarak başlanır ve kültür sonucuna göre değiştirilebilir. Polimikrobial enfeksiyonların sıklığı göz önünde bulundurularak, ampirik tedavide tüm olası ajanları kapsayacak şekil-

de antibiyotik rejimleri başlanmalıdır. Bu amaçla bir aminoglikozit ile klindamisin kombinasyonu veya ampicilin/sulbaktam tedavisi uygun olabilir. A grubu streptokok enfeksiyonlarında ve klostridyal enfeksiyonlarda yüksek doz kristalize penisilin ilk seçenektir. Kültür sonuçları ve duyarlılık durumlarına göre tedavi yeniden gözden geçirilir (13,16,14).

NF'te yara bakımı için topikal antimikrobiyal pomadlar kullanılabilir. Pansumanlar günde 3-4 kez değiştirilmelidir. Son rekonstrüksiyon için enfeksiyonun tamamen ortadan kalkması ve sepsisin sistemik bulgularının kaybolması beklenmelidir. Rekonstrüksiyon için cilt greftlerinin yanı sıra fasyokutan ve kas flepleri kullanılabilir (11,16,17).

NF hastaların beslenmelerini son derece kötü etkilediğinden bu hastalar nutrisyonel desteğe ihtiyaç duymaktadırlar ve takipleri süresince yüksek kalori ve protein içerikli enteral beslenmenin yanında A ve C vitaminleri ile çinko takviyesi önerilmektedir (10,17).

Sonuç

Sonuç olarak mortalitesi en yüksek enfeksiyonlardan biri olan bu hastalığın tanısında şüpheli davranarak, gerektiğinde invaziv girişimlerden kaçınmamak ve en kısa zamanda agresif cerrahi debridmanı yapmak özellikle diyabetik hastalarda hayat kurtarıcı olmaktadır.

Kaynaklar

1. Fink, A., DeLuca, G. Necrotizing fasciitis: Pathophysiology and treatment. *Dermatology Nursing*. 2002; 14, 324-7.
2. Green, R. J. Necrotizing fasciitis. *Chest*. 1996; 110, 219-29.
3. Kotrappa, K. S., Bansal, R. S., Amin, N. M. Necrotizing fasciitis. *American Family Physician*. 1996; 53, 1691-6.
3. Meltzer, D. L., & Kabongo, M. Necrotizing fasciitis: A diagnostic challenge. *American Family Physician*. 1997; 56,145-9.
4. Ward, R. G., & Walsh, M. S. Necrotizing fasciitis: 10 year' experience in a district general hospital. *British Journal of Surgery*. 1991; 78, 488-9.
5. Robertson HD, Polk HC Jr. The mechanism of infection in patients with diabetes mellitus: a review of leukocyte malfunction. *Surgery*. 1974;75:123-8.
6. Francis KR, Lamaute HR, Davis JM, Pizzi WF. Implications of risk factors in necrotizing fasciitis. *Am Surg*. 1993;59:304-8.
7. Descamps, V., Aitken, J., & Lee, M. G. Hippocrates on necrotizing fasciitis. *Lancet*. 1994; 344, 556.
8. Fournier, J. A. Gangrene foudroyant de la verge. *Semaine Media*. 1883; 3, 345.

9. Meleney, F. L. Hemolytic Streptococcus gangrene. *Archives of Surgery*. 1924; 9, 317.

10. Caruso DM, Foster KN, Chellappan A. Burn center treatment of necrotizing fasciitis, fourmier gangrene, and purpura fulminans. *Prob Gen Surg*. 2003; 20(1): 138-45

11. Andreasen TJ, Green SD, Childers BJ. Massive infectious soft-tissue injury: Diagnosis and management of necrotizing fasciitis and purpura fulminans. *Plast Reconstr Surg*. 2001; 107(4): 1025-35.

12. Green RJ, Dafoe CD, Raffin TA. Necrotizing fasciitis. *Chest*. 1996; 110:219-29

13. Swartz MN. Cellulitis and subcutaneous tissue infections. In: Mandell GL, Bannet JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2005:1172-94

14. Headley AJ. Necrotizing soft tissue infections: a primary care review. *Am Fam Physician*. 2003; 68:323-8

15. Sutherland ME, Meyer AA. Necrotizing soft tissue infections. *Surg Clin North Am*. 1994; 74:591-607

16. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis*. 2005; 41:1373-1406

17. Majeski J, Majeski E. Necrotizing fasciitis: improved survival with early recognition by tissue biopsy and aggressive surgical treatment. *South Med J*. 1997; 90(11): 1065

18. Bilton BD, Zibari GB, McMillan RW, Aultman DF, Dunn G, McDonald JC. Aggressive surgical management of necrotizing fasciitis serves to decrease mortality: A retrospective study. *Am Surg*. 1998; 64(5): 397-400; discussion 400-1.

Sorumlu Yazar: Dr. Mustafa DURGUN
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi
II. Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Kliniği
Ankara - TÜRKİYE
Tel:05327320315
E-mail: mustafadurgun@gmail.com



Ortadoğu Grup
Sigorta

Bizden fiyat almadan Hekim Sorumluluk Sigortanızı* yaptırmayın!

* Hekim Sorumluluk Sigortasını yaptıran hekimlerimize
trafik, kasko ve diğer tüm sigorta branşlarında özel fiyatlar.



Adres: İvedik Caddesi 338 / B-1 Yenimahalle - ANKARA
Tel: 0 (312) 343 02 52 & Faks: 0 (312) 343 02 42 Gsm: 0507 749 66 48-49
www.ortadogugrupsigorta.com.tr

ORTADOĞU TIP DERGİSİ / YAZIM KURALLARI

YAZARLARIN DİKKATİNE



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

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

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

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

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

ÖRNEK:

KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİNDE VENA KAVA SÜPERİORUN NEDEN OLDUĞU SORUNLAR

Aslı GÜLER¹, Saniye YURT², Mehmet COŞKUN³

¹ Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Ankara

² Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi Radyoloji Kliniği, Ankara

³ Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara

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

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

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

Ölçme birimleri – Metrik sistem birimleri kullanılmalıdır.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Yazışma adresi makalenin sonunda belirtilmelidir.

Yazılar aşağıdaki adrese gönderilmeli ya da elden teslim edilmelidir.

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

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

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

ÖRNEK

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

GEP NET SEMPTOMLARININ ALEVLENMESİNDE SANDOSTATIN® LAR® KANITLANMIŞ GÜÇLÜ ETKİNLİK.^{1,2}



Sandostatin® LAR® – Fonksiyonel GEP NET'lere bağlı olarak ortaya çıkan semptomların tedavisinde etkinliği tüm dünyada kanıtlanmış önde gelen somatostatin analogu.^{3,4}



- Diyare sıklığında %42 azalma^{*2,5}
- Flushing sıklığında %84 azalma^{*2,5}
- 5-HIAA düzeylerinde %50'ye varan azalma^{*5}

Sandostatin® LAR®
oktreotid

KANITA DAYALI GÜÇLÜ ETKİNLİK¹

Referanslar: 1. Öberg K, Kvols L, Caplin M, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Annals of Oncology*. 2004;15: 966-973. 2. Rubin J, Ajani J, Schirmer W, et al. Octreotide acetate long-acting formulation versus open-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome. *J Clin Oncol*. 1999;17:600-606. 3. IMS Health Midas Sales (PADDS). December 2007. 4. Verispan's IMS Data Report to Novartis. 2007. 5. Anthony L, Freda PU. From somatostatin to octreotide LAR: evolution of a somatostatin analogue. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:2989-2999. 6. Data on file, Novartis Pharma.

* Karsinoid sendromun tedavisinde + Akromegali ve fonksiyonel GEP NET'ler konusunda devam eden ve tamamlanmış çalışmaları içermektedir.

Sandostatin® LAR® Takdim Şekli: Sandostatin® LAR® 10 mg Flakon, 10 mg oktreotid (serbest peptid olarak) içeren 1 flakon + çözücü içeren şırınga + 40 mm'lik 19 numara 2 iğne. Sandostatin® LAR® 20 mg Flakon, 20 mg oktreotid (serbest peptid olarak) içeren 1 flakon + çözücü içeren şırınga + 40 mm'lik 19 numara 2 iğne. Sandostatin® LAR® 30 mg Flakon, 30 mg oktreotid (serbest peptid olarak) içeren 1 flakon + çözücü içeren şırınga + 40 mm'lik 19 numara 2 iğne. **Endikasyonları:** Akromegali: Subkütan Sandostatin® tedavisiyle yeterince kontrol altında tutulan hastalarda; ameliyatsız veya radyoterapinin uygun olmadığı ya da etkisiz kaldığı hastalarda veya radyoterapinin tam etkisini göstermesine kadar geçen ara dönemde. Fonksiyonel gastro-entero-pankreatik endokrin tümörlere eşlik eden semptomların giderilmesinde: karsinoid sendrom özelliklerine sahip karsinoid tümörler, VIPomalar, glukagonomalar, gastrinomalar / Zollinger-Ellison sendromunda, insülinomalar, GRFomalar. **Kullanım Şekli ve Dozu:** Her 4 haftada bir 10-30 mg, derin intragluteal enjeksiyon şeklinde uygulanır. Ayrıntılı bilgi için prospektüse bakınız. **Kontrendikasyonları:** Oktreotid veya formülasyondaki herhangi bir bileşene karşı aşırı duyarlılık. **Uyarılar/Önlemler:** İnsülinomali; diabetes mellitusu olan hastalarda, gebelik ve emzirme durumunda dikkatli olunmalıdır. **Etkileşimler:** Barsaklardaki siklosporin ve simetidin emiliminde azalma; bromokriptin biyoyararlanımında artma. **Yan Etkiler:** Enjeksiyon yerinde reaksiyonlar (ağrı, ender olarak şişme ve deri döküntüsü). Uzun süreli kullanımda safra taşı oluşumu. İştahsızlık, bulantı, kusma, kramp şeklinde kan ağrıları, kannda şişkinlik, barsakta ağır gaz, gevşek dışkı, ishal ve staetore; ender olarak karında gittikçe fazlaşan şişlik, şiddetli epigastrik ağrı, karında hassasiyet, defans, akut pankreatit. Glukoz toleransında bozukluk; ender olarak, inatçı hiperglisemi. İzole vakalarda, karaciğer fonksiyon bozukluğu. Ayrıntılı bilgi için prospektüse bakınız. **Ruhsat Tarihi ve Ruhsat No:** Sandostatin® LAR® 10 mg: 03.08.2000-108/19 Sandostatin® LAR® 20 mg: 03.08.2000-108/20 Sandostatin® LAR® 30 mg: 02.04.2001-109/74 **Ticari Şekil ve Perakende Satış Fiyatı (KDV dahil):** Sandostatin® LAR® 10 mg 1 Flakon 1.181,09 TL (02.04.2009) Sandostatin® LAR® 20 mg 1 Flakon 1.906,11 TL (09.08.2010) Sandostatin® LAR® 30 mg 1 Flakon 2.609,74 TL (02.04.2009) **Reçete ile satılır: NOVARTIS SAĞLIK, GIDA ve TARIM ÜRÜNLERİ SAN. ve TIC. A.Ş.** Sürüpyi & Akel İş Merkezi Rüzgarlı Bahçe Mah. Şehit Sinan Eroğlu Cad. No: 6 34805 Kavaçık - Beykoz / İstanbul Tel: 0216 681 20 00 Faks: 0216 681 20 77

Herceptin®

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



Referanslar: 1. Prospektüs bilgisi 2. NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology, Breast Cancer, V.I.2009

Formülü: Bir flakon 150 mg trastuzumab içerir. **Endikasyonları:** Herceptin HER2'yi yüksek düzeyde eksprese eden metastatik meme kanserli hastaların tedavisinde, metastatik hastalığı için bir veya daha çok kez kemoterapi gören hastaların tedavisinde tek ajan olarak, metastatik hastalığı için kemoterapi görmemiş hastaların tedavisinde taksanlarla kombine olarak endikedir. Ayrıca Herceptin HER2'yi yüksek düzeyde eksprese eden erken evre meme kanserli hastalarda, lenf nodu tutulumu olan hastaların adjuvant ve neoadjuvant tedavisinde, lokal ileri hastalık bulguları olan hastaların neoadjuvant tedavisinde, lenf nodu tutulumu olmayan ancak hormon reseptörlerin negatif olması, tümör büyüklüğünün 2 cm'den fazla olması, grade 2 veya 3 olması ve yaşı 35'den küçük olması durumlarından birine sahip olan hastaların adjuvant tedavisinde endikedir. **Özellikleri:** Trastuzumab insan epidermal büyüme faktörü reseptör 2 proteininin (HER2) ekstraselüler bölgesini seçici olarak hedefleyen rekombinant DNA kökenli IgG yapısında bir insan monoklonal antikordur. In vitro deneyler ve hayvanlardaki çalışmalar trastuzumabın HER2'yi yüksek düzeyde eksprese eden insan tümör hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiğini göstermiştir. Ayrıca trastuzumab, antikora-bağlı hücrenel sitotoksiste (ADCC) için güçlü bir araçtır. **Kontrendikasyonları:** Herceptin trastuzumab veya ilacın içerdiği diğer yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir. **Uyarılar/Önlemler:** Herceptin tedavisine, kanser hastalarının tedavisinde deneyimli doktorun gözetimi altında başlanmalıdır. Kardiyomyopati ve hipersensitivite reaksiyonları gözlemlenebilir. Herceptin tedavisine başlanmadan ve tedavi esnasında sol ventrikül fonksiyonu değerlendirilmelidir. Kardiyak disfonksiyonlu hastaların yaklaşık üçte ikisi kardiyak semptomlar için tedavi görmüş; çoğu tedaviyle iyileşmiştir. **Yan Etkiler:** Enfüzyon reaksiyonu, kardiyovasküler problemler, asteni, sırt ağrısı, göğüs ağrısı, üşüme, ateş, grip sendromu, baş ağrısı, anoreksi, konstipasyon, diyare, dipepsi, şişkinlik, bulantı ve kusma. **İlaç Etkileşimleri:** İnsanlarda Herceptin ile yapılmış hiçbir formel ilaç etkileşim çalışması yoktur. Klinik çalışmalarda kullanılan başka ilaçlarla klinik açıdan anlamlı etkileşim gözlenmemiştir. **Kullanım Şekli ve Dozu:** Herceptin tedavisine başlamadan önce HER2 testi yapılması şarttır. Haftalık doz rejiminde başlangıç için önerilen uygulamada, 4 mg/kg (vücut ağırlığı) yükleme dozundaki Herceptin 90 dakikalık intravenöz enfüzyon olarak uygulanır, sonraki dozlar için haftalık Herceptin dozu 2 mg/kg (vücut ağırlığı)'dır. Başlangıçtaki yükleme dozu iyi tolere edilirse doz, 30 dakikalık enfüzyon olarak uygulanabilir. Alternatif 3 haftalık doz programında başlangıç için önerilen 8 mg/kg (vücut ağırlığı) yükleme dozu ve 3 hafta sonrasında 3 haftalık aralıklarla tekrarlanan 6 mg/kg (vücut ağırlığı) doz, 90 dakika süresince enfüzyon olarak uygulanır. İntravenöz yükleme veya bolus olarak uygulanmamalıdır. **Yasal Kategorisi:** Reçete ile satılır. Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz. **Ruhsat Sahibi:** Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi, Güney Plaza, Eski Büyükdere Asfaltı, No: 17/A, 34398 Maslak/İstanbul Tel: (212) 366 90 00, www.roche.com.tr. **Üretim Yeri İsim ve Adresi:** F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, İsviçre **Ticari Şekli:** Herceptin 150 mg tek dozlu liofilize toz içeren flakon, 1 adet Ruhsat Tarihi ve Numarası: 01.08.2003-114/34 Güncel prospektüsün son güncelleme tarihi: 12.08.2009 Herceptin 150 mg flakon %8 KDV Dahil Perakende Fiyatı ve Onay Tarihi: 1.218,48 TL / 20.12.2010



Roche Müstahzarları Sanayi A.Ş.
Güney Plaza Eski Büyükdere Asfaltı No:17/A
34398 Maslak-İstanbul www.roche.com.tr



Ortak Geleceğimiz İçin Keşfediyoruz



Herceptin®
trastuzumab

Güç • Güven • Gelecek