

ORTADOĞU®

TIP DERGİSİ

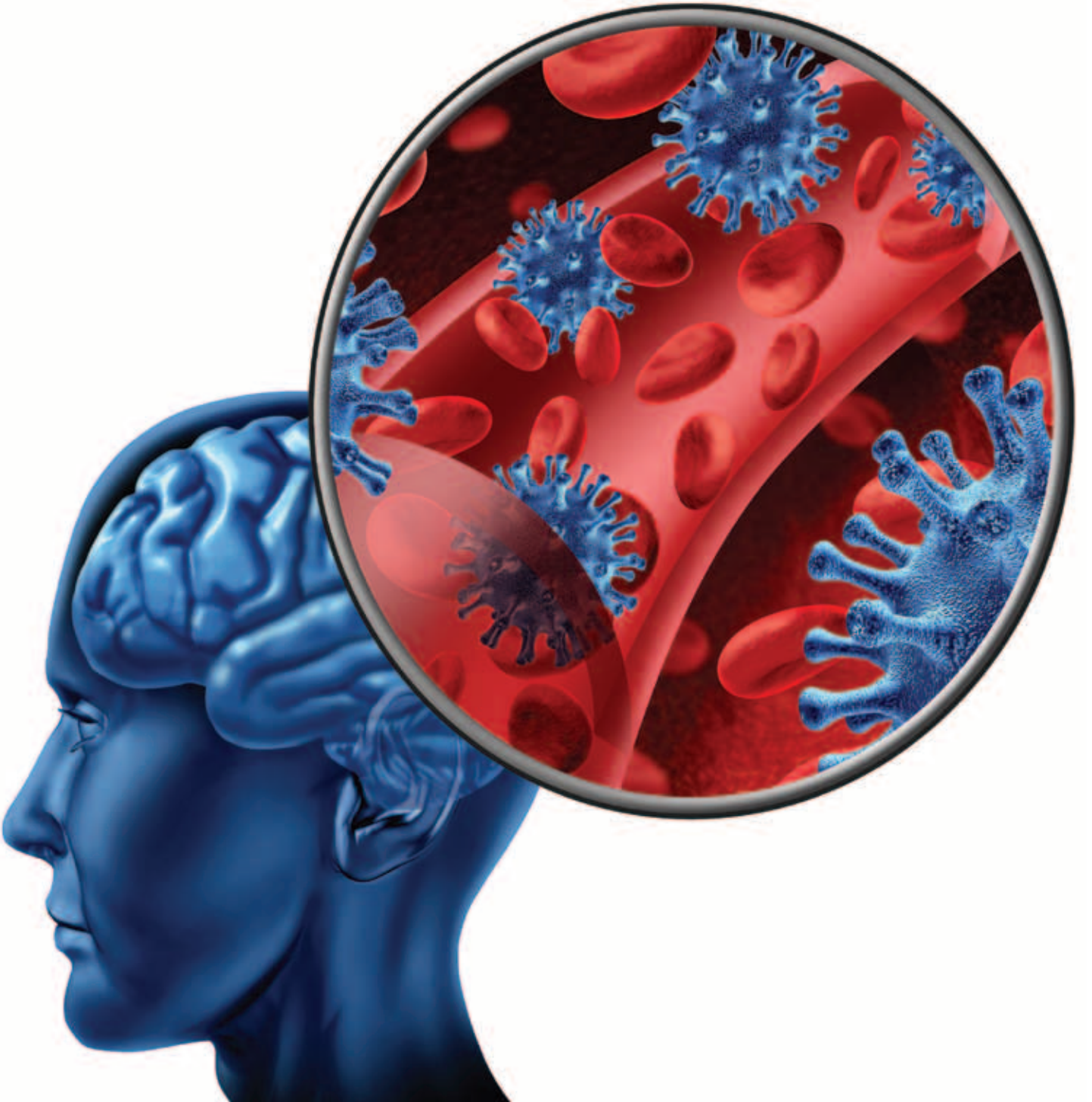
ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL



3 Ayda Bir Yayınlanır
Bilimsel Tıp Dergisi

Mart 2013, Cilt:5 Sayı:1

ISSN NO : 1309-3630



ORTADOĞU TIP DERGİSİ

ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL

ONURSAL EDİTÖR/HONORARY EDITOR

Dr. Sadi KAYA

EDİTÖR/EDITOR

Dr. Mustafa ALTINBAŞ

EDİTÖR YARDIMCILARI/CO-EDITORS

Dr. Mustafa PAÇ

Dr. Remzi SAĞLAM

Dr. Süleyman GÖKDUMAN

Dr. Mehmet KAYA

Dr. Mehmet İLERİ

Dr. Metin ÖZSOY

Dr. Mustafa ÖZTÜRK

Dr. İsmail CEYHAN

Dr. Salih CESUR

Dr. Murat ALBAYRAK

Dr. Murat ALPER

YAYIN YÜRÜTME KURULU

Dr. Akın KAYA

Dr. Hatice BODUR

Dr. Mitat KOZ

Dr. Metin GÖRGÜ

İmtiyaz Sahibi

DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.

adına Dr. Eyüp ÖZEREN

Genel Koordinatör

Uğur C. SEVİM

Genel Müdür

Aslı ÇALIŞKAN

Yazı İşleri-Redaksiyon (Redaction)

Dr. Metin ÖZSOY

Yayına Hazırlayan

DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.

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

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

www.dntortadoguyayincilik.com

e-posta: bilgi@dntortadoguyayincilik.com

ORTADOĞU TIP DERGİSİ - ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL

MART 2013 Cilt:5 SAYI:1 ÜÇ AYDA BİR YAYINLANIR

DERGİ ABONELİK ÜCRETİ: 80 TL (4 SAYI)

ORTADOĞU TIP DERGİSİ

TÜRK TIP DİZİNİ ve EBSCO KAPSAMINDADIR.

EDİTÖRDEN

Bu yılın ilk sayısı ile 5. yılımıza girmiş bulunuyoruz. Siz değerli okurlarımızın yılmaz gayreti, karşılıksız desteği ile bugünlere ulaştık. Yazılarıyla, olumlu katkılarıyla bize yardımcı olan herkese şükranlarımızı sunarız.

Derginin bugünlere gelmesinde bizzat çalışarak, emek vererek, sponsor olarak destek veren kişi ve kuruluşlara teşekkür ederiz. İşin mutfağında bulunan, özveri ile çalışan ekibe müteşekkirim. Redaksiyonda faaliyet gösteren, düzenlemeleri yapan işin uzmanlarına teşekkür borçluyum. Ben editör olarak geldiğimiz konumdan mutluyum. Daha iyi yarınlar bizleri bekliyor.

Bu sayımızda araştırma makalelerine ağırlık verdik. Havuzda birikmiş olan güzel vakaları da okuyucunun dikkatine sunduk. Dergimizde klinik çalışmaları öncelikli olarak yayınlamak istiyoruz. Saha çalışmalarını, etyolojiye yönelik araştırmaları öncelikli olarak Bilim Dünyasına kazandırmak isteriz. Çok merkezli çalışmalara aracılık etmemiz gerekli ve mümkün ise yapmak isteriz.

Yurtdışı dergilere gönderdiğiniz yazılarınızda Dergimizde yayınlanmış çalışmalara atıf yaparsanız bunun Dergimizin geleceği ne olan katkısı çok büyük olur. Yerli yayınlarda da atıf almamız çok önemlidir. Birlikte çalışarak ve gayret ederek hep beraber daha güzel yerlere, bilimsel anlamda iyi konumlara geleceğimizden ben editör olarak eminim.

Dergimizde görmek istediğiniz, günceli kaçırmayan, aktüel olan, yeni bilgileri bizlere aktaracak olan derleme konularını ve önerilerini gönderebilirsiniz. Bu çerçevede editöre mektup ve kısa teknik yazıları da tereddüte mahal kalmadan Dergimize ulaştırabilirsiniz.

Yeni sayılarda, yeni yazılar ve güzel haberlerde sizlerle buluşmayı diliyorum.

Saygılarımla.

Prof. Dr. Mustafa ALTINBAŞ

EDİTÖR



Dr. Cengiz AKALAN	Dr. Kuddusi ERKILIÇ	Dr. Figen ÖZTÜRK
Dr. Hüzeyin AKAN	Dr. Hamit ERSOY	Dr. Gülay ÖZTÜRK
Dr. Hakan AKBULUT	Dr. Gülfem ERSÖZ	Dr. Ayşenur PAÇ
Dr. İbrahim AKDAĞ	Dr. Ertuğrul ERTAŞ	Dr. Yavuz PEKSARI
Dr. Ramazan AKDEMİR	Dr. Aliye ESMAOĞLU ÇORUH	Dr. Ömer Faruk RECEP
Dr. İstemihan AKIN	Dr. Ethem GELİR	Dr. Remzi SAĞLAM
Dr. Mehmet Ali AKKUŞ	Dr. Faysal GÖK	Dr. Sinan SARICAOĞLU
Dr. Duygu AKSOY	Dr. Erol GÖKA	Dr. Hikmet SARIKATIPOĞLU
Dr. Murat ALPER	Dr. Ülker GÜL	Dr. İbrahim Serdar SERİN
Dr. Ömer ANLAR	Dr. Mustafa GÜLŞEN	Dr. Birgül Asuman SEVİN
Dr. Levent ARAL	Dr. Mehmet GÜMÜŞ	Dr. Tezcan SEZGİN
Dr. Sadık ARDIÇ	Dr. Hamit HANCI	Dr. Ömer ŞAKRAK
Dr. Ferda ARTÜZ	Dr. Hikmet HASIRIPI	Dr. Mustafa ŞAHİN
Dr. Ali ATAN	Dr. Şamil HIZLI	Dr. Şaziye ŞAHİN
Dr. Doğan ATLIHAN	Dr. Abdurrahim İMAMOĞLU	Dr. İrfan ŞENCAN
Dr. Metin AYDIN	Dr. Levent İNAN	Dr. Dilek ŞENEN
Dr. Nursel AYDIN	Dr. İsmail İŞLEK	Dr. İrfan TAŞTEPE
Dr. Mehmet Deniz AYLI	Dr. Defne KALAYCI	Dr. Ali Teoman TELLİOĞLU
Dr. Ömer BAŞAR	Dr. Süleyman KALMAN	Dr. Ahmet TOLU
Dr. Murat BAVBEK	Dr. Sefa KAPICIOĞLU	Dr. Sualp TURAN
Dr. Fahri BAYRAM	Dr. Yaşar KARAASLAN	Dr. Sualp TURGUT
Dr. Ünal BAYIZ	Dr. Alp KARADEMİR	Dr. Hakan TÜRKÇAPAR
Dr. Aydın BİLGİN	Dr. Nurettin KARAOĞLANOĞLU	Dr. Ahmet UÇANER
Dr. Süleyman BÜYÜKBERBER	Dr. Mustafa KARAOĞLANOĞLU	Dr. Engin UÇAR
Dr. Mustafa CENGİZ	Dr. Erkan KAPTANOĞLU	Dr. Kemal ÜRETEN
Dr. Abdurrahman COŞKUN	Dr. Oskay KAYA	Dr. Yaprak ÜSTÜN
Dr. Harika ÇELEBİ	Dr. Fahrettin KELEŞTEMUR	Dr. Mehmet Emin ULUDAĞ
Dr. Mustafa ÇETİN	Dr. Muzaffer KIRIŞ	Dr. Vasfi ULUSOY
Dr. Aydın ÇİFTÇİ	Dr. İlhami KIKI	Dr. Hakan YAKUPOĞLU
Dr. S. Selçuk ÇOMOĞLU	Dr. Hakan KORKMAZ	Dr. Bülent YALÇIN
Dr. Nevzat DABAK	Dr. Faruk KÖSE	Dr. Samet YALÇIN
Dr. Tuncay DELİBAŞI	Dr. Tankut KÖSEOĞLU	Dr. Elif Gül YAPAR EYİ
Dr. Bülent DEMİRBEK	Dr. Hakan KULAÇOĞLU	Dr. Ayşe Filiz YAVUZ
Dr. Birol DEMİREL	Dr. Nermin MUTLUER	Dr. Ekrem YETER
Dr. Ali Pekcan DEMİRÖZ	Dr. Öner ODABAŞ	Dr. Metin YILDIRIMKAYA
Dr. Özgür DEREN	Dr. Abdurrahman OĞUZHAN	Dr. Derviş YILMAZ
Dr. Nesrin DİLBAZ	Dr. Metin ORHAN	Dr. Nezih YILMAZ
Dr. Osman Nuri DİLEK	Dr. İlker ÖKTEN	Dr. Ömer YILMAZ
Dr. Ahmet DOSTBİL	Dr. İbrahim ÖZCAN	Dr. Özcan YILMAZ
Dr. Ayşenur DOSTBİL	Dr. Kürşat Murat ÖZCAN	Dr. Sinan YOL
Dr. Emir DÖNDER	Dr. Ali ÖZDEK	Dr. Tahir YOLDAŞ
Dr. Murat DURANAY	Dr. Arif ÖZDEMİR	Dr. Fulden YUMUK
Dr. Engin DURSUN	Dr. Ahmet ÖZENÇ	Dr. Yüksel YUTTAŞ
Dr. Şamil ECİRLİ	Dr. Onur ÖZLÜ	Dr. İlhami YÜKSEL
Dr. Behzat Rüchan ERGÜN	Dr. Cihan ÖZTOPÇU	Dr. Osman YÜKSEL
Dr. Fikret ERGÜNGÖR	Dr. Adnan ÖZTÜRK	Dr. Nazmi ZENGİN
Dr. Salim ERKAYA	Dr. Faruk ÖZTÜRK	Dr. Nurullah ZENGİN



Somatuline® autogel®
lanreotide 60 mg, 90 mg, 120 mg

NET Hastalarında

İYİ BAŞLANGIÇ İYİ KONTROL

Somatuline® autogel®'in benzersiz formülasyonunun sağladığı avantajlar;

- Hızlı tedavi yanıtı¹
- Kalıcı ve uzun dönem kontrol¹
- Kullanım kolaylığı²

SOMATULİNE® AUTOGEL® 60 mg, 90 mg ve 120 mg Enjektabl Solüsyon **Etkin madde:** 60, 90 ve 120 mg'lık her bir kullanıma hazır dolu enjektör, solüsyonun her miligramında 0.246 mg baz lanreotide karşılık gelen süper doyurulmuş lanreotid asetat solüsyonu içermektedir. **Endikasyonları:** SOMATULİNE® AUTOGEL®, ameliyat ve/veya radyoterapi sonrasında dolaşımdaki büyüme hormonu (GH) ve/veya insülin-benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) seviyeleri anormal devam ettiği durumlarda veya başka nedenlerle medikal tedaviye ihtiyaç duyan akromegali hastalarının uzun dönem tedavisinde ve akromegali semptomlarının giderilmesinde endikedir. SOMATULİNE® AUTOGEL® ayrıca, nöroendokrin tümörlerin (özellikle karsinoid) semptomatik tedavisinde endikedir. **Kullanım şekli ve dozu:** Her 28 günde bir 60, 90 veya 120 mg derin subkütan yolla uygulanır. **Akromegali:** Önerilen başlangıç dozu her 28 gün boyunca uygulanan 60- 120 mg' dir. SOMATULİNE® AUTOGEL® ile tedaviye iyi yanıt veren kontrollü hastalarda 42-56 günde bir SOMATULİNE® AUTOGEL® 120 mg ile tedavi edilebilir. Semptomların uzun dönem gözlemlenmesinde, GH ve IGF1 düzeyleri klinik gösterge olarak göz önünde tutulmalıdır. **Nöroendokrin tümörler:** Önerilen başlangıç dozu 28 gün boyunca 60- 120 mg' dir. Doz, elde edilen semptomatik iyileşme derecesine göre ayarlanmalıdır. **Hepatik/Renal yetmezlik:** Ciddi böbrek yetmezliği bulunan vakalar toplam lanreotid serum klerensinin yaklaşık olarak 2 katı azalma göstermiş ve akabinde ise, yarılanma ömrü ve AUC değerleri artmıştır. Karaciğer yetmezliğinde, ortalama kalış süresi ve dağılım hacminde artış gözlenmiştir ancak, total klerens veya AUC' de farklılık gözlenmemiştir. Yaşlı vakalar, sağlıklı genç kişilerle kıyaslandığında ortalama kalış süresi ve yarılanma ömründe bir artış göstermişlerdir. Lanreotidin geniş terapötik penceresi nedeniyle, bu durumlarda dozun değiştirilmesi gerekli değildir. **İstenmeyen etkiler:** Diyare, karın ağrısı ve bulantı, kabızlık, gaz, kolelityaz, safra kesesinde tortu, asteni, yorgunluk, bilirubin artışı, deri nodülü, sıcak basması, bacak ağrısı, kırıklık, baş ağrısı, tenez, kusma, anormal glukoz toleransı, hiperglisemi, libidoda azalma, somnolans, pruritus, terlemede artış, deri bozukluğu (belirlenmemiş). Enjeksiyon bölgesinde ağrı, kızarıklık, kaşıntı, sertleşme. **İlaç etkileşimleri ve diğer etkileşimler:** SOMATULİNE® AUTOGEL®'in gastrointestinal etkileri, beraber alınan ilaçların intestinal emilimini azaltabilir. Siklosporinle lanreotid enjeksiyonunun beraber uygulanması siklosporinin kan seviyelerini azaltabilir, bu nedenle siklosporin kan seviyeleri izlenmelidir. **Kontrendikasyonları:** SOMATULİNE® AUTOGEL® lanreotid veya benzer peptidlere karşı aşırı duyarlılık durumlarında kontrendikedir. **Gebelik ve laktasyonda kullanımı:** Gebelikte kullanım kategorisi C'dir. SOMATULİNE® AUTOGEL® tedavisi alan hastalar bebeklerini emzirmemelidir. **Uyarılar/önlemler:** Hayvan ve insanlardaki farmakolojik çalışmalar lanreotidin somatuline ve analogları gibi insülin ile glukagon sekresyonlarını geçici olarak inhibe edebileceği gösterilmiştir. Bu nedenle, SOMATULİNE® AUTOGEL® ile tedavi gören diyabetli hastalarda kan glukoz düzeylerinde geçici ve hafif değişiklikler görülebilir. Kan glukoz düzeyleri, antidiyabetik tedavinin yeniden ayarlanıp ayarlanmaması hususunu tesbit etmek için kontrol edilmelidir. Her ne kadar klinik hipotiroidizm nadir (< % 1) tiroid fonksiyonlarında hafif azalmalar akromegalisi olan hastaların tedavisi sırasında görülmüştür. Klinik olarak gerektiğinde tiroid fonksiyon testleri yapılmalıdır. Lanreotid safra kesesi motilitesini azaltır ve bu nedenle, safra taşı ekografisinin tedavinin başlangıcında ve klinik olarak gerektiğinde daha sonradan yapılması önerilir. Eğer, safra taşı oluşursa bunlar genelde asemptomatikdir. Semptomatik taşlar tbben gösterildiği şekilde tedavi edilmelidir. **Doz Aşımı ve Tedavisi:** Klinik çalışmalarda, lanreotid tedavisi ilişkin ciddi yan etkiler olmaksızın günde 15 mg dozuna kadar uygulanmıştır. Eğer, aşırı dozaj oluşursa, semptomatik tedavi yapılmalıdır. **Saklama koşulları:** Orijinal ambalajı içinde 2°C-8°C (buzdolabında) saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır. **Ambalajın niteliği ve içeriği:** SOMATULİNE® AUTOGEL®, paslanmaz çelik iğneli, opak, polipropilen önceden doldurulmuş şırınga içinde temin edilir. Her önceden doldurulmuş şırınga bir naylon/ polietilen/ alüminyum laminatlı kutular içinde ambalajlanmıştır. Kullanıma hazır, önceden doldurulmuş şırınga içinde beyaz, saydam ve viskoz süper doyurulmuş solüsyon. **Ticari takdim şekli ve (KDV dahil) perakende satış fiyatı:** SOMATULİNE® AUTOGEL® 60 mg Enjektabl Solüsyon 1,381.31 TL, SOMATULİNE® AUTOGEL® 90 mg Enjektabl Solüsyon 1,679.53 TL, SOMATULİNE® AUTOGEL® 120 mg Enjektabl Solüsyon 1,679.53 TL (03.12.2009). Sosyal Güvenlik Kurumlarıncaya geri ödemesi yapılmaktadır. **Ruhsat sahibi:** GEN İLAÇ VE SAĞLIK ÜRÜNLERİ SAN. ve TİC. A.Ş., Mustafa Kemal Mah. 2119. Sokak No:3 D.2-3 Bilkent 06520 Çankaya Ankara Tel: (0312) 219 62 19 - Faks: (0312) 219 60 10 **Üretici Firma :** Ipsen Biopharm Ltd. Ash Road, Wrexham Industrial Estate, Wrexham CLYWD LL 13 9U UF, İngiltere. **Ruhsat tarihi:** 13/09/2005 **Ruhsat no:** 118/41 Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz. www.genilac.com.tr



İÇİNDEKİLER

INDEX

EDİTÖRDEN

Orijinal Makale (Original Article)

PARATIROID HORMON DÜŞÜKLÜĞÜ: 107 OLGUNUN ETİYOLOJİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ	1
LOW PARATHYROID HORMONE LEVELS: EVALUATION OF 107 CASES AS ETIOLOGICAL	
Tezcan KAYA, Ahmet NALBANT, Ceyhun VARIM, Ali TAMER	
ASSESSMENT OF CAROTID ARTERY INTIMA MEDIA THICKNESS IN PATIENTS WITH SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM	6
SUBKLİNİK HİPOTİROİDİLİ HASTALARDA KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ	
Ceyhun VARIM, Mehmet YILDIZ	
AKUT BATIN HASTALARINDA NUTRİSYONEL DEĞERLENDİRME SONUÇLARIMIZ	13
NUTRITIONAL ASSESSMENT RESULTS OF PATIENTS WITH ACUTE ABDOMEN	
Alper YAVUZ, Hakan BULUŞ, Altan AYDIN, Ali COŞKUN, Ahmet Murat KOYUNCU	
SOLUNUM YOĞUN BAKIM ÜNİTEMİZDEKİ ENFEKSİYON ETKENLERİ VE DİRENÇ SORUNU	17
INFECTIOUS AGENTS AND THE PROBLEM OF RESISTANCE IN RESPIRATORY INTENSIVE CARE UNIT	
Aslıhan YALÇIN, Elif ŞEN, Serhat EROL, Aydın ÇİLEDAĞ, Banu GÜLBAY, Zeynep Pınar ÖNEN, Akın KAYA, Ahmet Derya AYSEV, Haluk GÜRİZ	
RİZE DEVLET HASTANESİ GÖZ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN 6-15 YAŞ ARASI ÇOCUKLARDA KIRMA KUSURLARININ BİYOMETRİK	25
DEĞERLER İLE İLİŞKİSİ	
RELATIONSHIP BETWEEN REFRACTIVE ERRORS AND BIOMETRIC VALUES IN 6-15 YEAR-OLD	
CHILDREN WHO ADMITTED TO RIZE STATE HOSPITAL OPHTHALMOLOGY CLINIC	
Emrah Utku KABATAŞ, Naciye KABATAŞ, Demet YABANOĞLU	
ENDOSKOPİK DAKRİYOSİSTORİNOSTOMİDE BAŞARISIZLIK NEDENLERİ	29
THE REASONS FOR FAILURE IN ENDOSCOPIC DACRYOCYSTORHINOSTOMY	
Mehmet Ali ÇETİN, Kürşat Murat ÖZCAN, Aykut İKİNCİÖĞÜLLARİ, Sabri KÖSEOĞLU, Mehmet PALALI, Serdar ENSARİ, Hüseyin DERE	
SARKOİDOZDA EL VE EL BİLEĞİ KEMİK TUTULUMU DEĞERLENDİRİLMESİNDE KONVANSİYONEL	33
RADYOGRAFİ İLE MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMENİN KARŞILAŞTIRILMASI	
INVOLVEMENT OF SARCOIDOSIS IN HAND AND WRIST BONES: COMPARISON OF CONVENTIONAL RADIOGRAPHY AND	
MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN EVALUATING THE INVOLVEMENT	
Ebru Şengül PARLAK, İzzet Selçuk PARLAK, Ayşegül KARALEZLİ, Hatice Canan HASANOĞLU, Özgür TOSUN, Mehmet DEVEER	
Derleme (Review)	
GLİOMLARA YAKLAŞIM VE YENİ TEDAVİLER	37
MALIGNANT GLIOMAS AND NEW TREATMENT STRATEGIES	
Semih URVAY, Mustafa ALTINBAŞ, İlhan HACİBEKİROĞLU, Naziyet KÖSE, Dilşen ÇOLAK, İnanç İMAMOĞLU, Ebru SARI	
Vaka Sunumu (Case Report)	
NADİR BİR KOKLEAR İMPLANTASYON NEDENİ: SUSAC SENDROMU	44
SUSAC'S SYNDROME AS A RARE CAUSE OF COCHLEAR IMPLANTATION	
Gökçe ŞİMŞEK, İstemihan AKIN, Canan KÖKER, Murad MUTLU	
AĞIR EVRE KOAH'LI HASTADA İYİ ANESTEZİ YÖNETİMİNE RAĞMEN DERİN VEN TROMBOZU PROFILAKSİSİ	48
YAPILMAMASI SONUCU GELİŞEN PULMONER EMBOLİ	
PULMONARY EMBOLISM DUE TO NO PROPHYLAXIS OF DEEP VEIN TROMBOSIS DESPITE GOOD ANESTHESIA MANAGEMENT	
Salih YILDIRIM, Mehmet BAYRAM, Birsen KÖSE, Yılmaz APAYDIN, Fikret ÖZKAN, Cevdet DÜĞER	
LOMBER RADİKÜLOPATİYE NEDEN OLAN SİNOVİYAL KİST: OLGU SUNUMU	53
LUMBAR RADICULOPATHY DUE TO SYNOVIAL CYST: CASE REPORT	
Y. Cem ERBAŞ, Selçuk GÖÇMEN, Erdal YILMAZ, Ersin ERDOĞAN	
KARDİAK TAMPONADLA PREZENTE OLAN BÜYÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİ OLGUSU	55
LARGE CELL LUNG CANCER PRESENTING WITH CARDIAC TAMPONADE A CASE REPORT	
Ceyhun VARIM, Perihan VARIM, Bülent VATAN, Tezcan KAYA, Ahmet NALBANT	

Dergi Yazım Kuralları (Instruction)

BAŞARI GETİREN TEDAVİ¹



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

MABTHERA® 100 – 500 mg İLAKON KISA ÜRÜN BİLGİSİ

Formülü: Bir ilakon 10 ml'de 100 mg, 50 ml'de 500 mg rituksimab içerir. Endikasyonları: Hodgkin-dışı Lenfoma: MabThera®, nükseden veya kemorezistan CD20 pozitif foliküler lenfoma, difüz büyük B hücreli lenfoma, mantle hücreli lenfoma tanı hastalarının tedavisinde; Daha önce tedavi edilmiş evre III-IV foliküler lenfomada hastalarda kemoterapi ile kombinasyon halinde, indüksiyon tedavisine yanıt veren foliküler lenfomalı hastalarda idame tedavisi olarak (en fazla 2 yıl süreyle ve en fazla 8 siklus olarak); CD20 pozitif, difüz büyük B hücreli lenfomada CHOP kemoterapi şemasına ek olarak kullanımı endikedir. Kronik Lenfositik Lösemi (KLL): Birinci basamak MabThera®, tedavi endikasyonu olan, performans durumu iyi olan (ECOG 0-1), 17 p deleyonu bulunmayan KLL hastalarının birinci basamak tedavisinde fludarabin ve siklofosamid ile kombine olarak kullanılır. Relaps/Refraktör (Nükseden/Dirençli): Relaps/refraktör, tedavi endikasyonu olan, daha önce fludarabin ve alkilleyici ajanlarla tedavi sonrası progresyon gelişmiş, 65 yaş ve altı, ECOG performans statüsü 0-1 olan, 17p deleyonu bulunmayan, kronik lenfositik lösemi hastalarında, fludarabin ve siklofosamid ile kombine olarak 4 kür rituksimab kullanılması uygundur. İlk kürde 375 mg/m², diğer kürlerde 500 mg/m² kullanılabilir; 4 kür sonunda en az kısmi yanıt alınması halinde, 2 kür daha verilecek tedavi küre tamamlanabilir. Kontrendikasyonları: MabThera®'nın Hodgkin-dışı lenfoma ve kronik lenfositik lösemi kullanımında kontrendike olduğu durumlar: Etkin maddeye veya ürününe içindeki herhangi bir maddeye veya mürin proteinlerine aşırı duyarlılık olması durumu; Akut, ciddi enfeksiyonlar; İmmün sistemi ciddi şekilde baskılanmış hastalar. Uyarılar/Önlemler: KLL mantle hücreli lenfoma hastaları gibi ağır tümör yükü alındığı ya da yüksek sayıda (>25 x 10⁹/L) sirküle eden malign hücreye sahip hastalarda infüzyonla ilişkili göğüs ağrısı gelişme riski daha yüksek olabilir. Hızlı tümör lizis sendromu (TLS) geliştirme riski alındığı hastalarda TLS profilaksisi gündeme gelmelidir. Pulmoner yemelik yoksunluğu veya pulmoner tümör infüzyonu olan hastalar dikkatle tedavi edilmelidir. Şiddetli mukokütanöz reaksiyonlarla karşılaşılan hastalarda, tedaviye son verilmesi ve hastalar gözlemlenmeden tıbbi kontrolden geçirilmelidir. Hayati tehdit etmeyen infüzyon ile ilgili reaksiyon görülen çoğu hasta, MabThera® tedavisini tam olarak tamamlayabilmektedir. MabThera®'ya karşı aşırı duyarlılık reaksiyonlarında acil kullanımı için adrenalin, antihistaminikler ve kortikosteroidler kullanma hazır bulundurulmalıdır. Rituksimab sitotoksik kemoterapi ile birlikte kullanıldığında, özeğininde hepatit B enfeksiyonu yükü bulunan hastaların aktif hepatit B enfeksiyonu belirtilerine karşı dikkatle izlenmeleri gerekir. Relaps/refraktör KLL hastalarında yapılan bir çalışmada elde edilen kısmi verilere göre, MabThera® tedavisi primer hepatit B enfeksiyonlarının sonucunda da kötüleştirilmemektedir. MabThera®'nın Hodgkin-dışı lenfomada kullanımında çok seyrek olarak PML vakaları bildirilmiştir. PML (Progresif Multifokal Lökensefalopati) riski nedeniyle tedaviye devam edecek hastalarda yılda bir Nöroloji konsültasyonu istenmesi gerekir. MabThera® infüzyonu sırasında hipotansiyon ortaya çıkabileceğinden, infüzyondan 12 saat önce antihipertansif ilaç verilmesine dikkat edilmelidir. MabThera® monoterapisi sırasında düzenli olarak kan hücrelerinin sayımı (trombosit sayısı dahil) dikkat edilmelidir. MabThera®, CHOP veya CVP kemoterapisi ile kombinasyon şeklinde verildiğinde, rutin tıbbi uygulamalar doğrultusunda tam kan sayımları yapılmalıdır. MabThera® infüzyonları, tüm resusitasyon olanaklarının bulunduğu merkezlerde ve deneyimli bir onkolog/hematologun gözetiminde uygulanmalıdır. Yan Etkiler: İlk rituksimab infüzyonu sırasında hastaların çoğunda başlıca ateş, titreme ve dışımeden oluşan infüzyonla ilişkili semptomlar meydana gelmiştir. Diğer semptomlar bulantı, ürtiker, baş ağrısı, kaşıntı, bronkospazm, dispne, anjiyödem, rinit, kusma, hipotansiyon, yüz ve boğazda kızamık ve hastalık bölgelerde ağrıdır. R-CVP ve R-CHOP ile kombinasyon uygulamalarında da bulgular ve semptomlar monoterapi sırasında gözlemlenen ile uyumludur. Hematolojik anomaliler hastaların küçük bir kısmında ortaya çıkmakta ve bunlar genellikle hafif, geri dönüşü olmaktadır. Diğer kemoterapilerle (örneğin, CHOP, MCP, CHVP-IFN) kombinasyonda MabThera® için güvenli profilleri, MabThera® ve CVP ya da CHOP kombinasyonu için tanımlanan güvenli profilleriyle karşılaştırılabilir. 2 yıllık idame periyodu boyunca ciddi infüzyon ile ilgili reaksiyonlar, hastaların <1%'inde meydana gelmiştir ve rapor edilen enfeksiyonlar bakımından hiçbir kümülatif toksisite yoktur. İlaç Etkileşimleri: Şu anda MabThera® ile olası ilaç etkileşimleri konusunda sınırlı veri vardır. İnsan anti-mürin antikor (HAMA) veya insan anti-amerik antikor (HACA) titrelerine sahip hastalar tanı veya tedavi amacıyla başka monoklonal antikorlarla tedavi edildiklerinde alerjik reaksiyonlar veya aşırı duyarlılık reaksiyonları geliştirilebilir. Gebelik ve laktasyon: Gebelik kategorisi C. Rituksimabın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Kullanım şekli ve dozu: Düşük-evreli veya foliküler Hodgkin-dışı lenfoma: Başlangıç tedavisi: Erişkin hastalarda monoterapi olarak uygulanan MabThera® için önerilen doz, 4 hafta süreyle haftada bir kere i.v. infüzyon yoluyla verilen 375 mg/m² vücut yüzey alanıdır. Herhangi bir kemoterapi ile kombinasyon halinde önerilen MabThera® dozu, her siklusla 375 mg/m² vücut yüzey alanı olacak şekilde toplam R-CVP ile birlikte 8 siklus (21 gün/siklus), R-MCP ile birlikte 8 siklus (28 gün/siklus), R-CHOP ile birlikte 8 siklus (21 gün/siklus), R-CHVP-İnterferon ile 6 siklus (21 gün/siklus), diğer uygulanabilirse, MabThera®, kemoterapi glukokortikoid bileşeninin i.v. yolla verilmesinden sonra her bir kemoterapi siklusunun ilk gününde uygulanmalıdır. Yeniden tedavi: Başlangıçta MabThera®'ya yanıt veren hastalar dört hafta süreyle haftada bir kere i.v. infüzyon yoluyla uygulanan 375 mg/m² vücut yüzey alanı dozunda MabThera® ile yeniden tedavi edilmelidir. İdame tedavisi: İndüksiyon tedavisine yanıt vermiş olan hastalar, hastalık ilerleyene kadar ya da maksimum iki yıl süresince, üç ayda bir 375 mg/m² vücut yüzey alanı dozunda verilen MabThera® ile (en çok 8 siklus olarak) idame tedavisi görebilir. Difüz büyük B hücreli Hodgkin-dışı lenfoma: MabThera®, CHOP kemoterapisi ile kombinasyon şeklinde kullanılmaktadır. Önerilen MabThera® dozu, her kemoterapi siklusunun 1. gününde, 8 siklus için, CHOP rejiminin glukokortikoid bileşeni i.v. yoldan uygulandıktan sonra verilerek üzere, 375 mg/m² vücut yüzey alanıdır. CHOP rejiminin öteki bileşenleri, MabThera® uygulandıktan sonra verilmelidir. MabThera®, sadece ona ayrılmış damar yoluyla, tek başına intravenöz infüzyonla uygulanır. Hazırlanmış infüzyon solüsyonları i.v. push veya bolus yoluyla uygulanmamalıdır. Her MabThera® infüzyonundan önce, bir analjezik/antipiretik (örn. parasetamol) ve bir antihistaminik ilaçtan (örn. difenhidramin) oluşan bir premedikasyon her zaman yapılmalıdır. İlk infüzyon: Önerilen ilk infüzyon hızı 50 mg/saatir; sonra her 30 dakikada bir 50 mg/saatlik artışlarla hız maksimum 400 mg/saatle çıkarılabilir. İzlenen infüzyonlar: Sonraki MabThera® infüzyonlarına 100 mg/saat hızıyla başlanabilir ve daha sonra her 30 dakikada bir 100 mg/saatlik artışlarla oran maksimum 400 mg/saatle çıkarılabilir. Yasal kategorisi: Reçete ile satılır. Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz. Ruhsat sahibi: Roche Müstahzarları San. A.Ş., Güney Plaza, Eski Büyükdere Caddesi No: 13 34398 Maslak-İstanbul Tel: (212) 366 90 00. Üretim Yeri İsim ve Adresi: F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, İsviçre Ticar. Sicil: 10 ml'de 100 mg rituksimab (10 mg/ml) 2 ilakon içeren ambalajda ve 50 ml'de 500 mg rituksimab (10 mg/ml) 1 ilakon içeren ambalajda. Ruhsat tarihi ve no: 3.4.2002 – 112/17 – 112/18. Güncel prospektüsün son yenilenme tarihi: 15.12.2011 MabThera® 500 mg tek ilakon %8 KDV Dahil Perakende Fiyatı ve Onay Tarihi: 2.161.52 / 20.12.2010 - MabThera® 100 mg 2 adet ilakon %8 KDV Dahil Perakende Fiyatı ve Onay Tarihi: 1082.92 TL / 29.03.2011.

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

www.roche.com.tr

Roche
Dialog
Bilgi Hattı
444
7624

MabThera®
Rituksimab
BAŞARI GETİREN TEDAVİ¹

Paratiroid Hormon Düşüklüğü: 107 Olgunun Etiyolojik Olarak Değerlendirilmesi

Low Parathyroid Hormone Levels: Evaluation Of 107 Cases As Etiological

Tezcan KAYA, Ahmet NALBANT, Ceyhun VARIM, Ali TAMER

Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Sakarya-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 16.07.2012

Kabul Tarihi:24.01.2013

14. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, 3-7 Ekim 2012, Belek Antalya' da poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Özet

Amaç: Bu çalışmamızın amacı, paratiroid hormonu düşük hastaların etiyolojik olarak değerlendirilmesidir.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmaya hastanemiz dahiliye klinik ve polikliniklerinde Temmuz 2009 ile Nisan 2012 tarihleri arasında değerlendirilen, serum paratiroid hormonu düşük (<15 pg/ml), 141 hastadan, kayıtlarına ulaşılabilen 107 hasta alındı. Hastalar paratiroid hormon düşüklüğü nedenine göre primer hipoparatiroidi, sekonder hipoparatiroidi (benin tiroid hastalığı, larenks karsinomu, tiroid karsinomu, primer hiperparatiroidi nedenleriyle boyun bölgesine cerrahi uygulananlar) ve hiperkalsemisi olanlar (diyaliz hastası, kronik böbrek hastalığı (KBH) evre 3-5, malignite, sarkoidoz) olarak üç grupta incelendi.

Sonuçlar: 107 (Kadın (K) / Erkek (E); 70 / 37) hastanın etyolojisinde %46.72 (K:41, E:9) oranla en sık benin tiroid hastalığı nedeniyle tiroid operasyonu olduğu saptandı. Primer hipoparatiroidisi olan hasta oranını %12.14 (K:8, E:5); benin tiroid hastalığı nedeniyle opere olan hasta oranını %46.72 (K:41, E:9); larenks karsinomu nedeniyle opere olan hasta oranını %3.72 (K:1, E:3); tiroid karsinomu nedeniyle opere olan hasta oranını %1.86 (K:2); primer hiperparatiroidi nedeniyle opere olan hasta oranını %1.86 (F:2); diyaliz hastası oranını %11.21 (K:6, E:6); KBH evre 3-5 olan hasta oranını %8.41 (K:3, E:6); maligniteye bağlı hiperkalsemisi olan hasta oranını %12.09 (K:6, E:7); sarkoidoz hasta oranını %1.86 (K:1, E:1) olarak bulduk.

Tartışma: Paratiroid hormon düşüklüğü saptanan hastada öncelikle boyun bölgesine operasyon özgeçmişini sorgulanmalı ve özellikle malignite yönünden araştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Hipokalsemi, hipoparatiroidi, hiperkalsemi, paratiroid hormon.

Abstract

Aim:In this study, we aimed to evaluate the aetiology of patients with low parathyroid hormone levels.

Material and Methods: The study population included 107 of 141 patients with available records who had been evaluated at clinic, or were outpatients of internal medicine in our hospital, and had low parathyroid hormone (<15 pg/ml), between July 2009 and April 2012. Patients were classified into three groups according to the causes of low parathyroid hormone, specifically primary hypoparathyroidism, secondary hypoparathyroidism (patients who had neck surgery for benign thyroid disease, laryngeal carcinoma, thyroid carcinoma, primary hyperparathyroidism) or hypercalcaemia (dialysis patients, chronic kidney disease stage 3-5, malignancy, sarcoidosis).

Results: Thyroid surgery for benign thyroid diseases was found the most common cause of PTH, with a rate of 46.72% (female [F]:41, male [M]:9) in an etiological evaluation of 107 patients (F/M: 70/37) patients. We found that the rate of patients with primary hypoparathyroidism was 12.14% (F:8, M:5); postoperative laryngeal cancer 3.72%

(F:1, M:3); postoperative thyroid carcinoma 1.86% (F:2); postoperative primary hyperparathyroidism 1.86% (F:2); dialysis 11.21% (F:6, M:6); chronic kidney disease stage 3–5 8.41% (F:3, M:6); malignancy 12.09% (F:6, M:7); and sarcoidosis 1.86% (F:1, M:1).

Discussion: Patients with low parathyroid hormone should be questioned for surgery history of neck region and targeted for investigation for malignancy.

Keywords: Hypocalcemia, hypoparathyroidism, hypercalcemia, calcium, parathyroid hormone.

Giriş

Parathormon (PTH) kemik ve böbreği etkileyerek vücut kalsiyum metabolizmasını düzenleyen, paratiroid bezlerinden salgılanan önemli bir hormondur. PTH böbreklerden kalsiyum geri emilimini ve fosfat atılımını artırır. Ayrıca böbrekte 25 hidroksivitamin D (25[OH]D)'nin aktif metaboliti olan 1,25 dihidroksivitamin D3 (1,25 [OH]2D3)'e dönüşümünü uyararak barsaktan kalsiyum emilimini artırır (1-4).

Serumda PTH düşüklüğünün önemli bir sebebi hipoparatiroididir. Hipoparatiroidi serumda PTH düşüklüğü, kalsiyum düşüklüğü, fosfor yüksekliği ile karakterize endokrinolojik bir hastalıktır. Hipoparatiroidisi olan hastalar hipokalsemiye bağlı sıklıkla parestezi, kramp veya tetani ile başvurabildiği gibi epilepsi benzeri nöbet, bronkospazm, laringospazm veya kardiyak ritim bozukluklarıyla akut olarak da başvurabilirler (1-3).

Serumda PTH düşüklüğünün diğer önemli bir nedeni hiperkalsemiye bağlı PTH sekresyonunun baskılanmasıdır. Hiperkalseminin hiperparatiroidi dışında sık nedenleri malignite ve kronik böbrek hastalığı (KBH)'dir (5-8).

Bu çalışmada hastanemiz iç hastalıkları klinik ve polikliniklerinde PTH'sı düşük saptanan olguların etiyolojik açıdan değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem ve Gereçler

Çalışmaya hastanemiz iç hastalıkları klinik ve polikliniklerinde Temmuz 2009 ile Nisan 2012 tarihleri arasında değerlendirilen, serum PTH'sı düşük (<15 pg/ml) saptanan, 18 yaşından büyük 141 hastadan kayıtlarına ulaşılabilen 107 hasta alındı. Hastalar PTH düşüklüğü nedenine göre primer hipoparatiroidi, sekonder hipoparatiroidi (postoperatif) ve hiperkalsemisi olanlar olarak üç ana grupta incelendi. Sekonder hipoparatiroidisi olanlar boyun bölgesine uygulanan cerrahi nedene göre benin tiroid hastalığı, larenks karsinomu, tiroid karsinomu, primer hiperparatiroidi olmak üzere 4 alt grupta toplandı. Hiperkalsemisi olanlar diyaliz hastası, KBH evre 3-5, malignite ve sarkoidoz olmak üzere 4 alt grupta toplandı. PTH düşüklüğü nedeni bulunan hasta ilgili tanı grubuna kaydedildi. Ayrıca hastaların serum kalsiyum, fosfor ve albumin düzeyleri kaydedildi.

Sonuçlar

107 hastanın K/E oranı 70/37 ve yaş ortalaması 54,6±15,2 yıl (aralık 24-95) idi. etiyolojik değerlendirmede primer hipoparatiroidi %12,14, benin tiroid hastalığı nedeniyle operasyon %46.72, larenks karsinomu operasyonu %3,72, tiroid karsinomu operasyonu %1,86, primer hiperparatiroidi nedeniyle operasyon %1,86, diyaliz hasta oranı %11,1, KBH evre 3-5 hasta oranı %8,41, malignite olan hasta oranı %12,09 olarak tespit edildi (Tablo 1). Hastaların tanı gruplarına göre serum ortalama kalsiyum, fosfor, albumin düzeyleri tablo 2'de gösterildi. PTH'sı düşük hastaların ikisinde (%1,86) sarkoidoz saptandı. Maligniteye bağlı hiperkalsemisi olan hastaların tanı ve özellikleri tablo 3'de belirtildi.

Tablo 1: Paratiroid hormonu düşük hastaların tanısal dağılımı ve özellikleri

Hastaların Tanıları	Hasta Sayısı (n:107)	Oran (%)	K/E	Ortalama Yaş (yıl)	Yaş aralığı
1- Primer Hipoparatiroidi	13	12,14	8/5	44,5±16,2	24-70
2- Sekonder Hipoparatiroidi (postoperatif)					
a) Benin tiroid hastalığı	50	46,72	41/9	53,1±14,6	29-95
b) Larenks karsinomu	4	3,72	1/3	59,5±5,4	52-65
c) Tiroid karsinomu	2	1,86	2/0	55±2,1	53-57
d) Primer hiperparatiroidi	2	1,86	2/0	56,5±0,7	56-57
3- Hiperkalsemisi olanlar					
a) KBH					
I- Diyaliz Hastası	12	11,21	6/6	56,9±17,4	26-72
II- KBH evre 3-5	9	8,41	3/6	55,3±16,5	33-83
b) Malignite	13	12,09	6/7	66,1±10	47-84
c) Sarkoidoz	2	1,86	1/1	39,5±20,5	25-54

K:Kadın, E:Erkek, KBH: Kronik böbrek hastalığı.

Tablo 2: Hastaların tanı gruplarına göre serum ortalama kalsiyum, fosfor, albumin düzeyleri

Hastaların Tanıları	Hasta Sayısı (n:107)	Ortalama Kalsiyum (mg/dL)	Kalsiyum Min./maks. Değerler (mg/dL)	Ortalama Fosfor (mg/dL)	Ortalama Albumin (g/dL)
1- Primer Hipoparatiroidi	13	7,1±0,6	6,2-7,9	5,8±0,7	4,1±0,4
2- Sekonder Hipoparatiroidi (postoperatif)					
a) Benin tiroid hastalığı	50	7,4±0,8	5,7-8,4	5,1±0,9	4±0,4
b) Larenks karsinomu	4	6,9±0,7	4,5-7,7	3,8±1,6	3±0,6
c) Tiroid karsinomu	2	7,7±0,5	8,1-7,3	4,8±1,3	4,1±0
d) Primer hiperparatiroidi	2	7,1±0,3	6,9-7,4	7,6±1,1	4,1±0,2
3- Hiperkalsemisi olanlar					
a) KBH					
1- Diyaliz Hastası	12	10,3±0,7	9,5-11,7	4,3±1,3	3,3±0,7
11- KBH evre 3-5	9	10,2±0,6	9,3-11,7	4,2±1,3	3,4±0,9
b) Malignite	13	11,4±1	9,8-13,4	3,3	3,4
c) Sarkoidoz	2	10,7±0,7	10,2-11,3	5,3±0	3,8±0

KBH: Kronik böbrek hastalığı. Normal değerler: Kalsiyum: 8,6-10,2mg/dL, Fosfor: 2,7-4,5mg/dL, Albumin: 3,5-5,2g/dL.

Tablo 3: Paratiroid hormonu düşük olup malignite tanısı alan hastaların özellikleri

Tanı (n)	Yaş / Cinsiyet	Kalsiyum (mg/dL)	Fosfor (mg/dL)	Albumin (g/dL)
Akciğer karsinomu (2)	61/E - 84/K	12,6 – 11,7	2,3 – 2,7	3,2 – 2,7
Meme karsinomu (2)	47/K, 73/K	10,5 – 10,8	2,5 – 2,8	3,1 – 4,2
Hepatoselüler karsinom (1)	80/E	10,5	2,1	3,6
Böbrek hücreli karsinom (1)	66/E	11,5	4,2	2,5
Mide Karsinomu (1)	66/E	10,4	4,6	4,5
Pankreas nöroendokrin tümör (1)	57/E	12,7	2	3,2
Primeri bilinmeyen metastatik karsinom (2)	58/E, 69/E	13,4 – 10,3	2,3 – 4,5	2,5 – 4,2
Multiple miyelom (3)	63/K, 75/K, 61/E	11,1 – 11,9 – 12,1	4,5 – 3,8 – 5,4	4,8 – 3 – 3

E: Erkek, K: Kadın. Normal değerler: Kalsiyum: 8,6-10,2mg/dL, Fosfor: 2,7-4,5mg/dL, Albumin: 3,5-5,2g/dL.

Tartışma

PTH vücut kalsiyum dengesi, barsaklardan vitamin D'ye bağlı kalsiyum emilimi, renal kalsiyum reabsorpsiyonu ve renal fosfat atılımı için gerekli olan bir hormondur. PTH düşüklüğünün önemli bir nedeni hipoparatiroididir. Hipoparatiroidi PTH eksikliğine bağlı hipokalsemi, hiperfosfatemide ve hiperkalseminin olduğu klinik bir durumdur (1-4). Çalışmamızda PTH'sı düşük hastaların %12'sini ve hipoparatiroidisi olanların %18,3'ünü primer hipoparatiroidi olarak bulduk. Literatür incelememizde hasta grubu bizim çalışmamıza benzer örnek bulamadığımızdan dolayı sonuçlarımızı diğer çalışmalarla kıyaslayamadık. Hipoparatiroidi ve pseudohipoparatiroidi epidemiyolojisi ile ilgili yapılan bir çalışmada hipoparatiroidisi olan 1003 hastanın %7'sinde neden primer hipoparatiroidi bulunmuştur (9).

Erişkinlerde hipoparatiroidinin en sık edinsel nedeni ön boyun bölgesine yapılan cerrahi girişimlerdir (10-12). Operasyon sırasında paratiroid bezlerin tamamının istenmeden çıkarılması, hasarlanması veya kan akımının kesilmesi nedeni ile oluşabilir(1). Yayınlarında tiroid cerrahisi sonrası kalıcı hipoparatiroidi sıklığı ortalama %6,6 oranında bildirilmiştir (4,13-16). Hipoparatiroidi tanısı olan hastalarla ilgili bir çalışmada hastaların %89,6'sında neden olarak boyun bölgesine cerrahi girişim bulunmuştur (9). Çalışmamızda hipoparatiroidisi olanların %81,69'unda ve PTH'sı düşük hastaların %54,16'sında neden olarak boyun bölgesine cerrahi girişim yapılmasını bulduk. Yapılan cerrahi işlemlerin %46,72'si benin tiroid hastalıkları, %3,72'si larenks karsinomu, %1,86'sı tiroid karsinomu, %1,86'sı primer hiperparatiroidi nedeniyledi. Deneyimli endokrin cerrahların bulunduğu merkezlerde tiroid cerrahisi sonrası kalıcı hipoparatiroidi oranı %0,9-%1,6

gibi daha az oranlarda bulunmuştur (17-20). Operasyon sonrası hipoparatiroidi insidansı intraoperatif PTH takibi yapılması ile daha az görülebilir (17,21,22).

Serum PTH düşüklüğünün diğer sık bir nedeni hiperkalsemidir. Hiperkalsemiye bağlı PTH'nın düşük olduğu en sık iki durum malignite ve uygunsuz tedavi edilen KBH'dır. Kanserli hastaların %30 kadarında hastalığın ileri dönemlerinde hiperkalsemi gelişir. Maligniteye bağlı hiperkalsemi hastalarında, yaklaşık %80 oranla hiperkalsemi paratiroid hormon ilişkili protein (PTHrP) aracılığı ile olur (hümorale hiperkalsemi) (23). Geriye kalan hastaların tamamına yakınında da kemiğe metastaza bağlı lokal osteoliz nedeniyle hiperkalsemi olur. Maligniteye bağlı hiperkalsemi lenfomalarda olduğu gibi 25 [OH] D'nin 1,25 [OH]2 D'ye böbrek dışı dönüşümü ile veya PTH'nın ek-topik üretimi ile de olabilir (24). Bu durumlar seyrek ve olguların %1'inden azında görülür. Çalışmamızda PTH'sı düşük hastalarda maligniteye bağlı hiperkalsemi oranı %12,09 olarak saptandı.

Maligniteye bağlı PTHrP salgılanması en sık yassı epitel hücreli kanserlerde, renal, mesane, over ve meme kanserlerinde görülür. Osteolitik metastaz en sık meme kanseri, multipl myelom, lenfoma ve lösemide görülür (2,23). Çalışmamızda maligniteye bağlı hiperkalsemisi olanlar etiyolojik olarak değerlendirildiğinde 3 multipl myelom, 2 akciğer karsinomu, 2 meme karsinomu, 1 pankreas nöroendokrin tümör, 1 hepatoselüler karsinom, 1 renal hücreli karsinom, 2 primeri bilinmeyen metastatik karsinom, 1 mide karsinomu idi. PTH'sı düşük olan hastanın özellikle malignite yönünden de araştırılması gerektiği akıld tutulmalıdır.

Hiperkalseminin en sık nedenlerinden birisi de KBH olarak bildirilmiştir (14). KBH olanlarda genellikle düşük veya normal kalsiyum seviyesinin olduğu sekonder hiperparatiroidizm vardır. Bununla beraber yüksek kalsiyum içeren diyalizat, kalsiyum içeren fosfat bağlayıcılar, vitamin D metabolitleri veya analoglarıyla uygunsuz tedaviye bağlı hiperkalsemi ortaya çıkabilir ve PTH baskılanır (25).

PTH baskılanması KBH olanlarda görülen renal osteodistrofinin bir şekli olan dinamik kemik hastalığına (AKH) neden olabilir. AKH'da kemiklerde kalsiyum alımı belirgin azalır ve hiperkalsemi meydana gelir. Diyaliz tedavisi alanlarda veya KBH evre 3-5'de ileri yaş, diyabet, malnütrisyon varlığı ve steroid kullanımında AKH daha sık görülmektedir (26-27). AKH tanısında altın standart dinamik kemik biyopsisi (çift tetrasiklin işaretleme ile) ve histomorfomatik incelemedir. AKH ile ilgili yapılan bir çalışmada KBH olanlarda PTH'nın <150 pg/ml ve kalsiyum >10mg/dl olmasının AKH tanısı için pozitif prediktif

değeri %82,5 bulunmuştur (28). Çalışmamızda PTH'sı düşük hastaların etiyolojik değerlendirmesinde diyaliz tedavisi alan KBH hasta oranını %11,21 ve KBH evre 3-5 hasta oranını %8,41 olarak bulduk. KBH olanların tedavilerinin düzenlenmesinde PTH, kalsiyum gibi değerler yol göstericidir ve belirli aralıklarla kontrol edilmelidir.

Sarkoidozda 1,25 [OH]2 D'nin aşırı üretimi ve bunun sonucunda hiperkalsemi ortaya çıkar. Bu mekanizmayla hiperkalsemi diğer granülatöz hastalıklarda, inflamatuvar hastalıklarda ve enfeksiyonlarda olabilir (5,6). Çalışmamızda PTH'sı düşük hastaların %1.86'sını sarkoidoz olarak saptandı.

Sonuç olarak bölgemizde PTH düşüklüğü saptanan olguların en sık nedeni boyun bölgesine uygulanan cerrahi girişimlerdir. Boyun bölgesi operasyonlarında hipoparatiroidinin önlenmesi için cerrahın daha dikkatli olması uygun olacaktır. PTH düşüklüğü saptanan hiperkalsemik olgularda özellikle malignite araştırılmalıdır. KBH olup PTH değeri düşük olanlarda AKH akla gelmeli, tedavileri değiştirilmelidir.

Kaynaklar

1. Al-Azem H, Khan AA. Hypoparathyroidism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2012 Aug;26(4):517-22.
2. Endres DB. Investigation of hypercalcemia, Review Article. Clin Biochem 2012 Aug;45(12):954-63.
3. Bilezikian JP, Khan A, Potts Jr JT et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target organ involvement, treatment, and challenges for future research. J Bone Miner Res 2011; 26:2317-2337.
4. Shoback D. Clinical practice: Hypoparathyroidism. New Engl J Med 2008;359:391-403.
5. Jacobs TP, Bilezikian JP. Clinical review: rare causes of hypercalcemia. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:6316-22.
6. Kallas M, Green F, Hewison M, White C, Kline G. Rare causes of calcitriolmediated hypercalcemia: a case report and literature review. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:3111-7.
7. Lee C-T, Yang C-C, Lam K-K, Kung C-T, Tsai C-J, Chen H-C. Hypercalcemia in the emergency department. Am J Med Sci 2006;331:119-23.
8. Lafferty FW. Differential diagnosis of hypercalemia. J Bone Miner Res 1991;6 (Suppl. 2):s51-9.
9. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, et al. The epidemiology of hypo- and pseudohypoparathyroidism in Denmark. Bone 2012;50(Suppl. 1):S171.
10. Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. New England Journal of Medicine 2000; 343: 1863-1875.
11. Hypoparathyroidism Association, Inc., Web site. HPTH Associa-

- tion, Inc., Idaho Falls, ID, USA; available at: www.hpth.org; accessed 2012.
12. Shoback D. Clinical practice: hypoparathyroidism. *New England Journal of Medicine* 2008; 359: 391-403.
 13. Söğütü G, Çıkım AS, Ölmez A, et al. Postoperative Hypoparathyroidism in Total Thyroidectomy: Incidence and Predictive Factors. *Turk JEM* 2007; 11: 16-9.
 14. Bron LP, O'Brien CJ. Total thyroidectomy for clinically benign disease of the thyroid gland. *Br J Surg* 2004; 91: 569-74.
 15. Rosato L, Avenia N, Bernante P, et al. Complications of thyroid surgery: analysis of amulticentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. *World J Surg*. 2004; 28: 271-6.
 16. Page C, Strunski V. Parathyroid risk in total thyroidectomy for bilateral, benign, multinodular goiter: Report of 351 surgical cases. *J Laryngol Otol*. 2007;121:237-41.
 17. Richards ML, Thompson GB, Farley DR et al. Reoperative parathyroidectomy in 228 patients during the era of minimalaccess surgery and intraoperative parathyroid hormone monitoring. *American Journal of Surgery* 2008; 196: 937-943.
 18. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, et al. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients. *Surgery*. 2003;133:180-95.
 19. Zarnegar R, Brunaud L, Clark OH. Prevention, evaluation, and management of complications following thyroidectomy for thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003;32:483-502.
 20. Page C, Strunski V. Parathyroid risk in total thyroidectomy for bilateral, benign, multinodular goiter: Report of 351 surgical cases. *J Laryngol Otol*. 2007;121:237-41.
 21. Carter AB, Howanitz PJ. Intraoperative testing for parathyroid hormone: a comprehensive review of the use of the assay and the relevant literature. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:1424-42.
 22. Moor JW, Roberts S, Atkin SL, England RJA. Intraoperative parathyroid hormone monitoring to determine long-term success of total parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *Head Neck* 2011;33:193-6.
 23. Stewart AF. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005;352:373-9.
 24. Seymour JF, Gagel RF. Calcitriol: the major humoral mediator of hypercalcemia in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *J Am Soc Hematol* 1993;82: 1383-94.
 25. Souberbielle J-C, Roth H, Fouque DP. Parathyroid hormone measurement in CKD. *Kidney Int* 2010;77:93-100.
 26. Moe SM. Management of renal osteodystrophy in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2004 May-Jun;24(3):209-16.
 27. Martin KJ, Olgaard K, Coburn JW, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of bone turnover abnormalities in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis*. 2004 Mar;43(3):558-65.
 28. Salusky IB, Goodman WG. Adynamic renal osteodystrophy: is there a problem? *J Am Soc Nephrol*. 2001 Sep;12(9):1978-85.

Sorumlu Yazar:

Uzm.Dr. Tezcan KAYA

S.B. Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

İç Hastalıkları Kliniği, Sakarya-TÜRKİYE

Gsm: 0 533 345 79 07

E-mail: kayatezcan@msn.com

Assessment Of Carotid Artery İntima Media Thicknes In Patients With Subclinical Hypothyroidism

Subklinik Hipotiroidili Hastalarda Karotis İntima Media Kalınlığının Değerlendirilmesi

Ceyhun VARIM¹, Mehmet YILDIZ²

¹ Clinic of Internal Medicine, Sakarya University Training and Research Hospital, Sakarya-TURKEY

² Clinic of Internal Medicine, Ankara Diskapi Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Ankara-TURKEY

Geliş Tarihi:06.08.2012

Kabul Tarihi: 24.01.2013

Abstract

Aim: Carotid artery intima media thickness (CIMT) is regarded as an early indicator of systemic atherosclerosis. The purpose of this study was to compare patients with subclinical hypothyroidism and euthyroid healthy controls in terms of average CIMT values to determine whether a relationship exists between CIMT and subclinical hypothyroidism.

Material And Methods: A total of 50 newly diagnosed subclinical hypothyroid patients (mean(SD) age: 29.5(8.9) years) without a history of operation and comorbid disease and 50 healthy euthyroid control subjects (mean(SD) age: 29.8 (7.6) years) were included in this study aiming to compare CIMT values measured in patients with subclinical hypothyroidism and healthy controls. CIMT measurements were made by the same physician using Siemens Sonoline Ultrasound device in B mode, based on the average of CIMT measurements taken from 10 mm proximal of common carotid artery bifurcation bilaterally and anterior and posterior wall thicknesses taken from carotid artery outlet. Patients with subclinical hypothyroidism and euthyroid healthy controls were compared in terms of average CIMT values.

Results: Subclinical hypothyroidism and control subjects were determined to be homogenous in terms of demographic characteristics, antropometric measurements and blood pressure levels. Overall, biochemical findings were similar between groups, except for the significantly higher mean(SD) serum TSH levels in patients vs. controls (7.1(2.2) vs. 1.8(1.0), p=0.01). Mean(SD) CIMT values were significantly higher among patients with subclinical hypothyroidism when compared to control subjects (0.4(0.2) vs. 0.4(0.1), p=0.03). In patients with subclinical hypothyroidism, significant positive correlations of CIMT values with age (r=0.44, p=0.01), body mass index (r=0.34, p=0.024), systolic (r=0.51, p=0.021), and diastolic (r=0.41, p=0.044), blood pressures were determined.

Conclusion: In conclusion, our findings revealed that CIMT was increased in patients with subclinical hypothyroidism indicating the likelihood of increased risk of cardiovascular events in these patients.

Keywords: Subclinical hypothyroidism, carotid artery intima-media thickness, TSH

Özet

Amaç: Karotis arter intima media kalınlığı sistemik aterosklerozun erken bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Bu çalışma, subklinik hipotiroidili hastalar ile sağlıklı kontrollerin ortalama karotis intima media kalınlığı (KİMK) değeri açısından karşılaştırılarak; KİMK ile subklinik hipotiroidizm arasında bir ilişki olup olmadığını tespitini amaçlamaktadır.

Yöntem ve Gereçler: Subklinik hipotiroidili hastalar ile sağlıklı kontrollerin ortalama KİMK değerlerinin karşılaştırılmasını amaçlayan bu çalışmaya yeni tanı konmuş, ek kronik hastalık ve operasyon öyküsü olmayan 50 subklinik hipotiroidili hasta (ort(SS) yaş: 29.5(8.9) yıl) ve 50 sağlıklı ötiroid kontrol (ort(SS) yaş: 29.8(7.6) yıl) dahil edildi. KİMK ölçümleri Siemens Sonoline Ultrason cihazı ile B modunda olmak üzere aynı hekim tarafından yapıldı. Hastaların KİMK ölçümleri, her iki karotis arter bifurkasyonunun yaklaşık 10 mm. proksimali ile karotis arterin çıkış yerinden alınan ön ve arka duvar kalınlıklarının ortalaması alınarak hesaplandı. KİMK için bazal değer 0.4 mm olarak alındı. Subklinik hipotiroidili hastalar ile sağlıklı kontroller ortalama KİMK değerleri açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Subklinik hipotiroidili hastalar ve kontroller demografik özellikler, antropometrik ölçümler ve kan basıncı düzeyleri açısından benzerdi. Hastalarda daha yüksek olmak üzere TSH değerleri (7.1(2.2) ve 1.8(1.0), p=0.01) hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık gösteren tek biyokimyasal değişken olarak saptandı. Ort(SS) KİMT değerleri subklinik hipotiroidili hastalarda kontrollere göre belirgin olarak yüksek bulundu (0.4(0.2) ve 0.4(0.1), p=0.03). Subklinik hipotiroidili hastalarda KİMT değerleri ile yaş (r=0.44, p=0.01), vücut kitle indeksi (r=0.34, p=0.024), sistolik (r=0.51, p=0.021) ve diyastolik (r=0.41, p=0.044) kan basıncı arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu.

Sonuç: Sonuç olarak, bulgularımız subklinik hipotiroidili olgularda KİMT değerinde artışa ve dolayısıyla bu hastalarda artmış kardiyovasküler risk olasılığına işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Subklinik hipotiroidi, karotis arter intima media kalınlığı, TSH

Introduction

Carotid artery intima-media thickness (CIMT) is an early indicator of systemic atherosclerosis (1). Changes in carotid intima-media thickness have been reported in determining the severity of coronary artery disease and also may help to predict future cardiovascular events (2). Carotid artery intima media thickness is highlighted as a method of measurement nowadays because carotid arter is superficial and measurement is inexpensive and non invasive (3)

Subclinical hypothyroidism (SCH) is defined as a serum thyroid-stimulating hormone (TSH) level above the upper limit of normal despite normal levels of serum free thyroxine (4). Subclinical hypothyroidism or mild thyroid failure is a common problem, with a prevalence of 3% to 8% in the population without known thyroid disease (5-6). The prevalence increases with age and is higher in women (5) and most patients with SCH (74-87%) present serum TSH levels of between 5 and 10 mIU/l (7-9). Only a small percentage of community-level individuals with subclinical hypothyroidism have real mild thyroid failure. A significant proportion of patients have only transient thyroid axis disorders or iatrogenic SCH (undertreated overt hypothyroidism or overtreated overt hyperthyroidism) (10).

The cardiovascular system is a major target of thyroid hormone action (11,12). Changes in cardiac hemodynamics depend on the severity of thyroid hormone deficiency, but the most frequent changes in hypothyroid patients and also subclinical hypothyroid patients are increased systemic vascular resistance (SVR), diastolic dysfunction, reduced systolic function, decreased cardiac preload and exercise performance (11-15).

Subclinical hypothyroid patients had a more prolonged isovolumetric relaxation time and an impaired time-to-peak filling rate and this causes left ventricular diastolic dysfunction (16-22). Diastolic dysfunction may be an important negative prognostic factor has been associated with increased morbidity and mortality in the general population (23).

T3 directly affects the vascular smooth-muscle cells that promote relaxation. It also decreases SVR by increasing tissue thermogenesis and metabolic activity (24-27). Overt hypothyroidism may be a risk factor for hypertension, and reversible diastolic hypertension has been reported in 20-40% of patients with overt disease (11,13,24-27). An increased risk of hypertension has also been reported in some studies of patients with SCH (28,29). As in overt dis-

ease, three factors can contribute to systemic hypertension in SCH: increased peripheral vascular resistance, increased arterial stiffness, and endothelial dysfunction. An increase in SVR and in mean arterial pressure was reported in some studies of normotensive patients with SCH compared with euthyroid subjects (16,30) but not in all (20,22).

The purpose of this study was to compare patients with subclinical hypothyroidism and euthyroid healthy controls in terms of average CIMT values to determine whether a relationship exists between CIMT and subclinical hypothyroidism.

Material And Methods

A total of 50 newly diagnosed subclinical hypothyroid patients (mean(SD) age: 29.5(8.9) years; TSH> 4.5 mIU / liter, FT3 and FT4 in normal range) without a history of operation and comorbid disease and 50 healthy euthyroid control subjects (mean(SD) age: 29.8(7.6) years) were included in this prospective case-control study aiming to compare CIMT values measured in patients with subclinical hypothyroidism and healthy controls. Due their well-known effects on CIMT patients with type 1 and 2 diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemia, history of ischemic heart disease and smokers were excluded from the study.

Written informed consent was obtained from each subject following a detailed explanation of the objectives and protocol of the study which was conducted in accordance with the ethical principles stated in the “Declaration of Helsinki” and approved by the institutional ethics committee.

Collection of data

Blood pressure measurements were performed at least 15 minutes after the rest, in the sitting position, in a quiet room via the same sphygmomanometer. Results were recorded as systolic and diastolic blood pressures. After 12-14 hours of fasting venous blood samples were obtained from subjects for biochemical studies.

CIMT analysis

CIMT measurements were performed by the same physician using Siemens Sonoline Ultrasound device with 10 MHz linear probe in the B mode, based on the average of CIMT measurements taken from 10 mm proximal of common carotid artery bifurcation bilaterally and anterior and posterior wall thicknesses taken from carotid artery outlet. Patients with subclinical hypothyroidism and euthyroid healthy controls were compared in terms of average CIMT values. Subjects were in the supine position with their neck slightly extended and head returned to the opposite of analyzed direction during CIMT analysis. In supraclavicular regions origin of the common carotid arteries were

observed with inferior angulation of the probe. Longitudinal scans were performed on oblique planes, bilaterally.

Statistical analysis

Statistical analysis was made using computer software (SPSS version 15.0, SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Kolmogorov Smirnov test was performed for the determination of the distribution of parametric or nonparametric datas. Student's t test was used for comparison of case and control group of parametric data. Correlation analyses were performed to determine the relationships between groups; Spearman test was used for nonparametric data, while Pearson test was used for parametric data. Data were expressed as “mean (standard deviation; SD)”, minimum-maximum and percent (%) where appropriate. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Patients with subclinical hypothyroidism and control subjects were determined to be homogenous in terms of demographic characteristics, antropometric measurements and blood pressure levels (Table 1).

Table 1. Demographic characteristics, antropometric measurements and blood pressure levels in patients vs. control subjects

	Patients (n=50)	Controls (n=50)	P value
Gender (F/M)	46 /4	45 /5	0.76
Mean (SD)			
Age (years)	29.5(8.9)	29.8(7.6)	0.88
Height (cm)	156.9(7.0)	157.3(6.7)	0.81
Weight (kg)	63.1 (10.4)	63.4(11.0)	0.78
Waist circumference (cm)	77.5 (8.9)	76.1(9.8)	0.49
Body mass index (kg/m ²)	25.7 (4.0)	25.66 (4.24)	0.71
Systolic blood pressure (mmHg)	112.2 (11.6)	114.4 (11.2)	0.33
Diastolic blood pressure (mmHg)	70.4 (8.9)	70.3 (7.5)	0.81

Overall, biochemical findings were similar between groups, except for the significantly higher mean(SD) serum TSH levels in patients vs. controls (7.1(2.2) vs. 1.8(1.0), $p=0.01$) (Table 2).

Mean(SD) CIMT values were significantly higher among patients with subclinical hypothyroidism when compared to control subjects (0.4(0.2) vs. 0.4(0.1), $p=0.03$; Table 2)

In patients with subclinical hypothyroidism, significant positive correlations of CIMT values with age ($r=0.44$,

p=0.01), body mass index (r=0.34, p=0.024), systolic (r=0.51, p=0.021), and diastolic (r=0.41, p=0.044), blood pressures were determined (Table 3).

Table 2. Biochemical findings and CIMT values in patients vs. control subjects

	Patients (n=50)	Controls (n=50)	P value
Glucose (mg/dl)	87.6(9.7)	82.6(11.0)	0.36
TSH (IU/ml)	7.1(2.2)	1.8(1.0)	0.01
FT3 (pg/ml)	3.0(0.5)	3.0(0.5)	0.74
FT4 (ng/dl)	1.13(0.2)	1.3(0.2)	0.55
Triglyceride(mg/dl)	109.1(41.7)	109.8(49.6)	0.92
HDL cholesterol (mg/dl)	51.0(12.8)	51.2(13.7)	0.69
LDL cholesterol (mg/dl)	95.4(26.0)	92.7(26.5)	0.43
Total cholesterol (mg/dl)	169.1(34.7)	165.5(30.9)	0.61
CIMT (mm)	0.4(0.2)	0.4 (0.1)	0.03

TSH: Thyroid stimulating hormone; **FT3:** free triiodothyronine; **FT4:** free thyroxine **CIMT :**Carotid intima-media thickness

Table 3. Spearman and Pearson correlation analyses for the relationship of CIMT to clinical variables in patients

Parameters	CIMT in patients (n=50)	
	r	p value
Age (years)	0.44	0.01
Waist circumference (cm)	0.19	0.33
Body mass index (kg/m ²)	0.34	0.024
Systolic blood pressure (mmHg)	0.51	0.021
Diastolic blood pressure (mmHg)	0.41	0.044
Total cholesterol (mg/dl)	0.08	0.457
Triglyceride(mg/dl)	0.09	0.295
HDL cholesterol (mg/dl)	-0.06	0.661
LDL cholesterol (mg/dl)	0.10	0.388
Glucose (mg/dl)	0.21	0.240

Discussion

Thyroid hormone deficiency has been associated with increased systemic vascular resistance, increased atherosclerosis, systolic and diastolic dysfunction and reduced cardiac preload (11,12). Increased risk of atherosclerosis may be due to increased levels of LDL, increased peripheral resistance and endothelial dysfunction (31-33).

Carotid intima-media thickness (CIMT) has been used for the purpose of early diagnosis of atherosclerosis and coro-

nary heart disease (34). Arterial wall changes which clinically begin with a long and silent diffuse intimal thickening period can be evaluated by a two-dimensional B-mode ultrasound. Measurement of the total thickness of intima and media is the most commonly used method (35).

In studies including cases of subclinical and clinic hypothyroidism, relationships with thyroid hormone levels and CIMT have been documented (36-39) and confirmed also in other studies (40-42). Patients with SCH was reported to have higher total cholesterol, LDL cholesterol, and apolipoprotein (Apo) B levels and higher mean CIMT values compared with age- and sex-matched controls while CIMT was stated to be positively related to age, TSH, and LDL cholesterol (34). Decrease in the wall thickness after treatment with levothyroxine was also shown in the past studies (34, 36-39). In our study, patients with SCH showed significant higher levels for CIMT than the control group and positively correlation was determined between CIMT and TSH levels. Also there was no difference between patients and control subjects interms of age and LDL cholesterol levels. In this regard, our findings seem to indicate that subclinical hypothyroidism is important in terms of cardiovascular risk and must be treated in young patients.

Data on the relationship between serum lipid levels with SCH are controversial. In several cross-sectional studies, SCH was reported to be associated with total cholesterol and LDL cholesterol levels (43-49), higher plasma oxidized LDL cholesterol levels (50), and inconsistent changes in serum HDL cholesterol levels (51, 26, 34, 45,46,47,52-64). Lipid levels were reported to be increasingly abnormal in patients with serum TSH levels greater than 10 mIU/liter (44,51, 46,52, 55-57), similar to smokers (50,57,65).

There were 6 patients with TSH values of higher than 10.0 mIU/L in the subclinical hypothyroid group with average LDL of 142.6 mg/dl in our study. Additionally, average LDL level was 91.2 mg/dl in patients with TSH levels between 5-10.0 mIU/L. LDL levels were determined to be significantly higher in patients having TSH values of >10.0 mIU liter among whom CIMT values were also significantly higher.

Notably, while no relationship between thyroid levels and serum lipid levels was determined in study, our findings were in line with data on patients with TSH values >10.0 mIU/L in the literature. This finding may be secondary to certain characteristics of our study population including younger and non obese patients, TSH values of <10 IU/ml and newly diagnosed patients with short disease duration. An increased risk of hypertension has also been reported



in some studies of patients with SCH (26,27). Increased peripheral vascular resistance, increased arterial stiffness, and endothelial dysfunction may cause hypertension. Higher mean CIMT values were reported in hypertensive patients (66,67). In our study popukation, alike to other studies, systolic and diastolic blood pressure levels were higher among patients with subclinical hypothyroidism than control subjects.

Age was indicated to be closely associated with the increase of CIMT in patients with SCH (34). Data on age dependent increase in wall thickness in the literature are mainly based on studies conducted in the elderly population (68-70). Alike to data from past studies, a correlation between age and wall thickness was evident in our patient population despite inclusion of patients much younger than other studies in the literature.

Conclusion

In conclusion, our findings revealed that carotid intima media thickness was increased in patients with subclinical hypothyroidism indicating the likelihood of increased risk of cardiovascular events among subclinical hypothyroid patients. CIMT seems promising in prediction of cardiovascular events among overt and subclinical hypothyroid patients in the clinical practice. Patients with subclinical hypothyroidism and established risk of cardiovascular events should be considered for treatment regardless of age, obesity and disease duration.

References

1. Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med*. 1994;236:567-573.
2. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999;340:14-22.
3. Wolski C, Rotkiewicz A, Grzelak P, et al. Comparison of tomographic coronary artery calcification index (calcium score) and ultrasonographic measurement of intima-media complex thickness in diabetic subjects. *Pol J Radiol*. 2011;76:15-20.
4. Cooper DS. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2001;345:260-265.
5. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): national health and nutrition examination survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:489-499.
6. Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P. Variation in thyroid function tests in patients with stable untreated subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2008;18:303-308.
7. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*. 2000;160:526-534.
8. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;43:55-68.
9. Vanderpump M. Subclinical hypothyroidism: the case against treatment. *Trends Endocrinol Metab*. 2003;14:262-266.
10. Chu JW, Crapo LM. The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:4591-4599.
11. Klein I, Ojamaa K. 2001 Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 344:501-509.
12. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, et al. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Prog Horm Res*. 2004;59:31-50.
13. Biondi B, Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine* 2004;24:1-13.
14. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, et al. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med* 2002;137:904-914.
15. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Subclinical hypothyroidism and cardiac function. *Thyroid* 2002;12:505-510.
16. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2064-2067.
17. Brenta G, Mutti LA, Schnitman M, et al. Assessment of left ventricular diastolic function by radionuclide ventriculography at rest and exercise in subclinical hypothyroidism, and its response to L-thyroxine therapy. *Am J Cardiol* 2003;91:1327-1330.
18. Di Bello V, Monzani F, Giorgi D, et al. Ultrasonic myocardial textural analysis in subclinical hypothyroidism. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:832-840.
19. Vitale G, Galderisi M, Lupoli GA, et al. Left ventricular myocardial impairment in subclinical hypothyroidism assessed by a new ultrasound tool: pulsed tissue Doppler. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4350-4355
20. Monzani F, Di Bello V, Caraccio N et al. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1110-1115.
21. Yazici M, Gorgulu S, Sertbas Y. Effects of thyroxin therapy on cardiac function in patients with subclinical hypothyroidism: index of myocardial performance in the evaluation of left ventricular function. *Int J Cardiol* 2004;95:135-143.
22. Aghini-Lombardi F, Di Bello V, Talini E, et al. Early textural and functional alterations of left ventricular myocardium in mild hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2006;155:3-9.

23. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. Part II: causal mechanisms and treatment. *Circulation* 2002;105:1503–1508
24. Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and blood pressure regulation. *Curr Hypertens* 2003;5:513–520.
25. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone. Targeting the vascular smooth muscle cell. *Circ Res* 2001; 88:260-261
26. Klein I. Thyroid hormone and high blood pressure. In: Laragh JH, Brenner BM, Kaplan NM, eds. *Endocrine mechanisms in hypertension*. Vol 2. New York: Raven Press, 1989
27. Ojamaa K, Klemperer JD, Klein I. Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. *Thyroid* 1996; 6:505–512.
28. Luboshitzky R, Aviv A, Herer P et al. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002;12:421–425.
29. Nagasaki T, Inaba M, Kumeda Y, et al. Increased pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:154–158.
30. Faber J, Petersen L, Wiinberg N, et al. Hemodynamic changes after levothyroxine treatment in subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002;12:319–324.
31. Biondi B, Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine* 2004; 24:1–13.
32. Becker C. Hypothyroidism and atherosclerotic heart disease: pathogenesis, medical management, and the role of coronary artery bypass surgery. *Endocr Rev* 1985;6:432–440.
33. Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2438–2444.
34. Monzani F, Caraccio N, Kozakowa M, et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo- controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2099–2106.
35. Polak JF, O’Leary DH, Kronmal RA et al. Sonographic evaluation of carotid artery atherosclerosis in the elderly: relationship of disease severity to stroke and transient ischemic attack. *Radiology* 1993;188:363-70.
36. Kebapcilar L, Comlekci A, Tuncel P, et al. Effect of levothyroxine replacement therapy on paraoxonase-I and carotid intima-media thickness in subclinical hypothyroidism. *Med Sci Monit* 2010;16:CR41-7.
37. Kim SK, Kim SH, Park KS, et al. Regression of the increased common carotid artery-intima media thickness in subclinical hypothyroidism after thyroid hormone replacement. *Endocr J* 2009;56:753-8.
38. Duman D, Demirtunc R, Sahin S, et al. The effects of simvastatin and levothyroxine on intima-media thickness of the carotid artery in female normolipemic patients with subclinical hypothyroidism: a prospective, randomized-controlled study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2007;8:1007-11.
39. Rossi M, Galetta F, Franzoni F, et al. Cardiovascular remodelling in patients with sub-clinical hypothyroidism. *Minerva Cardioangi* 2006;54:807-10.
40. Monica Dias Cabral; Patricia Teixeira; Debora Soares et al. Effects of thyroxine replacement on endothelial function and carotid artery intima-media thickness in female patients with mild subclinical hypothyroidism. *Clinics* 2011;66:1321-1328.
41. Chiche F, Jublanc C, Coudert M, Carreau V, et al. Hypothyroidism is not associated with increased carotid atherosclerosis when cardiovascular risk factors are accounted for in hyperlipidemic patients. *Atherosclerosis* 2009;203:269-76.
42. Almeida CA, Teixeira Pde F, Soares DV, et al. Carotid intima-media thickness as a marker of cardiovascular risk in patients with subclinical hypothyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007;51:472-7.
43. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000;160:526–534.
44. Lindeman RD, Schade DS, LaRue A, et al. Subclinical hypothyroidism in a biethnic, urban community. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47:703–709.
45. Bauer DC, Ettinger B, Browner WS. Thyroid function and serum lipids in older women: a population-based study. *Am J Med* 1998;104:546–551.
46. Pirich C, Mullner M, Sinzinger H. Prevalence and relevance of thyroid dysfunction in 1922 cholesterol screening participants. *J Clin Epidemiol* 2000;53:623–629.
47. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, et al. Lipid profiles and cardiovascular disease in the Wickham area with particular reference to thyroid failure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977;7:495–508.
48. Valdemarsson S, Hansson P, Hedner P et al. Relations between thyroid function, hepatic and lipoprotein lipase activities, and plasma lipoprotein concentrations. *Acta Endocrinol* 1983;104:50–56.
49. Althaus BU, Staub JJ, Ryff-de Leche A et al. LDL/HDL-changes in subclinical hypothyroidism: possible risk factors for coronary heart disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988;28:157–163.
50. Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. Circulating levels of oxidized low-density lipoprotein in overt and mild hypothyroidism. *Thyroid* 2002;12:1003–1007.
51. Staub JJ, Althaus BU, Engler H, et al. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *Am J Med* 1992; 92:631–642.
52. Elder J, McLelland A, O’Reilly DS, et al. The relationship between serum cholesterol and serum thyrotropin, thyroxine and triiodothyronine concentrations in suspected hypothyroidism. *Ann*

- Clin Biochem 1990;27:110–113.
53. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, et al. Circulating lipids and minor abnormalities of thyroid function. Clin Endocrinol (Oxf) 1992;37:411–414.
54. Bogner U, Arntz HR, Peters H, et al. Subclinical hypothyroidism and hyperlipoproteinaemia: indiscriminate L-thyroxine treatment not justified. Acta Endocrinol 1993;128:202–206.
55. Miura S, Iitaka M, Yoshimura H, et al. Disturbed lipid metabolism in patients with subclinical hypothyroidism: effect of L-thyroxine therapy. Intern Med 1994;33:413–417.
56. Kung AW, Pang RW, Janus ED. Elevated serum lipoprotein(a) in subclinical hypothyroidism. Clin Endocrinol (Oxf) 1995;43:445–449.
57. Müller B, Zulewski H, Huber P, et al. Impaired action of thyroid hormone associated with smoking in women with hypothyroidism. N Engl J Med 1995;333:964–969.
58. Yildirimkaya M, Ozata M, Yilmaz K, et al. Lipoprotein(a) concentration in subclinical hypothyroidism before and after levothyroxine therapy. Endocr J 1996;43:731–736.
59. Tzotzas T, Krassas GE, Konstantinidis T, et al. Changes in lipoprotein(a) levels in overt and subclinical hypothyroidism before and during treatment. Thyroid 2000;10:803–808.
60. Vierhapper H, Nardi A, Grosser P, Raber W, Gessl A. Low-density lipoprotein cholesterol in subclinical hypothyroidism. Thyroid 2000;10:981–984.
61. Müller B, Tsakiris DA, Roth CB, et al. Haemostatic profile in hypothyroidism as potential risk factor for vascular or thrombotic disease. Eur J Clin Invest 2001;31:131–137.
62. Efstathiadou Z, Bitsis S, Milionis HJ, et al. Lipid profile in subclinical hypothyroidism: is L-thyroxine substitution beneficial? Eur J Endocrinol 2001;145:705–710.
63. Caraccio N, Ferranini E, Monzani F. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:1533–1538.
64. Christ-Crain M, Meier C, Guglielmetti M, et al. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. Atherosclerosis 2003; 166:379–386.
65. Bakker SJ, ter Maaten JC, Popp-Snijders C, et al. The relationship between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterol is modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:1206–1211.
66. Okeahialam BN, Alonge BA, Pam SD, et al. Carotid intima media thickness as a measure of cardiovascular disease burden in Nigerian Africans with hypertension and diabetes mellitus. Int J Vasc Med. 2011;2011:327171.
67. Stabouli S, Kotsis V, Karagianni C, Zakopoulos N, Konstantopoulos A. Blood pressure and carotid artery media thickness in children and adolescents: the role of obesity. Hellenic J Cardiol. 2012;53:41-7.
68. Bindels AJ, Westendorp RG, Frolich M, Seidell JC, Blokstra A, Smelt AH. The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: a need for case-finding? Clin Endocrinol (Oxf) 1999;50:217–220.
69. Bauer DC, Ettinger B, Browner WS. Thyroid function and serum lipids in older women: a population-based study. Am J Med 1998;104:546–551.
70. Kanaya AM, Harris F, Volpato S, et al. Association between thyroid dysfunction and total cholesterol level in an older biracial population: the health, aging and body composition study. Arch Intern Med 2002;162:773–779.

Address for correspondence: Dr. Ceyhun VARIM
Clinic of Internal Medicine,
Sakarya University Training and Research Hospital,
Sakarya Korucuk Yerleşkesi, Sakarya-Turkey
Phone: +90 264 444 54 00
E-mail: ceyhunvarim@yahoo.com

Akut Batın Hastalarında Nutrisyonel Değerlendirme Sonuçlarımız

Nutritional Assessment Results Of Patients With Acute Abdomen

Alper YAVUZ¹, Hakan BULUŞ¹, Altan AYDIN¹, Ali COŞKUN², Ahmet Murat KOYUNCU¹

¹ Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği¹, Ankara-TÜRKİYE

² Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Genel Cerrahi ABD, Ankara-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 14.06.2012

Kabul Tarihi:27.02.2013

Özet

Amaç: Malnutrisyon, hastanede yatan hastalarda sık görülmektedir. Genel cerrahi kliniklerinde yatan hastalarda da malnutrisyon insidansı yüksektir. Akut batın hastalarında hastalığın ciddiyeti nedeniyle nutrisyonel değerlendirme genellikle göz ardı edilir. Ancak bu hastalarda nutrisyonel değerlendirme önemlidir.

Yöntem ve Gereçler: Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde Ekim 2010 - Ocak 2011 tarihleri arasında akut batın nedeniyle opere edilen hastaların nutrisyonel durumları preoperatif dönemde Nutritional Risk Screening (NRS) 2002 skorlama sistemi kullanılarak değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, tanı ve NRS 2002 skorları kayıt edildi.

Bulgular: Toplam 133 hasta Akut batın nedeniyle opere edildi. Hastaların 84 (% 63)' ü erkek, 49 (% 37)' u kadındı. Hastaların yaş ortalaması: 40.37 (17- 88) idi. Hastaların NRS 2002 skor ortalaması 1.2 (0- 7) olarak saptandı. Tüm hastaların 28 (% 21)' inde NRS 2002 skoru 3' ün üzerinde saptandı ve malnütrisyon risk grubunda değerlendirilerek nütrisyon programına alındı.

Sonuç: Acil hastalarda hastalığın ciddiyeti nutrisyonel değerlendirmeyi göz ardı etmemize sebep olabilir. Ancak bu hastalarda malnutrisyon sık izlenir.

Anahtar kelimeler: Akut Batın, Nutrisyonel değerlendirme, NRS 2002

Abstract

Aim: Malnutrition is frequently observed in hospitalized patients. High incidence of malnutrition is monitored in general surgical clinics. Nutritional assessment in patients with acute abdomen is generally ignored due to the seriousness of the disease. However, nutritional assessment is important in these patients.

Material And Methods: In this study, the patients were operated in Kecioren Training and Research Hospital General Surgery Clinic between November 2010 – January 2011 for acute abdominal conditions, who were evaluated for nutritional status with Nutritional Risk Screening 2002 preoperatively. The age, gender, diagnosis, and NRS 2002 scores were recorded.

Results: Total 133 patients were operated due to acute abdomen, 84 (63%) of them were male and 49 (37%) were women. Mean age was 40.37 (17-88). Mean NRS 2002 score of patients was 1.2 (0-7). Twenty-eight (21%) of the patients received nutrition program since NRS 2002 scores were over 3.

Conclusion: In emergency patients, severity of disease may lead us to ignore nutritional evaluation. However, malnutrition is observed in these patients frequently.

Keywords: Acute abdomen, Nutritional assessment, NRS 2002

Giriş

Hastanede yatan hastaların % 20-50'si malnutrisyon riski altındadır. Bu oran hastane tipi, hastane bölgesi, çalışılan hasta grupları, kullanılan nutrisyon tarama şekline göre değişiklik gösterir. Özellikle yaşlı ve kronik hastalığın yüksek olduğu popülasyonlarda oran daha yüksektir (1,2,3). Malnutrisyonun farkında olmak, engellenmenin ilk basamağıdır. Son yıllarda malnutrisyon özellikle hastanelerde yatan hastalarda dikkate alınmış ve engellenmeye çalışılmıştır. Ancak bu farkındalık malnutrisyonun yeterli düzeyde azaltılmasına yol açmamıştır (3,4). Malnutrisyonu fark et-

mek için iyi bir tarama testi gereklidir. İdeal test güvenilir ve pratik bir şekilde malnutrisyon riskli hastayı saptamalıdır. Henüz ideal bir test olmamakla birlikte NRS 2002 hastanede yatan hastaların malnutrisyon taramasında güvenilir ve pratik bir şekilde uygulanmaktadır (Tablo1) (3,5). NRS 2002 skora sisteminde nutrisyon durumunda bozulma ve hastalığın şiddeti değerlendirilen 2 ana unsurdur. Bu unsurlardan hastalar 0-3 puan alabilir. Ayrıca hasta 70 yaş üzeri olursa skora 1 puan ilave edilir. Toplam skor 0-7 puan arası değişir. Skor 3 puan ve üzeri olursa hasta, malnutrisyon açısından riskli olarak kabul edilir (3,6).

Tablo 1: NRS-2002 (Nutritional Risk Screening)

Nütrisyon Durumundaki Bozulma		Hastalığın Şiddeti (gereksinimlerde artış)	
Yok Skor 0	•Normal nütrisyon durumu	Yok Skor 0	•Normal besinsel gereksinimler
Hafif Skor 1	•3 ayda > %5 kilo kaybı •Geçen haftaki besin alımı normal gereksinimlerin %50-75'inin altında	Hafif Skor 1	•Kalça kemiğinde kırık •Özellikle akut komplikasyonları olan kronik hastalar(Siroz, KOAH, Kronik hemodiyaliz, Diabet, Onkoloji)
Orta Skor 2	•2 ayda > %5 kilo kaybı •BKİ 18.5 – 20.5 ve genel durum bozukluğu •Geçen haftaki besin alımı normal gereksinimlerin %25-50'si	Orta Skor 2	•Majör abdominal cerrahi •İnme •Hematolojik malignite
Şiddetli Skor 3	•1 ayda > %5 kilo kaybı (3 ayda > %15) •BKİ < 18.5 + genel durum bozukluğu •geçen haftaki besin alımı normal gereksinimlerin %0-25'i	Şiddetli Skor 3	•Kafa travması •Kemik iliği transplantasyonu •Yoğun Bakım hastaları (APACHE > 10)
Skor:		Skor:	•Toplam skor
Yaş	>70 yaş ise toplam skora 1 ekle	Yaş	Yaşa uyarlanmış toplam skor

Genel cerrahi kliniklerinde malnutrisyonlu hastanın tespiti ve malnutrisyonlu hastalara müdahale edilmesi önem arz eder. Çalışmamızda akut batın tanısıyla yatırılan hastaların nutrisyonel durum değerlendirilmesi NRS 2002 skora sistemi ile yapılmış ve malnutrisyon riski olan hastalar saptanmıştır.

Yöntem ve Gereçler

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde Ekim 2010- Ocak 2011 tarihleri arasında akut batın nedeniyle opere edilen hastaların nutrisyonel durumları preoperatif dönemde Nutritional Risk Screening (NRS) 2002 skora sistemi kullanılarak değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, tanı ve NRS 2002 skorları kayıt edildi. NRS 2002 skoru 3 ve üzerinde olan olgular malnutrisyon adayları olarak kabul edildi ve nutrisyon programına alındı.

Sonuçlar

Ekim 2010 - Ocak 2011 tarihleri arasında toplam 133 hasta akut batın nedeniyle opere edildi. Hastaların 84 (% 63)' ü erkek, 49 (% 37)' u kadındı. Hastaların yaş ortalaması: 40.37 (17- 88) idi. Hastaların tanıları 91 (% 68.42) akut apandisit, 7 (% 5.26) komplike apandisit (perfor apandisit, plastrone apandisit, periapendiküler apse), 9 (% 6.76) inkarsere herni (3 insizyonel, 6 inguinal), 10 (% 7.52) ileus (4 tümör, 3 brid , 2 inflamatuvar barsak hst, 1 volvulus kaynaklı), 3 (% 2.26) peptik ülser perforasyonu, 3 (% 2.26) akut kolesistit, 3 (% 2.26) jinekolojik acil, 7 (% 5.26) diğer (intra- abdominal apse, nekrotizan pankreatit, GIS kanama, mezenter iskemi, ince barsak perforasyonu, spontan dalak rüptürü) olarak saptandı. Hastaların NRS 2002 skor ortalaması 1.2 (0- 7) olarak saptandı. Hastaların 28 (% 21)' inde NRS 2002 skoru 3' ün üzerinde saptandı ve malnutrisyon risk grubunda değerlendirilerek nutrisyon programına alındı (Tablo 2).

Tablo 2: Olguların dağılımı

TANI	Sayı (%)	Yaş Ortalama	NRS Ortalama
Akut Apendisit	91 (68.42)	34.2 (17-82)	0.34 (0-5)
Komplike Apendisit	7 (5.26)	50.1 (27-86)	2.0 (0-5)
İnkarsere Herni	9 (6.76)	60.3 (29-88)	2.3 (0-6)
İleus	10 (7.52)	51.5 (18-78)	3.6 (0-7)
Peptik Ülser Perforasyonu	3 (2.26)	57.3 (43-80)	4.7 (4-5)
Akut Kolesistit	3 (2.26)	54.3 (39-72)	3.0 (3-4)
Jinekolojik Acil	3 (2.26)	33.3(26-38)	0 (0)
Diğer	7 (5.26)	59.6 (36-77)	3.86 (1-7)

Tartışma

Cerrahinin başarısı postoperatif komplikasyonların oranıyla belirlenir (7). Malnutrisyonun, postoperatif komplikasyon oranlarını artırdığı bilinmesine rağmen belirlenmesi ve önlenmesi klinik uygulamada genellikle göz ardı edilmektedir. Akut batın hastalıkları genellikle kısa sürede oluşmakta ve acil cerrahi müdahale gerektirmektedir. Bu yüzden hastaların nutrisyonel durum değerlendirmesi önemsenmeyebilir veya hastalığın aciliyeti nedeniyle unutulabilir. Literatürde daha önce akut batın hastalarının nutrisyonel değerlendirmesi konusunda çalışmanın olmaması bu hastalarda nutrisyonel durum değerlendirmesinin göz ardı edildiğinin kanıtı olabilir.

Nutrisyonel riskin değerlendirilmesi, malnutrisyonu saptama ve önlemenin ilk basamağıdır. Nutrisyonel riskin değerlendirilmesi için çok sayıda skora sistemleri, antropometrik ölçümler, biyokimyasal testler, elektrofizyolojik testler kullanılmıştır. Ancak hiçbir yöntem genel kabul görmemiştir (5,8,9,10,11). İdeal nutrisyonel değerlendirme yöntemi pratik, hızlı uygulanabilir olmalı ve malnutrisyon varlığını güvenilir şekilde ortaya koymalıdır. ESPEN (European Society For Parenteral And Enteral Nutrition) ve Kondrup tarafından geliştirilen NRS (The Nutritional Risk Screening) 2002 isimli tarama sistemi hızlı, pratik ve güvenilir sonuçlar vermektedir (3,5,6). Çalışmamızda biz de uygulaması kolay ve güvenilir olması nedeniyle NRS 2002 tarama yöntemini kullandık. Çalışmamızda, NRS 2002 skor ortalaması 1.2 (0- 7) olarak saptandı. Tüm hastaların 28 (% 21)' inde NRS skoru 3' ün üzerinde saptandı ve malnutrisyon risk grubunda değerlendirildi.

Hastanede yatan hastalarda malnutrisyon sık gözlenir. Hastane tipi, hastane bölgesi, çalışılan hasta grupları, kullanılan nutrisyon tarama yöntemine göre malnutrisyon oranları değişiklik gösterir (12). Genel cerrahi klinik-

lerinde, kanser ve gastrointestinal sistem cerrahisi sıklıkla yapıldığı için malnutrisyon oranı yüksek görülebilir. Bu hastalarda; mekanik obstrüksiyon, anoreksiya veya ilaçların yan etkileri gibi nedenler oral gıda alımının azalmasına ve dolayısıyla malnutrisyona yol açmaktadır. Çalışmamızda 3 ayda toplam 133 akut batın hastasına acil cerrahi müdahale uygulandı. Bu hastaların nutrisyonel durumları operasyondan önce NRS 2002 taraması ile değerlendirildi. Hastaların 28 (%21)'i malnutrisyon risk grubundaydı. Hastaların büyük bir kısmı (% 68) komplike olmayan apandisit olan bir toplumda bu oran oldukça yüksek olarak yorumlanabilir. Çalışmamızda amaç akut batın hastalarında da malnutrisyona karşı farkındalığı artırmak olmuştur. Bu yüzden malnutrisyon saptanan olgulardaki tedavi planına değinilmemiştir.

Sonuç

Genel cerrahi kliniklerinde genellikle gastrointestinal sistem kaynaklı hastalıklar takip edildiği için bu kliniklerde yatan hastalar malnutrisyon risk grubundadırlar. Acil hastalarda hastalığın ciddiyeti nutrisyonel değerlendirmeyi göz ardı etmemize sebep olabilir. Ancak nutrisyonel değerlendirme akut batın hastalarında da klinik önem arz eder.

Kaynaklar

1. Waitzberg DL, Caiaffa WT, Correia MI. Hospital malnutrition: the Brazilian national survey (IBRANUTRI): a study of 4000 patients. *Nutrition*. 2001;17: 573-80.
2. Keller HH, Østbye T. Nutritional risk and time to death; predictive validity of SCREEN (Seniors in the Community Risk Evaluation for Eating and Nutrition). *J Nutr Health Aging*. 2003;7 :274-9.
3. Rasmussen HH, Holst M, Kondrup J. Measuring nutritional risk in hospitals. *Clin Epidemiol*. 2010 Oct 21;2:209-16.
4. Elia M, Zellopour L, Stratton RJ. To screen or not to screen for adult malnutrition? *Clin Nutr*. 2005 Dec;24: 867-84.
5. Reilly HM, Martineau JK, Moran A, Kennedy H. Nutritional screening--evaluation and implementation of a simple Nutrition Risk Score. *Clin Nutr*. 1995 ;14: 69-73.
6. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z; Ad Hoc ESPEN Working Group. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr*. 2003 Jun;22: 321-36.
7. Kuppinger D, Hartl WH, Bertok M, Hoffmann JM, Cederbaum J, Küchenhoff H, Jauch KW, Rittler P. Nutritional screening for risk prediction in patients scheduled for abdominal operations. *Br J Surg*. 2012; 5: 728-37.
8. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S,

- Mendelson RA, Jeejeebhoy KN. What is subjective global assessment of nutritional status? JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1987; 11: 8-13.
9. Reinhardt GF, Myscofski JW, Wilkens DB, Dobrin PB, Mangan JE Jr, Stannard RT. Incidence and mortality of hypoalbuminemic patients in hospitalized veterans. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1980; 4: 357-9.
10. Barbosa-Silva MC, Barros AJ. Bioelectric impedance and individual characteristics as prognostic factors for post-operative complications. Clin Nutr. 2005 Oct;24(5):830-8.
11. Rodríguez G, Moreno LA, Blay MG, Blay VA, Fleta J, Sarría A, Bueno M. Body fat measurement in adolescents: comparison of skinfold thickness equations with dual-energy X-ray absorptiometry. Eur J Clin Nutr. 2005;59: 1158-66.
12. Leandro-Merhi VA, Aquino JL. Investigation of nutritional risk factors using anthropometric indicators in hospitalized surgery patients. Arq Gastroenterol. 2012;49: 28-34.

Sorumlu Yazar: *Dr. Alper YAVUZ*

*Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Genel Cerrahi Kliniği, Ankara-TÜRKİYE
Tel: 0 (312) 356 90 00
E-mail: alperavuz@hotmail.com*

Solunum Yoğun Bakım Ünitemizdeki Enfeksiyon Etkenleri Ve Direnç Sorunu

Infectious Agents And The Problem Of Resistance In Respiratory Intensive Care Unit

Aslıhan YALÇIN¹, Elif ŞEN¹, Serhat EROL¹, Aydın ÇİLEDAĞ¹, Banu GÜLBAY¹, Zeynep Pınar ÖNEN¹, Akın KAYA¹, Ahmet Derya AYSEV², Haluk GÜRİZ²

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Solunum Yoğun Bakım Ünitesi, Ankara-TÜRKİYE

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cebeci Kampüsü Merkez Bakteriyoloji Laboratuvarı, Ankara-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 13.08.2012

Kabul Tarihi:29.08.2012

Abstract

Aim: To determine the distribution of infectious pathogens and antibiotics resistance in our respiratory intensive care unit(ICU).

Material And Methods: Data of patients, who were admitted to our ICU between 2005-2007, were evaluated retrospectively.

Findings: 257 patients, with 146 COPD, were admitted to our ICU by reason of; 107 type I respiratory failure, 94 type II respiratory failure, 30 respiratory arrest, 6 cardiac arrest, 4 acute coronary syndrome, 3 acute cerebrovascular accident (CVA), 2 episodes of fatal arrhythmia, 1 gastrointestinal tract bleeding. In total, 257 culture samples were evaluated. At least one pathogen was isolated from 41% of tracheal aspirate, 36% of sputum samples, 27% urine samples, 26% of bronchial lavage and 22% of blood cultures. 80 patients had positive cultures of which 55(68.7%) were gram-negative and 25(31.2%) were gram-positive bacterial infections. The most frequent isolated pathogens in gram-negative group were *P. Aeruginosa* (25%) and *A. Baumannii* (13.7%) whereas MRSA (20%) in gram-positive group. 102 patients with the diagnosis of community-acquired(CAP) and 30 hospital-acquired pneumonia (HAP) underwent any antibiotherapy. Second line antibiotherapy was administered to 41 patients and 3rd line to 10 patients who were clinically unresponsive to ongoing therapy. Antibiotics susceptibility tests for *P. Aeruginosa* showed 70% resistance to meropenem. Cefuroxime, ciprofloxacin and imipenem resistance of Pneumococcal strains was found to be increasing for past 2 years. Vancomycin was still the most effective antibiotics for patients with MRSA. For treatment of *P. Aeruginosa*, frequently used piperacillin tazobactam and ciprofloxacin has still conserved their effectiveness. Imipenem was the most effective antibiotic for *A. baumannii* infections whereas sensitivity for piperacillin tazobactam, vancomycin, amikacin and ciprofloxacin was found decreasing when compared with previous years. Resistance to claritromisin, teicoplanin and colistin was not determined. Antibiotics substitution was resulted with extended hospitalisation in the ICU (p=0.013).

Result: Antibiotics resistant infections in the ICU are related with not only increased mortality and morbidity but also extended hospitalisation and high costs. Choosing the correct antibiotherapy is a necessity to provide decrease in bacterial resistance.

Keywords: Intensive care unit, bacterial resistance, antibiotherapy

Özet

Amaç: Kliniğimiz solunum yoğun bakım ünitesi(YBÜ)'nde enfeksiyon nedeni olan bakterilerin dağılımı ve antibiyotik direnç oranlarını belirlemek.

Yöntem ve Gereçler: 2005- 2007 yılları arasında YBÜ'mizde takip edilmiş hastaların dosya verileri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: 146'sı KOAH zemininde olmak üzere toplam 257 hastadan 107'si tip I solunum yetmezliği, 94'ü tip II solunum yetmezliği, 30'u solunum arresti, 6'sı kardiyak arrest, 4'ü akut koroner sendrom, 3'ü akut serebrovasküler olay(SVO), 2'si ölümcül aritmi atağı, 1'i gastrointestinal sistemden(GİS) kanama nedeni ile YBÜ'ne alınmıştı. Toplam 257 kültür örneği değerlendirildi. Trakeal aspirat kültürlerininin %41'nde, balgam kültürlerininin %36'sında, idrar kültürlerininin %27'sinde, bronş lavajı kültürlerininin % 26'sında ve kan kültürlerininin % 22'sinde en az bir patojen izole edildi. Anlamli üreme saptanan 80 hastanın 55'inde(%68.7) gram negatif, 25'inde(%31.2) gram pozitif bakteri kaynakli enfeksiyon saptandı. En sık izole edilen etkenler; gram negatif grupta P. Aeruginosa (%25) ve A. Baumannii (%13.7) iken gram pozitif grupta MRSA(%20) idi. Hastaların 102'si toplum kökenli(TKP), 30'u hastane kökenli pnömoni(HKP) tanısı ile antibiyotik kullanmaktaydı. Klinik yanıt alınamayan 41 hastada 2. sıra, 10 hastada da 3. sıra antibiyotiğe geçiş gerekti. Balgamda üreyen P. Aeruginosa'nın %70 meropenem direnci olduğu saptandı. Pnömonokok suşlarınınin sefuroksim, siprofloksasin ve imipenem dirençlerininin 2 yılda giderek artmakta olduğu görüldü. MRSA üreyen hastalarda halen en etkili antibiyotiğin vankomisin olduğu saptandı. P. Aeruginosa tedavisinde sık kullanılan piperasillin tazobaktam ve siprofloksasinin etkinliğinin devam ettiği görüldü. A. baumannii enfeksiyonlarında en etkili antibiyotiğin imipenem olduğu, piperasillin tazobaktam, vankomisin, amikasin ve siprofloksasin duyarlılığında geçmiş yıllara göre azalma olduğu saptandı. Klaritromisin, teikoplanin ve kolistin direncine rastlanmadı. Antibiyotik değişikliği yapılan 51 hastanın yoğun bakım ünitesinde kalış süresinin uzadığı saptandı(p 0.01).

Sonuç: YBÜ'lerinde antibiyotiklere dirençli etkenlerin neden olduğu enfeksiyonlar yalnızca morbidite ve mortalite artışı değil aynı zamanda hastanede yatış süresinde uzama ve maliyet artışına neden olmaktadır. Direnç gelişimini önlemek için tedavide kullanılan antibiyotikleri akılcı seçmek gerekir

Keywords: Yoğun bakım ünitesi, bakteriyel direnç, antibiyoterapi

Giriş

Hastane yatak kapasitesinin çok az bir kısmını oluşturmalarına karşın, nozokomiyal enfeksiyonların neredeyse %25'i YBÜ'lerinde saptanır(1). Bu ünitelerde yatan hastalarda diğer servislere göre 5-10 kat daha fazla oranda hastane enfeksiyonu görülmektedir (2,3). Oldukça dirençli enfeksiyonlar olup ölümcül risk oluştururlar. Mekanik ventilasyon(MV), trakeostomi, kateter uygulaması gibi girişimsel işlemler ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı YBÜ'lerinde dirençli patojen gelişiminin başlıca nedenleridir (4,5). İlk sırayı alt solunum yolu enfeksiyonları alırken, bunu üriner sistem enfeksiyonları, cerrahi yara enfeksiyonları ve bakteriyemi izlemektedir (6).

Yoğun bakım enfeksiyonlarında mortalite oranı diğer birimlere göre 2-2.5 kat daha fazladır; bu enfeksiyonlar nedeni ile hastanede yatış süresi ortalama 6.4 gün uzamaktadır (7). Bu nedenle hastane enfeksiyonları içinde özel öneme sahiptir. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin sık ve gereğinden fazla kullanılması direnç sorununu gündeme ge-

tirmiştir. Enfeksiyon kontrolü ve dirençle mücadelede etken patojenlerin tanınması esastır. Sık karşılaşılan etkenler ve direnç özellikleri coğrafi bölgeler, hastaneler, hatta aynı hastane içindeki farklı YBÜ'lerde farklılık göstermektedir.

Bu çalışma ile; kliniğimiz solunum YBÜ'sinde enfeksiyöz etkenlerin dağılımını, uygulanan antibiyotik tedavilerini ve sağ kalım üzerine sonuçlarını belirlemek ve ampirik antibiyotik tedavi şemalarını ulusal ve uluslararası rehberler ışığında düzenlemek amaçlanmıştır.

Yöntem ve Gereçler

Kliniğimiz Yoğun Bakım Ünitesi

YBÜ'mizde 6 adet yatak açık alanda yerleşiktir, birbirine paralel 3'erli gruplar karşılıklı 2 sıra şeklinde dizilmiştir. Her yatakta invazif ve non-invazif mekanik ventilasyon monitorizasyon eşliğinde uygulanabilir. Ünite içerisinde 1'i taşınabilir olmak üzere 4 adet mekanik ventilatör, 3 adet yoğun bakım tipi, 2 adet ev tipi non-invazif mekanik ventilatör ve 2 adet defibrilatör ve 1 arter kan gazı(AKG)

cihazı bulunmaktadır. Yoğun bakımdan sorumlu 1 öğretim üyesi, göğüs hastalıkları uzmanı ve göğüs hastalıkları araştırma görevlisi ile intörn doktor, 1 sorumlu hemşire, gündüz koşullarında 2 yardımcı hemşire, 2 yardımcı personel ile kapalı ekip olarak çalışır. Hastalar 24 saat doktor gözetimindedir. Hemşire gözlemlerinde saatlik ateş, kan basıncı, nabız, periferik oksijen saturasyonu ve idrar çıkışı değerlerinin yanı sıra YBÜ'ne kabul edildikleri ve çıkıştaki Glaskow Koma Skalası(GKS) rutin olarak bakılır, uygulanan tedaviler başlangıç saati, uygulama süresi ve dozları ile kaydedilir. Trakeal aspirasyonlar, kateter ve trakeostomi bakımı, AKG örneklemelemleri intörn ya da asistan doktorlarca yapılır. Bunun dışında hasta bakımı yardımcı personel tarafından sağlanır. Enfeksiyon kontrol komitesinin görevlendirdiği bir hemşire; günlük ziyaretlerle ünite de gelişen enfeksiyonları, alınan örnekleri ve üremelemleri, antibiyogram sonuçlarının kaydını tutar, ayrıca yardımcı personelin temizlik ve hasta bakımı konusundaki eğitiminden sorumludur.

Süre

Bu çalışmada; 2005-2007 yılları arasında kliniğimiz solunum YBÜ'nde takip edilen hastaların dosya verileri incelendi. Tablo I'de dosyalarda gözden geçirilen veriler görülmektedir.

Tablo I: Dosyalarda gözden geçirilen veriler

*Yaş	*Kullanılan birinci sıra antibiyotikler
*Cinsiyet	*Kültür ve antibiyogram duyarlılık sonuçları
*Tanı	*Antibiyotik değişiklikleri
* YBÜ yatış endikasyonları	* YBÜ'nde kalış süresi
*Girişte enfeksiyon varlığı	*Takipte gelişen klinik, radyolojik ve laboratuvar değişiklikler
*Uygulanan girişimler	*Hastanede yatış süresince sağ kalımları
*YBÜ'nde gelişen enfeksiyonlar	*APACHE II ve SOFA skorlamaları

APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II)

Yoğun bakıma kabul edilen hastalarda hastalık şiddetinin genel bir ölçüsünü sağlamak üzere rutin olarak ölçülen 12 fizyolojik parametre, yaş, Glaskow Koma Skalası ve önceki sağlık durumu bilgisine dayalı bir skor kullanılmaktadır. Kaydedilen parametreler hastanın YBÜ'ne kabul edildikten sonraki ilk 24 saat içerisindeki en kötü değerleridir.

Mümkün olabilen maksimum APACHE II skoru 71 olup, yüksek skorlar mortalite ile ilişkilidir (8).

SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment)

Yoğun bakım hastalarında organ disfonksiyonunu tanımlamaya yönelik bir skorlama sistemidir. Solunum, koagülasyon, hepatik, kardiyovasküler, santral sinir ve renal sistem fonksiyonları için puanlar verilir (Normal fonksiyon için 0, en kötü fonksiyon durumu için 4). Her bir organ için değerlendirme yapılır ve toplam skor hesaplanır. Yüksek SOFA skorunun kötü prognoz ve mortalitede artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (9).

Kültür Sonuçlarını Değerlendirme

Her hastada antibiyotik seçimi, kombinasyon şekilleri, verilme yolu, uygulanan doz ve süre ile kullanım endikasyonları kaydedildi. Üremeler değerlendirilirken enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji standart tanı rehberleri temel alındı. Balgam örneklerinden, her sahada 25'ten çok lökosit, 10'dan az epitel içeren örnekler uygun kabul edildi. Bakteriyel yükü trakeal aspiratta 10⁶cfu/mL, bronş lavajında 10³cfu/mL ve üzerinde olan üremeler anlamlı olarak değerlendirildi. Kültür ve antibiyogram sonuçları Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Mikrobiyoloji Ünitesi kayıtları ile kontrol edildi. Antibiyotik duyarlılıkları CLSI kriterlerine göre, disk difüzyon yöntemi ile belirlendi. Türk Toraks Derneği Pnömoniler Tanı ve Tedavi Rehberi kaynak alınarak pnömoni tanısı konan hastalar, TKP ve HKP olarak gruplandırıldı. HKP alt grubunda ventilatör ilişkili pnömoni(VİP) ayrıca değerlendirildi.

TKP

Toplumda günlük yaşam sırasında ortaya çıkan pnömoni olarak tanımlandı.

HKP

Hastaneye herhangi bir nedenle yatıştan en az 48 saat sonra ya da çıktıktan sonraki ilk 48 saatte gelişen pnömoni olarak kabul edildi.

VİP

Hastane kökenli pnömoninin alt grubudur. 48 saatten fazla mekanik ventilatörde olup, klinik durumda kötüleşme ile beraber sekresyon miktar ve pürülansında artma, ateş ya da hipotermi, fizik muayenede yeni gelişen raller, lökositoz, akciğer grafisinde yeni gelişimli infiltratlarla seyreden bir tablo olarak tanımlandı.

İstatistik

Sonuçlar spss 16.0 programına aktarılarak değerlendirildi. İstatistik anlamlılık için ki-kare testi kullanıldı ve p<0.05 koşulu arandı.

Bulgular

94 (%38.1) kadın, 153 erkek(%61.9) toplam 247 olgu çalışmaya alındı. Yaşları 28-92 arası, ortalama 67.7±10.66 idi. 146'sı KOAH, 38'i akciğer kanseri, 24'ü bronşektazi, 13'ü obezite hipoventilasyon, 10'u İPF, 9'u akut PTE, 7'si kifoskolyoz tanıları ile takipte iken, 107 (%43.3) hasta tip I solunum yetmezliği, 94(%38.4) tip II solunum yetmezliği, 30(%12) solunum arresti, 6(%2.4) kardiyak arrest, 4(%1.5)akut koroner sendrom, 3(%1.2)akut SVO, 2 (%0.8)ölümcül aritmi atağı, 1(%0.4) hasta da GIS kanama nedeni ile YBÜ'ne alındı. 114 hasta başvuru esnasında direkt olarak YBÜ'ne alınmıştı. Geri kalan 133 hastanın kabul öncesi hastanede yatış süresi ortalama 6.72±3.79

gün idi. 102 hastada TKP, 30 hastada HKP bulguları mevcuttu. Hastaların %20.2'si YBÜ kabulünden önce antibiyotik kullanmıştı(%57.8'i sefalosporin, %33.3'ü kinolon, %8.9'u makrolid grubu). YBÜ yatış süresi ortalama 13.2 ±9.3 gün idi. İzlem sırasında hastaların %46.5'inde laboratuvar ile kanıtlanmış enfeksiyon saptandı. Birinci sıradaki alt solunum yolu enfeksiyonlarını(%73.2) sırasıyla üriner sistem(%20.8) ve kan akımı enfeksiyonlarının(%6) takip ettiği görüldü (Tablo 2). Entübe edilen 86 hastanın 15'inde VİP gelişti, 7 hastada entübasyon öncesi YBÜ kaynaklı HKP, 3'ü santral kateter kaynaklı olmak üzere 5 hastada gram negatif bakteriyemi görüldü. Tanı, YBÜ kabul ve antibiyotik endikasyonları ile ilgili veriler şekil I'de görüldü.

Şekil I: Tanısal, YBÜ kabul ve antibiyotik endikasyonları ile ilgili veriler

Tanı		YBÜ'ne alınma nedeni		YBÜ'nde antibiyotik endikasyonları		
	n= 247		n= 247	n=176	% (toplama göre)	
		Gastrointestinal kanama	1			
Kifoskolyoz	7	Akut aritmi	2	Gram negatif bakteriyemi	5	2
Akut PTE	9	Akut serebrovasküler olay	3	VİP	15	6.1
IPF	10	Akut koroner sendrom	4	İdrar yolu enfeksiyonu	24	9
Obezite hipoventilasyon	13	Kardiyak arrest	6	HKP	30	12.1
Bronşektazi	24	Solunum arresti	30	TKP	102	41.3
Akciğer kanseri	38	Tip II solunum yetmezliği	94			
KOAH	146	Tip I solunum yetmezliği	107			

mehtedir.

Toplam 257 kültür örneği değerlendirildi. Trakeal aspirat kültürlerininin %41'nde, balgam kültürlerininin %36'sında, idrar kültürlerininin %27'sinde, bronş lavajı kültürlerininin %26'sında ve kan kültürlerininin %22'sinde en az bir patojen izole edildi. YBÜ izlemi sırasında 176 hastaya antibiyotik tedavi endikasyonu kondu, bunların 121(%46.5)'inde enfeksiyon geliştiği laboratuvar ile kanıtlandı. Anlamlı üreme saptanan 80 hastanın 55'inde(%68.7) gram negatif, 25'inde(%31.2) gram pozitif bakteri kaynaklı enfeksiyon saptandı. En sık izole edilen etkenler; gram negatif grupta P. Aeruginosa (%25) ve A. Baumannii (%13.7) iken gram pozitif grupta MRSA (%20) idi.

Seksen kültürün 44'ü olan balgam örneklerinde en sık P. Aeruginosa (%20.9), S.pneumonia (%14), E.coli (%14)

ve C. Pneumonia (%11.6) ürettiği görüldü.(Tablo III.) Balgamda üreyen P. Aeruginosa'nın %70 meropenem direnci olduğu saptandı. Ayrıca tedavisinde sıkça başvurduğumuz siprofloksasin ve piperasillin tazobaktam direnci %14 idi, tedavide halen umut verici olduklarını gördük. Pnömonokok suşlarınınin sefuroksim, siprofloksasin ve imipenem dirençlerininin 2 yılda giderek artmakta olduğunu saptadık. (Şekil II.)

Hastaların 130'u(%52.6) invazif mekanik ventilatörde izlendi. Onbeş (%6.1) hastada VİP gelişti. Toplam 36 trakeal aspirat kültüründe anlamlı üreme saptandı. En sık MRSA (%24.3), P. Aeruginosa(%18.9) ve A. Baumanii (%16.2) ürettiği görüldü. S. Maltophilia iki VİP olgusunda izole edildi. Stafilokokal suşlarda vankomisin direncine rastlanmadı.

Tablo II. Enfeksiyon türleri

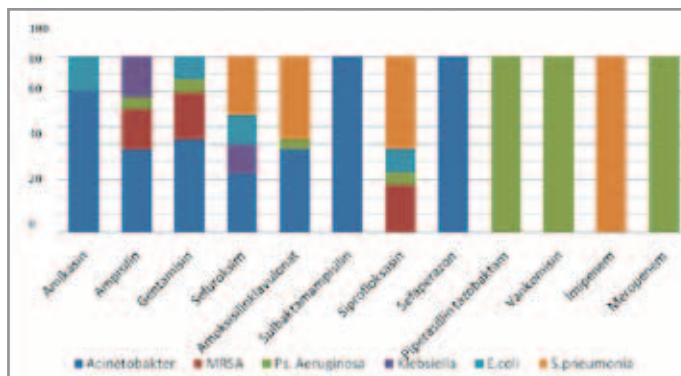
	n=176	%
TKP	102	57.9
HKP	30	17
Üriner sistem enfeksiyonu	24	13.6
VIP	15	0.8
Gram negatif bakteriyemi	5	0.2

Ancak MRSA üreyen örneklerde %42 amikasin, %14 meropenem ve %14 siprofloksasin direnci olduğu görüldü. MRSA üreyen hastalarda halen en etkili antibiyotiğin vankomisin olduğu saptandı. P. Aeruginosa tedavisinde sık kullanılan piperasillin tazobaktam %25 ve siprofloksasinin %20 direnç oranları ile halen etkin olabileceği görüldü. (Şekil III.)

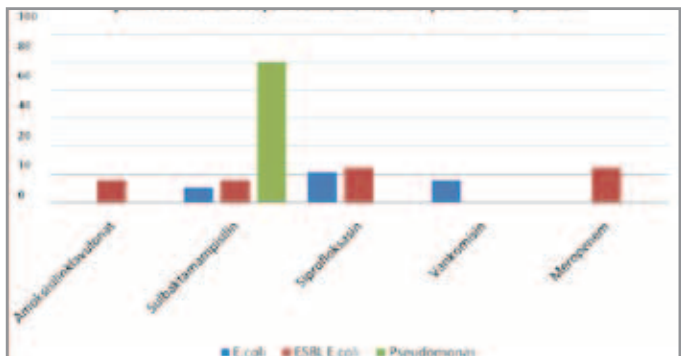
Tablo III. Yoğun bakım ünitelerinde izole edilen etkenlerin klinik örneklere göre dağılımları

Etken	Balgam n=44	Trakeal Aspirat n=36	Bronş lavajı n= 4	İdrar n= 24	Kan n=7
S. pneumonia	6	-	-	-	-
H. influenza	2	1	-	-	-
M catarrhalis	2	-	-	-	-
Corynebacterium	2	1	-	-	-
Klebsiella	5	4	-	1	-
Ps. aeruginosa	9	7	2	1	-
KNS	2	2	-	-	-
MRSA	4	9	-	1	3
A. baumannii	2	6	1	1	3
E.coli	6	3	1	12	-
ESBL E.coli	-	-	-	8	-
S. maltophilia	-	2	-	-	-
Enterokok	-	1	-	-	1

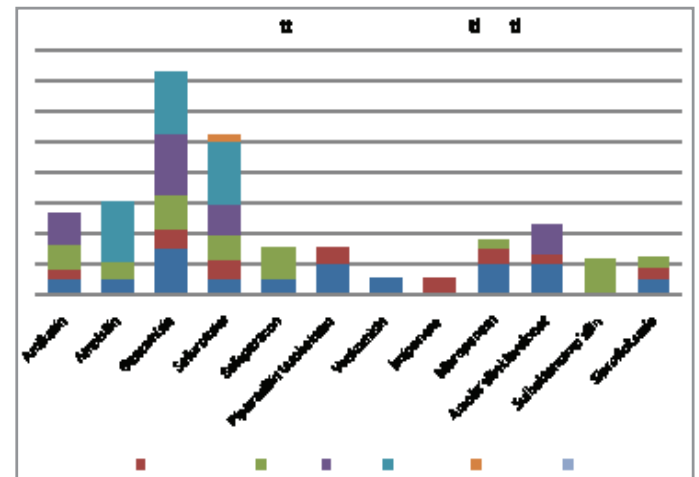
Şekil II- Balgamda üreyen bakterilerde antibiyotik direnç oranları



Şekil IV- İdrarda üreyen bakterilerin antibiyotik direnç oranları



Şekil III- Trakeal aspiratta üreyen bakterilerde antibiyotik direnç oranları



Trakeal aspirat kültürlerinde 3. sıklıkta üreyen A. baumannii enfeksiyonlarında imipenem direncine rastlanmadı, her birinde %25 direnç oranı ile vankomisin, amikasin ve siprofloksasin duyarlılığında geçmiş yıllara göre azalma olduğu saptandı.

Üreme saptanan 24 idrar örneğinin %83.2'si E.Coli, %4.2

Klebsiella, %4.2 Pseudomonas ile uyumlu idi. E.coli grubunda ayrıca genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz içeren E.coli(ESBL E. coli) oranı % 20 idi. E.coli suşlarında başlıca gentamisin direnci (%77) olmak üzere siproflaksisine de duyarlılıkta hafif azalma olduğu saptandı. ESBL E. coli suşlarında başlıca sefuroksim olmak üzere siprofloksasin ve meropenem duyarlılıklarının giderek azaldığı görüldü. (Şekil IV.)

Yedi kan kültüründe(A. Baumannii %42.9, MRSA %42.9 ve Enterokok %14.2) ve 4 bronş lavajında (P. Aeruginosa %75, E.Coli %25) üreme saptandı. (Tablo III.)

Klaritromisin, teikoplanin ve kolistin direncine rastlanmadı. YBÜ kabulünde %36.7 hasta kinolon, %19.8'i 3.kuşak sefalosporin- makrolid kombinasyonu, %14'ü beta laktamaz dirençli penisilin, %10.2 'si 3. kuşak sefalosporin, %8.7'si 2. kuşak, %4.3'i 4.kuşak sefalosporin, %1.9'u glikopeptid grubu, % 1.5'i karbapenem, %1.4'ü 2.kuşak sefalosporin-makrolid kombinasyonu, %1'i makrolid, %0.5'i karbapenem-aminoglikozid kombinasyonu kullanmaktaydı. Sefuroksim direncinin diğer gruplardan farklı olarak balgamda üremesi olan grupta anlamlı olduğu görüldü(p 0.014). Kırk hastada antibiyotik tedavisinde değişiklik yapıldı. YBÜ yatışı sırasında enfeksiyon gelişen 63 hastanın 35(%55)'i kaybedildi.

Antibiyotik değişikliğinin YBÜ'nde yatış süresini uzattığı ancak sağ kalım üzerine etkisiz olduğu görüldü(p değerleri sırasıyla 0.001 ve 0.229). YBÜ yatışı sırasında enfeksiyon gelişimi ile mortalite arasında anlamlı ilişki olduğu saptandı (p 0.002). Ortalama APACHE II skoru 20.5(±6.9), SOFA skoru 3.9 (±2.46) saptandı.

Tartışma

Tıptaki gelişmeler paralelinde insan ömrünün uzaması, gün geçtikçe YBÜ'nde izlemi gereken hasta sayısını artırmakta; bu da her geçen gün hastanelerde artan YBÜ yatak sayısı ile sonuçlanmaktadır. Toplumda ya da hastanenin diğer kısımlarında gelişen enfeksiyonlar sonucunda YBÜ gereksinimi ortaya çıkabileceği gibi hastanın YBÜ'de bulunmasının sonucu olarak da enfeksiyon gelişebilmektedir (10). Genel olarak YBÜ'nde gelişen enfeksiyon sıklığı %40 civarındadır (11). On yedi ülkeden 1417 YBÜ'nde gerçekleştirilen bir nokta prevalans çalışması olan EPIC (European Prevalence of Infection in Intensive Care Study) çalışmasında hastaların %20'sinde YBÜ'nde gelişmiş enfeksiyon saptanmıştır (12). Ülkemiz çapında 56 YBÜ'nde, 2001 yılında gerçekleştirilen bir günlük nokta prevalans çalışmasında ise hastaların %48.7'sinde en az bir YBÜ kaynaklı enfeksiyon saptanmıştır (13). Pnömoni ve alt solunum yolu enfeksiyonları (%28), laboratuvar bulgusu ile tanısı doğrulanan kan akımı enfeksiyonları

(%23.3) ve üriner enfeksiyonlar (%15.7) bu çalışmada en sık saptanan enfeksiyonlardır. Bizim çalışmamızda YBÜ izlemi sırasında hastaların %46.5'inde laboratuvar ile kanıtlanmış enfeksiyon saptanmıştır. Birinci sıradaki alt solunum yolu enfeksiyonlarını (%73.2) farklı şekilde sırasıyla üriner sistem (%20.8) ve kan akımı enfeksiyonları takip etmiştir (%6). Bu da YBÜ enfeksiyon türlerinin lokal çeşitliliğine bir kanıttır.

Hastanede geçirilen günler arttıkça kolonize olan ve giderek pnömoniye yol açan bakterilerin de niteliği değişmekte ilk günlerde saptanan gram pozitif etkenler yerlerini gram negatif etkenlere bırakmakta ve mortalite oranları da % 30 - 70'lere ulaşmaktadır (14,15). Nozokomiyal patojen mikroorganizmalar içinde en sık rastlanılan etken P. aeruginosa'dır (16). Türkiye'de hastane enfeksiyonları etkenleri ile ilgili yapılan çalışmalarda, gram negatif etkenler içinde Pseudomonas türlerinin %25.8 ile %56 arasında etken olduğu gösterilmiştir (17,18). Ülkemizde dokuz merkezin katılımıyla yapılan bir çalışmada; YBÜ'nde hastane enfeksiyonu etkeni gram negatif basiller arasında Pseudomonas %30, Klebsiella türleri %25, E. coli %18, Enterobacter %9 ve Acinetobacter %9 oranlarında izole edilmiştir (19). EPIC çalışmasında YBÜ enfeksiyonlarında %30 ile en sık S. Aerus ve Enterobacter izole edilmiştir (20). Rello ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, YBÜ hastalarında %33.9 P. Aeruginosa, %15.9 S. Aerus ve %12.6 A. Baumannii izole edilmiş (21) Sevinç ve arkadaşlarının çalışmasında HKP'lerde % 36 P. Aeruginosa, %19 S. Aerus izole edilmiş (22). Bizim çalışmamızda da izole edilen etkenlerin %68.7'i gram negatif, %31.2'si gram pozitif bakterilerden oluşmaktaydı. Diğer çalışmalara benzer şekilde, birinci sırada %25 ile P. Aeruginosa saptanırken, %20 MRSA ve %13.7 ile A. Baumannii en sık görülen patojenlerdi. Son yıllarda giderek önem kazanan S. Maltophilia yalnızca iki VIP olgusunda izole edildi. Bu veriler YBÜ enfeksiyon lokal çeşitliliğinin ikinci kanıtıdır.

Mikroorganizmaların antibiyotik direnci YBÜ hastasının ampirik tedavisinde büyük önem taşır. Özellikle VIP olgularında etken patojen izole edilene kadar başlanacak antibiyotik seçimi önemlidir. Çoklu ilaç direnci sorunu nedeni ile genellikle kombinasyon terapileri tercih edilir. Türkiye'de YBÜ'nden izole edilen gram negatif basillerin antibiyotik duyarlılık sonuçlarını inceleyen çalışmalarda, direnç oranları kullanılan yöntem ve seçilen topluma göre değişmesine rağmen, benzerlikler göstermektedir. Bu çalışmalarda en az direncin imipenem, meropenem, amikasin, siprofloksasin ve sefoperazon-sulbaktama karşı olduğu görülmektedir (23,24,25,26) Bizim çalışmamızda ise etken patojenlere göre farklılık göstermekle beraber genel olarak sefuroksim, siprofloksasin, amikasin

ve daha az oranda da imipenem dirençlerinin 2 yılda giderek artmakta olduğunu saptadık. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da da yapılan sürveyans çalışmalarında da YBÜ'den izole edilen gram-negatif basillerde siprofloksasin direncinin son yıllarda artış göstermekte olduğu bildirilmektedir (27,28) Kliniğimizde artmakta olan siprofloksasin direncinin yeni kuşak kinolon kullanımı ile ilişkili olabileceğini düşündük. Sık tercih ettiğimiz aminoglikozid kombinasyon tedavilerinin yeniden gözden geçirilmesi gerektiğini gördük. Zer Y. ve arkadaşları, YBÜ'nde yatmakta olan hastaların trakeal aspirat örneklerini değerlendirdikleri çalışmalarında, en sık izole edilen mikroorganizmalar olarak P. aeruginosa (%32), A. baumannii (%15,6) ve S.aureus (14)'u tespit etmiş, P. aeruginosa'ya amikasin, A. baumannii'ye siprofloksasin, S. aureus'a ise glikopeptid antibiyotiklerin en etkili antibiyotikler olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca imipenem direncini P. aeruginosa'da %30, A. baumannii'de %20, S. aureus'da ise %76,5 olarak bildirmişlerdir (13). Çolpan ve arkadaşları ise YBÜ'nde A. baumannii'lerin en sık olarak trakeal aspiratlardan izole edildiğini, bu suşlara en etkili antibiyotiklerin %42 direnç oranı ile imipenem olduğunu bildirmişlerdir (14). Çalışmamızda P. Aeruginosa YBÜ'mizde en sık saptanan patojen tedavisinde piperasillin tazobaktam ve kombine tedavilerin etkin olabileceği görüldü. A. Baumannii'nin %16.2 oranı ile YBÜ'miz için daha ciddi tehdit oluşturduğunu gördük. İmipenem direnci saptanmazken meropenem direncinin(%50) giderek arttığı saptandı. Ülkemizde yapılan çalışmalarda karbapenem duyarlılığı %54.1-83.3 arasında değişmektedir (29). Ancak mortal seyreden dirençli A. Baumannii salgınları olduğu bilinmektedir. Meropenem direncinin A. Baumannii üreyen olgularımızda takibe alınması gerektiğini gördük. Genel olarak aminoglikozidlerin A. baumannii enfeksiyonlarında etkilerinin yitirdiği saptandı. Siprofloksasin direnci tüm örneklerde beklenen düzeyin altında idi, kombinasyon terapilerinde halen kullanılabileceğini gördük.

Çoklu ilaç dirençli suşların ortaya çıkmasıyla kullanımı gittikçe artan kolistin direncine YBÜ'mizde rastlanmadı. Beklenildiği üzere antibiyotik değişikliği yapılan 51 hastanın hastanede kalış süresinin uzadığı dolayısıyla maliyeti artırabileceği saptandı. Gereksiz antibiyotik kullanımın önlenmesi için tedbirlerin sürveyans sonuçlarına göre alınması gerektiği görüldü.

Düzenli sürveyans ile durumun izlenmesi ve analizlere göre kontrol politikalarının belirlenmesi mümkündür. Enfeksiyonlarla mücadelede epidemiyolojik veriler büyük önem taşımaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1970 yılından beri Ulusal Nazokomiyal Enfeksiyon Sürveyans Sistemi (NNISS) ile hastane kaynaklı enfeksiyonlar mer-

kezi bir sisteme bildirilmektedir. Türkiye'de de 11.08.2005 tarih ve 25903 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanarak yürürlüğe giren; Yataklı Tedavi Kurumları Enfeksiyon Kontrol Yönetmeliği'nin 15. maddesi uyarınca kamu kurum ve kuruluşları ile özel sektöre ait bütün yataklı tedavi kurumlarının yönetimleri hastane enfeksiyon hızları ve sürveyans sonuçlarını bakanlığa bildirmekle yükümlüdür. Bu bildirimler doğrultusunda enfeksiyonla mücadelede ulusal rehberler oluşturulabilir.

2008 yılında Türk Hastane Enfeksiyonları ve Kontrolü Derneği Sağlık Hizmeti İle İlişkili Pnömoninin Önlenmesi Kılavuzu'nu yayınlamıştır. Bu amaçla YBÜ'lerinde standart takip formları oluşturulabilir, böylece her YBÜ kendi enfeksiyöz etkenlerini, olası antibiyotik dirençlerini önceden görüp, ampirik antibiyotik tedavi protokolunu geliştirebilir. Bu durum direnç gelişimini önlemekle kalmayıp, gereğinden fazla ilaç kullanımını da önleyebilir.

Sonuç

Yoğun bakım ünitelerinde antibiyotiklere dirençli etkenlerin neden olduğu enfeksiyonlar, sadece morbidite ve mortalite artışı değil ayrıca hastanede yatış süresinde uzama ve maliyet artışına neden olmaktadır. Antibiyotik dirençleri bu hastaların tedavisini güçleştirmektedir. Enfeksiyon etkenleriyle mücadelede öncelikle her ünite karşı karşıya olduğu etkenleri tanımalı ve hedeflerini bu doğrultuda belirlenmelidir.

Kaynaklar

1. Bülent Sümerkan.Yoğun Bakım Ünitesinde Gram-Negatif Mikroorganizmalar ve Direnç Sorunu, Yoğun Bakım Dergisi 2003;3(2):129-134
2. Blot S: Limiting the attributable mortality of nosocomialinfection and multi drug resistance in intensive care units, Clin Microbiol Infect 2008;14(1):513
3. Spencer RC: Epidemiology of nosocomial infections in ICUs, Intensive Care Med 1994;20(Suppl4):S2-6
4. Harmancı A, Harmancı Ö, Akova M.Hospital acquired pneumonia: challenges and options for diagnosis and treatment. Journal of Hospital Infection 2002;51: 160-7
5. Hanberger H, Diekaman D, Fluit A, et al. Surveillance of antibiotic resistance in Europe ICUs. Journal of Hospital Infection 2001; 48: 161-76)
6. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Infect Control Hosp Epidemiol 2000; 21: 510-5.
7. Gould IM. Risk factors for acquisition of multiply drug-resistant gram-negative bacteria. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994;13(Suppl 1):30-8.
8. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, ve ark: APACHE II: A severity of disease classification system. Crit Care Med 1985;13;818.

9. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al: The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996; 22:707.
10. Arman D. Yoğun Bakım Enfeksiyonlarının Önemi ve Epidemiyolojisi. *Yoğun Bakım Dergisi* 2006;6(Ek 1):5-7
11. Tabak F. Yoğun bakım enfeksiyonları: Tanımlar ve epidemiyoloji. Köksal İ, Çakar N, Arman D (editörler). *Yoğun Bakım Enfeksiyonları*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2005: 45-51.
12. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. *JAMA* 1995;274:639-44.
13. Zer Y, Bayram A, Balcı İ. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalara ait trakeal aspirasyon örneklerinden en sık izole edilen bakteriler ve çeşitli antibiyotiklere direnç durumları. *İnfeksiyon Dergisi* 2001; 15(3): 307-310.
14. American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assesment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventative strategies: A consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;153:1711-25.
15. Lynch JP. Hospital-acquired pneumonia. *Chest* 2001;119:373s-384s.
16. Akova M. Pseudomonas aeruginosa enfeksiyonları. *Flora* 1997; 1: 61-5.
17. Yücesoy M, Yüce A, Yuluğ N. Yoğun bakım hastalarından soyutlanan bakterilere karşı meropenemin etkinliğinin E-testi, mikrobuyyon dilüsyon ve disk diffüzyon yöntemleri ile araştırılması. *İnfek Derg* 1999; 13: 365-9.
18. Otkun M, Akata F, Teker B ve ark. Trakya Üniversitesi Hastanesinde hastane enfeksiyonları: 1995 yılı sonuçları. *İnfek Derg* 1997; 11: 23-4.
19. Gür D, Ünal S. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen Gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları. *Flora* 1996; 3: 153-9.
20. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, Wolff M, Spencer RC, Hemmer M. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA*. 1995 Aug 23-30;274(8):639-44.

Sorumlu Yazar: Dr. Aslıhan YALÇIN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Solunum Yoğun Bakım Ünitesi, Ankara-TÜRKİYE

Tel: 0 (312) 595 65 00

E-mail: asligibidr@gmail.com

Rize Devlet Hastanesi Göz Polikliniğine Başvuran 6-15 Yaş arası Çocuklarda Kıırma Kusurlarının Biyometrik Değerler ile İlişkisi

Relationship Between Refractive Errors And Biometric Values In 6-15 Year-Old Children Who Admitted to Rize State Hospital Ophthalmology Clinic

Emrah Utku KABATAŞ¹, Naciye KABATAŞ², Demet YABANOĞLU²

¹ İshakoğlu Devlet Hastanesi, Çayeli, Rize-TÜRKİYE

² Rize 82. Yıl Devlet Hastanesi, Rize-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 12.09.2012

Kabul Tarihi:27.02.2013

Özet

Amaç: Rize Devlet Hastanesi göz polikliniğine başvuran 6-15 yaş grubu çocuklarda kırma kusuru prevalansını araştırmak, kırma kusurlarının biyometrik değerler ve pakimetri arasındaki ilişkisini saptamak.

Yöntem ve Gereçler: Göz polikliniğine başvuran 6-15 yaş arası 175 çocuk değerlendirildi. Tüm çocukların tam oftalmolojik muayeneleri yapıldı ve aksiyel uzunlukları ile keratometrik, pakimetrik ve sikloplejik refraksiyon değerleri ölçüldü.

Bulgular: Toplam 129 çocukta (%73,7) kırma kusuruna rastlandı. Kırma kusurlarının tiplerine göre dağılımı; %28,6 hipermetropi, %24 hipermetrop astigmat, %8 miyopi, %8 miyop astigmat ve %5,1 miks astigmat şeklindeydi. Kırma kusurlarına ek olarak 71 çocukta (%40,6) ambliyopi, 25 çocukta (%14,3) şaşılık saptandı. Gruplar arasında aksiyel uzunluklarda farklılık saptanırken ($p<0.05$); pakimetrik değerler ve ortalama keratometrik değerler arasında farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Sonuç: Rize ilinde göz polikliniğine başvuran çocuklarda en sık saptanan kırma kusuru hipermetropidir. Miyopi ve hipermetropiyi belirleyen ana etkenin aksiyel uzunluk olduğu, pakimetrik değerlerin ve ortalama keratometrik değerlerin kırma kusurları ile ilişkisi olmadığı saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Aksiyel uzunluk, çocuklarda kırma kusurları, keratometri, pakimetri

Abstract

Aim: To evaluate the refractive errors and relationship between refractive errors and biometric values and pachymetry in children ages between 6-15 in Rize State Hospital ophthalmology clinic.

Material and Methods: 175 children between 6-15 ages were enrolled into the study. Complete ophthalmologic examinations were performed for all children. Mean keratometry, axial length, pachymetry and cycloplegic refraction were also measured in all subjects.

Results: One hundred and twenty nine children (73,7%) had refractive error. 28,6% of these were hyperopia, 24% were hyperopic astigmatism, 8% were myopia, , 8% were myopic astigmatism, and 5,1% were mix astigmatism. In addition to the refractive errors, 71 children (40.6%) had amblyopia and 25 children (14.3%) had strabismus. There were significant differences in axial length ($p<0.05$) while no significant differences including mean keratometric values and pachymetric values between groups.

Conclusion: Hyperopia is the most common refractive error in children who admitted to Rize State Hospital ophthalmology clinic. We found that axial length is the main factor which effects myopia and hyperopia while there is no relationships between pachymetric- mean keratometric values and refraction errors.

Keywords: Axial length, keratometry, pachymetry, refractive errors in children

Giriş

Görme, insan algısının en önemli komponentlerinden biridir. Çocukluk çağında görmeye herhangi bir nedenle azalma ambliyopiye neden olmaktadır (1). Bu nedenle çocukluk çağındaki göz taramaları görmeyi tehdit eden hastalıkların saptanması açısından çok önemlidir. Çünkü ambliyopi tedavisinin en etkin olduğu dönem 8-9 yaşına kadar olan dönemdir (1-3). Bu nedenle göz taramaları belirli aralıklarla yapılmalıdır. Yeni doğan döneminde yapılacak oftalmolojik muayene konjenital katarakt, retinoblastom gibi hastalıkların tanısını koymaya yardımcı olacaktır. Üç-dört yaşlarında ise görme keskinliği taraması yapmak gerekmektedir çünkü bu evrelerde saptanacak miyopi, hipermetropi, astigmatizma gibi kırma kusurları veya şaşılık; görme yollarının gelişmesinde duraklamaya ve ambliyopiye neden olabilir. Ambliyopi ise algıda ve binoküler görmeye azalmaya, okul başarısında ise düşmeye neden olabilmektedir (4).

Literatürde coğrafyaya göre kırma kusurları değişiklik göstermektedir. Örneğin kırma kusuru Etiyopya'da %9,5 düzeyinde iken Singapur'da %50, Hong Kong'da ise %91,7 oranında saptanmıştır (5-7). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise, kırma kusuru %9,4 ile %50,07 arasında değişen oranlarda rapor edilmiştir (8-13).

Keratometrik değerler ve aksiyel uzunluğun gözün kırma derecesini etkilediği bilinmektedir. Aksiyel uzunluk arttıkça miyopi, azaldıkça hipermetropi ortaya çıkarken, yüksek keratometrik değerler miyopiye, düşük keratometrik değerler ise hipermetropiye neden olmaktadır. Keratometrik değerler arasındaki fark ise astigmatizma değerini vermektedir. (7,14).

Bu çalışma Rize Devlet Hastanesi göz polikliniğine başvuran 6-15 yaş grubu çocuklarda kırma kusuru prevalansını araştırmak, kırma kusurları ile ortalama keratometri, pakimetri ve aksiyel uzunluk arasındaki ilişkiyi saptamak amacıyla yapılmıştır.

Yöntem ve Gereçler

Kesitsel araştırma olarak planlanan bu çalışmaya 2011 Temmuz-2011 Aralık ayları arasında Rize Devlet Hastanesi göz polikliniğine başvuran 6-15 yaş arasındaki 175

çocuk dahil edildi. Tüm çocukların Snellen eşeline göre görme keskinlikleri ölçülüp, göz hareketlerine bakıldı. Ardından örtme, alternan örtme ve gerekli görülen çocuklara krimsky testi uygulandı. Biyomikroskopik muayene sonrasında siklopentolat HCl %1 damla 5 dakika ara ile 2 kez damlatıldı. Tam siklopleji gerçekleşince Topcon KR-8900® otorefrakto-keratometre cihazı ile refraksiyon ve keratometri değerleri ölçülüp her iki göze proparacaine HCl %0,5 damla 1 kez damlatılarak Alcon RER-615® cihazı ile kornea santralinden pakimetri ve aksiyel uzunluklar belirlendi. Ölçümler sonrasında patoloji saptanan çocuklar tekrar muayeneye çağrıldı.

Sferik eşdeğer her bir göz için sferik değere silendirik değerinin yarısının eklenmesiyle bulundu. Astigmatizma değerlendirilirken (+) çevrim kullanıldı. Sikloplejik sferik eşdeğerlerde +2.0 Dioptri (D) ve üzeri hipermetropi, -0.50 D ve üzeri miyopi, silendirik değerde ise 1 D ve üzeri astigmatizma olarak kabul edildi. İki göz arasındaki sikloplejik sferik eşdeğer farkı 2 D ve üzerinde ise anizometri, düzeltilmiş görme keskinliğinde 2 sıradan fazla azalma varsa ambliyopi olarak değerlendirildi. Keratometrik değerler ise ölçülen 2 değerlerin aritmetik ortalaması alınarak hesaplandı.

İstatistiksel değerlendirme yapılırken her iki göz arasında anlamlı korelasyon olması nedeni ile sağ gözlerinin aksiyel uzunlukları, ortalama keratometrik değerleri ve pakimetrik değerleri kullanıldı. Ölçümle belirtilen değişkenler ortalama \pm standart sapma, sayımla belirtilen değişkenler ise sayı ve yüzde olarak sunuldu. Ölçümle belirtilen değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu için Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı. Normal dağılım koşullarını sağlayan değişkenler parametrik testler t-test (Student's t test) ve tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile normal dağılım koşullarını karşılamayan değişkenler ise nonparametrik testler (Kruskal-Wallis Varyans analizi) ile değerlendirildi. Fark saptanan değişkenlerde farkın saptandığı grubun tespiti için ileri analizler (Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi) uygulandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ kabul edildi. Veri analizi için SPSS 20 programı kullanıldı.

Bulgular

Araştırmaya dahil edilen 175 çocuğun; 76'sı erkek (%43,4), 99'u 'i kız idi (%56,6) . Çocuklar kırma kusurlarına göre miyop, miyop astigmat, hipermetrop, hipermetrop astigmat, miks astigmat ve emetrop olarak 6 gruba ayrıldı. İncelenen gözlerde saptanan kırma kusurları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Kırma kusurları ve emetropi oranları

Kırma Kusuru	Toplam	%
Emetrop	46	26.3
Miyop	14	8.0
Hipermetrop	50	28.6
Hipermetrop astigmat	42	24.0
Miyop astigmat	14	8.0
Miks astigmat	9	5.1

En sık rastlanılan kırma kusuru hipermetrop (%28,6) olup bunu hipermetrop-astigmatın (%24) takip ettiği görüldü. Kırma kusurlarına ek olarak 71 çocukta ambliyopi (%40,6), 25 çocukta şaşılık (%14,3), 8 çocukta anizometri (% 4,6) saptandı. Şaşılıklar ise 4 çocukta (%2,3) ekzotropya, 21 çocukta (%12) ezotropya şeklindeydi. Ambliyopi en sık hipermetrop sonra hipermetrop astigmat grubunda izlendi.

Olguların sağ göz için aksiyel uzunlukları, ortalama keratometri değerleri ve pakimetri değerleri Tablo 2'de verilmiştir. Aksiyel uzunluklar sırasıyla miyoplarda 24.04±0.89 mm, miyop astigmatlarda 23.60±0.52 mm, miks astigmatlarda 22.70±0.89 mm, emetroplarda 22.57±0.72 mm, hipermetroplarda 21.81±0.91 mm ve hipermetrop astigmatlarda 21.16±0.90 mm olarak ölçüldü. Aksiyel uzunluklar miyoplarda emetroplara göre (p=0.001), emetroplarda ise hipermetroplara göre (p=0.003) daha uzun olarak ölçüldü. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlı idi.

Tablo 2. Kırma kusurları ve emetropların aksiyel uzunluk, keratometri ve pakimetri değerleri (Sağ göz)

Kırma Kusuru	Aksiyel Uzunluk* (mm)	Ortalama Keratometri* (Dioptri)	Pakimetri* (Mikrometre)
Emetropi	22.57±0.72	43.51±1.65	527±34
Miyop	24.04±0.89	43.33±1.35	538±34
Hipermetrop	21.81±0.91	43.26±1.23	533±34
Hipermetrop astigmat	21.16±0.90	43.57±1.39	537±33
Miyop astigmat	23.60±0.52	42.96±1.24	533±30
Miks astigmat	22.70±0.89	43.30±1.17	548±34

Kırma kusuruna göre ortalama keratometrik değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05). Benzer şekilde kırma kusuruna göre pakimetrik değerler açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05).

Tartışma

Rize Devlet Hastanesi göz polikliniğine başvuran 6-15 yaş grubu çocuklarda kırma kusurlarını saptamak ve kırma kusurlarının keratometri, pakimetri ve aksiyel uzunluk arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla yürüttüğümüz bu çalışmada %73,7 oranında kırma kusuruna rastladık. Kırma kusurlarından en fazla hipermetropi en az ise miks astigmat saptandı. Miyoplarda aksiyel uzunluk en fazla iken hipermetrop astigmatlarda en az olarak saptandı. Pakimetrik değerler, ortalama keratometrik değerler ve kırma kusurları arasında bir ilişki bulunmadı.

Literatürde ülkemizde hastaneye başvuran çocukların kırma kusurlarını araştıran bir yayına rastlamadık. Ülkemizdeki tüm çalışmalar okul taramaları şeklinde yürütülmüş ve bu çalışmalarda kırma kusuru oranları %9,4 ile %50,07 arasında rapor edilmiştir (9-10, 12-13). Bu çalışmaların çoğunda kırma kusurlarının tipleri belirtilmemiştir. Ancak kırma kusurlarını araştıran en detaylı çalışma Cumurcu ve arkadaşlarının Malatya ili ve çevresinde okul taraması yaparak gerçekleştirdikleri çalışmadır. Bu çalışmada, kırma kusuru oranı %50,07, kırma kusurlarından en fazla %16,33 ile miyop astigmat, en az %2,87 ile hipermetropi saptanmıştır (10). Bizim çalışmamızla karşılaştırıldığında bu çalışmada kırma kusuru oranı daha az saptanmış ve kırma kusurları tipleri de oransal olarak farklı bulunmuştur; bunun nedeni olarak bizim çalışma popülasyonumuzu hastaneye başvuran çocukların oluşturması düşünülmüştür.

Literatürde kırma kusurlarının aksiyel uzunluk, pakimetri ve keratometri ilişkisini araştıran yayınlar vardır. Bu yayınlarda aksiyel uzunluk arttıkça miyopiye, azaldıkça hipermetropiye eğilimin arttığı bulunmuştur (7, 14,15). Bizim çalışmamızda bu yayınlara benzer şekilde en uzun aksiyel uzunluk miyoplarda ve en az hipermetrop astigmat grubunda saptanmıştır.

Çalışmamızda tüm gruplar arasında ortalama keratometrik değerler arasında fark saptanmamıştır. Yayıncıoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bizim çalışmamıza benzer bir şekilde kırma kusurları ile ortalama keratometrik değerler arasında ilişki bulunmamıştır (16). Ancak kornea dikleştirilince miyopiye, düzleştirilince hipermetropiye eğilim arttığını belirten yayınlar da mevcuttur (15,17). Çalışmamızda gruplar arasında keratometrik değerler arasında fark

çıkmasını keratometrik değerlerin ortalaması alınarak hesaplama yapılmasına bağladık.

Çalışmamızda grupların pakimetrik değerleri arasında fark bulunmamıştır. Esen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da pakimetrik değerler ile kırma kusurları arasında ilişki gösterilememiştir (18); ancak Touzeau ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hipermetropalarda miyoplara göre daha kalın kornea saptamışlardır (19). Aynı şekilde ülkemizden Eser ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da kırma kusurları ile pakimetrik değerler arasında ilişki saptamışlardır (17). Çalışmamızda gruplar arasında pakimetrik değerler açısından fark çıkmasının nedeni olarak kornea kırıcılığında, kornea kalınlığından ziyade kornea eğriliğinin daha önemli olduğunu düşündürmektedir.

Sonuçlar

Rize Devlet Hastanesi göz polikliniğine başvuran çocuklarda en sık saptanan kırma kusuru hipermetropidir. Tüm parametreler değerlendirildiğinde miyopi ve hipermetropiyi belirleyen ana etken aksiyel uzunluktur. Ortalama keratometrik değerler ve pakimetrik değerler refraksiyonda daha az öneme sahiptir.

Kaynaklar

1. Bishop J. Treatment of amblyopia secondary to anisometropia. Br Orthopt J 1957; 14:68-74
2. Brown MH, Edelman PM. Conventional occlusion in the older amblyope. Am Orthopt J 1976; 26:34-36.
3. Hokoda SC, Ciuffreda KJ. Different rates and amounts of vision function recovery during orthoptic therapy in an older strabismic amblyope. Ophthalmic Physiol Opt 1986;6: 213-220.
4. Polat S, Akyol N. İlköğretim 2. Sınıf Öğrencilerinde Ambliyopi ve Allerjik Göz Hastalıkları Sıklığı Türkiye Klinikleri J Med Sci 2003; 23:213-219.
5. Mehari ZA, Yimer AW. Prevalence of refractive errors among schoolchildren in rural central Ethiopia. Clin Exp Optom 2012, epub ahead of print (doi: 10.1111/j.1444-0938.2012.00762. x).
6. Saw SM, Nieto FJ, Katz J et al. Factors related to the progression of myopia in Singaporean children Optom Vis Sci 2000; 77:549-554.
7. Lo PI, Ho PC, Lau JT et al. Relationship between myopia and optical components--a study among Chinese Hong Kong student population. Yan Ke Xue Bao 1996; 12:121-125.
8. Ergin A. Kırıkkale merkezi ilköğretim birinci sınıflarda göz taraması sonuçları. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2001; 21:166-172.
9. Tezcan S, Aslan D. Ankara'nın bazı ilköğretim okullarında 1991-1999 yılları arasında yapılmış kırma kusurları ve diğer göz patolojilerinin prevalansı çalışmaları ile ilgili bir derleme. Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 2000; 7: 194-200.
10. Cumurcu T, Düz C, Gündüz A ve ark. Malatya ve çevresindeki ilköğretim öğrencilerinde kırma kusuru sıklığı ve dağılımı. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2011; 18:145-148.
11. Turaçlı ME, Aktan G, Dürük K. Ankara bölgesinde farklı bölgelerde ana ve ilkokullarda göz taraması sonuçları. Türk Oftalmoloji Gazetesi 1995; 25:3-8.
12. Kalyoncu C, Metintaş S, Balız S ve ark. Eğitim ve Araştırma Bölgesinde İlköğretim Öğrencilerinde Sağlık Düzeyleri ve Okul Tarama Muayeneleri Sonuçlarının Değerlendirilmesi. TAF Preventive Medicine Bulletin 2011; 10:511-518.
13. Erkan D, Taşkın İ. Samsun İlinde Okul Öncesi Yaş Grubundaki Çocuklarda Yapılan Göz Taraması Sonuçları. OMÜ Tıp Dergisi 1997; 14:200-206.
14. Uretmen O, Pamukçu K, Kose S et al. Oculometric features of hyperopia in children with accommodative refractive esotropia. Acta Ophthalmol Scand 2003; 81:260-263.
15. Olsen T, Marsson A, Sasaki H et al. On the ocular refractive components: The Reykjavik Eye Study. Acta Ophthalmol Scand 2007; 85: 361-366.
16. Yayıoğlu R, Pelit A, Toygar O ve ark. Oküler parametreler, göz içi basıncı ve gözün refraktif gücü arasındaki korelasyonun incelenmesi. Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2006; 15:54-60.
17. Eser İ, Kaya V, Küçükşümer Y ve ark. Kırma Kusurları, Keratometrik ve Pakimetrik Değerler Arasında İlişki Varlığının Araştırılması. Türk Oftalmoloji Gazetesi 2008; 38:92-96
18. Esen E, Özdemir G, Özdemir N. Merkezi kornea kalınlığı ile refraksiyon ilişkisi. Glokom-Katarakt 2006; 1: 53-55.
19. Touzeau O, Allouch C, Borderie V et al. Correlation between refraction and ocular biometry. J Fr Ophtalmol 2003; 26:355-363.

Sorumlu Yazar: Dr.Emrah Utku KABATAŞ

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği, Altındağ-ANKARA

Gsm: 0 505 213 64 14

E-posta:dremrahutku@yahoo.com

Endoskopik Dakriyosistorinostomide Başarısızlık Nedenleri

The Reasons For Failure In Endoscopic Dacryocystorhinostomy

Mehmet Ali ÇETİN, Kürşat Murat ÖZCAN, Aykut İKİNCİOĞULLARI, Sabri KÖSEOĞLU, Mehmet PALALI, Serdar ENSARİ, Hüseyin DERE

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Ankara-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 18.10.2012

Kabul Tarihi: 27.02.2013

Özet

Amaç: Endoskopik dakriyosistorinostomi uygulanan olgularda uzun dönemde elde edilen sonuçları ve bu olgularda ortaya çıkan başarısızlık nedenlerini araştırmaktır.

Yöntem ve Gereçler: Eylül 2007 ile Mayıs 2012 tarihleri arasında primer olarak epifora şikayeti ile kliniğimize başvuran 41 hastanın retrospektif tıbbi kayıtları gözden geçirildi. Göz yaşı tıkanıklığı olan hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci grupta primer endoskopik dakriyosistorinostomili 30 hasta vardı. İkinci grupta bir önceki başarısız dakriyosistorinostomi işlemi sonrası tekrarlayan tıkanıklık nedeniyle endoskopik revizyon uygulanan 11 hasta vardı. Tüm hastalarda, silikon tüp üst ve alt punktum aracılığıyla burun boşluğuna yerleştirildi ve operasyon sonrası sekiz haftalık bir dönemde yerinde tutuldu.

Bulgular: Başarı oranları primer endoskopik dakriyosistorinostomi grubunda % 90 ve eksternal dakriyosistorinostominin endoskopik revizyonunda % 81.8' idi. Birinci grupta 3 olgu için revizyon cerrahisi gerekti. İki olguda başarısızlık nedeni, osteotominin uygun olmayan boyutta ve yerde olmasıydı. Bir olguda sebep, hasta tarafından silikon tüpün erken ameliyat sonrası dönemde çıkarılmasıydı. İkinci grupta iki olguda başarısızlık nedeni yoğun fibrotik dokuydu ve diğer olguda intranasal sineşiydi.

Sonuç: Göz yaşı tıkanıklığında başarılı bir cerrahi metod olan endoskopik dakriyosistorinostomi hem primer hem de revizyon olgularda güvenli ve etkili bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Dakriyosistorinostomi, endoskopi, lakrimal

Abstract

Aim: We investigate the long term results of endoscopic dacryocystorhinostomy and causes of failure in these cases.

Material and Method: A retrospective medical record review of 41 patients who were admitted to our clinic with a primarily complaint of epiphora between September 2007 and May 2012 was performed. The patients with lacrimal obstruction were divided into two groups. In the first group there were 30 patients with primary endoscopic dacryocystorhinostomy. In the second group there were 11 patients who underwent endoscopic revision due to the recurrent obstruction after a previous failed eksternal dacryocystorhinostomy procedure. In all patients, a silicone tube was placed into the nasal cavity via the superior and inferior punctum, and it was kept in place for a period of eight weeks postoperatively.

Results: The success rates were 90% in the primary endoscopic dacryocystorhinostomy group and 81.8% in endoscopic revision for eksternal dacryocystorhinostomy. For 3 cases revision surgery was required in the first group. In

two cases, the cause of failure was inappropriate size and location of the osteotomy. In one case, the cause was the removal of the silicone tube by the patient in the early postoperative period. In the second group, 2 cases were failed. In one case, the cause of failure was dense fibrotic tissue, and in the other case was intranasal synechia.

Conclusion: Endoscopic dacryocystorhinostomy, a successful surgical method at lacrimal obstruction is a safe and effective procedure in both primary and revision cases.

Keywords: Dacryocystorhinostomy, endoscopy, lacrimal

Giriş

Dakriyosistorinostomi (DSR) lakrimal kese ile nazal kavite arasında geçiş sağlayarak, lakrimal kese veya nazolakrimal kanal tıkanıklığını ortadan kaldıran cerrahi bir yöntemdir. Bu yöntem, eksternal veya intanazal yöntemler kullanılarak uygulanabilmektedir (1).

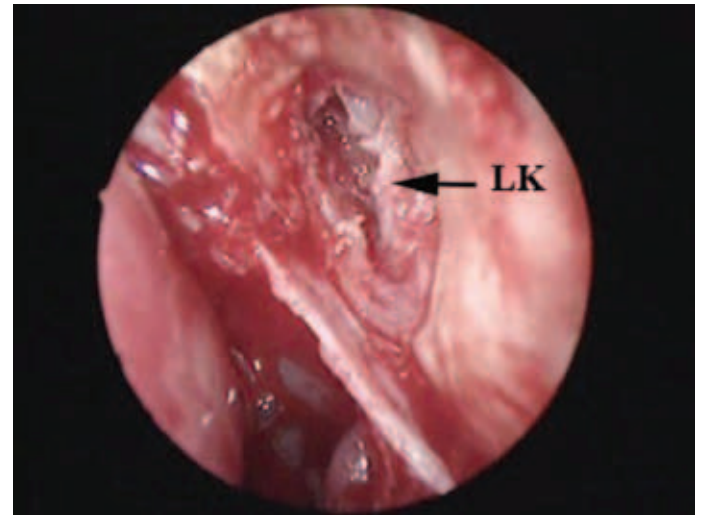
Eksternal dakriyosistorinostomi ilk kez 1904 yılında Toti tarafından tanımlanmıştır (2) ve sıklıkla oftalmolojistler tarafından uygulanmaktadır. Eksternal DSR başarılı bir operasyon olmakla birlikte operasyon sırasında şiddetli kanama, lakrimal kemikte kalıcı defekt, insizyon yerinde kalıcı skar dokusu oluşmaktadır. Endoskopik tekniklerin 1960'ların sonlarında gelişmesiyle, eksternal yaklaşımın yerini daha az cerrahi travma, daha kısa operasyon ve hospitalizasyon zamanı, çok iyi kozmetik sonuçları olan endoskopik yaklaşıma bırakmıştır.

Bu çalışmada, endoskopik DSR uygulanan olgularda uzun dönemde elde edilen sonuçları ve bu olgularda ortaya çıkan başarısızlık nedenlerini araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Eylül 2007-Mayıs 2012 tarihleri arasında primer olarak epifora şikayeti kliniğimize kabul edilen ve endoskopik DSR uygulanan 41 hastanın retrospektif olarak medikal kayıtları incelendi. Hastaların 28'i kadın (%68.2), 13'ü erkek (%31.7), ortalama yaş 48.2; yaş dağılımı 15-57 idi. Nasolakrimal kanalın sondalanması ve yıkanması uygulanmış ve dakriosistografi yapılarak punktual, kanaliküler veya ana kanaliküler tıkanıklığı olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştı. Preoperatif nazal endoskopi ve bilgisayarlı tomografi ile anatomik anomaliler ve nazal hastalıklar araştırılmıştır. Hastaların tümünün ana kanalikulus aşağısındaki lakrimal kanalda tıkanıklığı mevcuttu. Daha önce cerrahi uygulanmamış (primer) 30 (%73.1) hastaya ve eksternal yolla başarısız lakrimal cerrahi uygulanmış 11 (%26.8) hastaya genel anestezi altında endoskopik DSR yapıldığı tespit edildi. Vasokonstrüktif ve topikal anestetik ajanların uygulanmasını takiben, endoskopik görüş altında maksiller çizgi boyunca ve lakrimal kese izdüşümünün hemen önünde mukozal insizyonlar yapılarak inferior tabanlı mukozal fleb kaldırılmış ve kese üzerindeki kemik tur yardımıyla yaklaşık 1x1 cm

ebatlarında eksize edilmiştir. Ortaya konan keseye vertikal insizyon yapılarak girilmiş ve medial duvarı çıkarılmıştır (Resim 1). Üst ve alt kanaliküller yoluyla nazal kaviteye silikon tüp yerleştirilmiş ve uçları burun içinde birbirine bağlanarak tespit edilerek (Resim 2) nazal mukozal flep yerine yatırılmıştır.



Resim 1: Üzerindeki kemik yapı 1x1 cm boyutlarında tur yardımıyla çıkarılmış ve medial duvarı eksize edilmiş lakrimal kese (LK) siyah ok ile gösterilmektedir.



Resim 2: Uçları burun içinde birbirine bağlanarak tespit edilmiş silastik stentler görülmektedir.

Postoperatif dönemde oral antibiyotikler, nazal kortikosteroidler ve antibiyotik ve steroid içeren göz damlaları hastaların tümüne verilmiştir. Hastalar operasyon sonrası birinci günde taburcu edilmişlerdir. Olguların tümüne intraoperatif silikon tüp uygulanmış ve sekiz hafta süre ile tüpler yerinde tutulmuştur. Silikon tüplerin alınmasını takiben nazal endoskopi eşliğinde yapılan lakrimal lavajla işlevsel nazal açıklığın görülmesi fonksiyonel başarı olarak kabul edilmiştir. Ameliyat sonrasında ortalama 24 ay takip edilen hastalarda lakrimal sistemde tıkanıklık oluşup oluşmadığı, hem subjektif epiforanın sorgulanmasıyla hem de endoskopik olarak tespit edilmiştir.

Sonuçlar

Başarı oranları primer endoskopik dakriyosistorinostomi grubunda % 90 ve eksternal dakriyosistorinostominin endoskopik revizyonunda % 81.8' idi. Birinci grupta 3 olgu için revizyon cerrahisi ihtiyacı vardı. İki olguda başarısızlık nedeni, osteotominin uygun olmayan boyutta ve yerde olmasıydı. Bir olguda sebep, hasta tarafından silikon tüpün erken ameliyat sonrası dönemde çıkarılmasıydı. İkinci grupta iki başarısız olgu vardı. Bir olguda başarısızlık nedeni yoğun fibrotik dokuydu ve diğer olguda ise orta konka ile lateral nazal duvar arasındaki sineşiydi.

Tartışma

Epifora, nazolakrimal sistem tıkanıklığı sonucunda ortaya çıkan ve klinikte sık olarak rastlanılan bir problemdir. Olguların büyük bir kısmında, özellikle yetişkinlerde, tıkanıklık yaş ile ilgili stenotik değişiklikler ve nazolakrimal drenaj sisteminin kronik infeksiyonunun tetiklediği olaylar sonucunda ortaya çıkmaktadır (3).

Lakrimal kese ve daha aşağı seviyelerdeki tıkanıklıkların tedavisinde kullanılabilecek, temel olarak iki farklı cerrahi teknik vardır; endoskopik dakriyosistorinostomi ve ilk kez Toti tarafından tarif edilen, eksternal yaklaşım (2). Endoskop ve endoskopik cerrahi alet teknolojisindeki ilerlemelere paralel olarak endoskopik DSR, eksternal DSR'ye alternatif hale gelmiştir.

Endoskopik DSR, ciltte skar oluşmaması, daha az travmatik olması, medial palpebral ligamentlerin kesilmemesi ve orbikularis oris kasının lakrimal pompa fonksiyonunun korunması, aynı anda intranazal anatominin de değerlendirilebilmesi ve olası etiyolojik faktörlere yönelik girişim yapılabilmesi, kısa hastanede kalış süresi, ameliyat sırasında daha az kanama olması gibi üstünlükleriyle eksternal DSR'ye iyi bir alternatif olma özelliğindedir (4).

Endoskopik DSR'de karşılaşılan temel güçlükler, endoskopik cerrahinin belli bir tecrübeye ihtiyaç göstermesi, intraoperatif kanamanın görüntüleme ve manipülasyon

alanını daraltabilmesi, kemik dokudaki kalınlıkların ekzisyon güçlüklerine sebebiyet vermesi, lakrimal kesede mevcut olan skatrizasyonun cerrahi başarıyı azaltması, silikon tüp entübasyonunun uzun dönemde çeşitli problemlere yol açmasıdır (5, 6).

Endoskopik DSR'de başarısızlık nedenleri kemik dokudan ziyade yumuşak doku kaynaklıdır. En sık başarısızlık nedenleri; granülasyon dokusu, fibrozis ve cerrahi ostium ile orta konka mukozası arasında oluşan yapışıklıklar nedeniyle ostiumun kapanmasıdır (7, 8). Primer başarısızlık sebebi, endoskopik olarak oluşturulan cerrahi orifisin çevresindeki yumuşak dokuların iyileşmesi sürecinde oluşan fibrosis ve nazal sineşilerdir (1). Nitekim çalışmamızdaki revizyon olgulardan 2'sinde cerrahi başarısızlık sebebi yoğun fibrotik doku ve intranazal sineşiydi. Ayrıca eşlik eden nazal septum deviasyonu, konka büllöza, konka hipertrofisi ve aşırı pnömatize agger nasi hücreleri de cerrahi başarısızlığa sebep olarak nazal sineşilerin oluşumunu arttırabilir. Bu nedenle endoskopik DSR sırasında kolayca tespit edilebilen bu anatomik anomaliler de düzeltilmelidir. Cerrahi sırasında oluşabilen mukozal yaralanmalar da nazal sineşilere ve fibroze yol açarak revizyon ihtiyacını arttırabilir.

Lakrimal sistemin endoskopik cerrahisinde başarıyı azaltan bir diğer faktör lakrimal kesede mevcut olan skatrizasyon, taş, tümör gibi anomalilerdir. Bu anomaliler operasyon öncesi dakriyosistografi ve bilgisayarlı tomografi ile ortaya konabilir. Çalışmamızdaki olgularda da bu tetkiklerle lakrimal kesede mevcut olan skatrizasyon, taş, tümör gibi anomaliler elimine edilmiştir.

Yeterli kemik dokunun çıkarılmaması da bir diğer başarısızlık sebebidir. Nüksü önlemek için daha büyük kemik eksizyonu önerilmektedir. Bunun için de lazerle birlikte tur ya da ronjir kullanılması savunulmuştur (7, 9). Primer olgularımızın 2'sinde nüksün sebebi yeterli kemik dokunun çıkarılmamasıydı. Endoskopik DSR de lazer kullanımı kemik dokunun eksizyonu kolaylaştırır ve kanamanın daha az olmasını sağlar. Ancak lazer ile kemiğin eksizyonunda yüksek rekürrens oranları bildirilmiştir.

Cerrahi başarıyı etkileyen bir diğer önemli durum da endoskopik olarak lakrimal kesenin uygun lokalizasyonda olmasıdır (1). Revizyon olgularda cerrahi ostium kemik dokuyla tamamen tıkanmamışsa, lacrima kese daha önce açılmış kemik pencere aracılığıyla direkt olarak görülebilir ve başarısızlığa sebep olan yumuşak doku değişiklikleri buradan kolayca temizlenebilir (10).

DSR'de silikon tüp kullanımı oldukça tartışmalıdır. Güncel literatürde silikon tüplerin uzun süre lakrimal sistemde tutulmasının granülasyon dokusu oluşumuna ve dolayısıyla da başarısızlığa yol açtığını savunan otoriteler olmasına

karşın, bazıları da özellikle revizyon DSR'lerde uzun dönem silikon tüplerin tutulmasını savunmaktadır (11-13).

Literatürde endoskopik DSR'de başarı oranı %75 ile %94 arasında bildirilmiştir (1). Revizyon endoskopik DSR'de başarı oranlarını Metson %75 (10), Boush ve arkadaşları (%83,3) (14) olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızdaki primer endoskopik DSR başarı oranımız literatürdekilere benzer şekilde %90, revizyon endoskopik DSR başarı oranımız literatürdekilere benzer şekilde %81.2'dir. Endoskopik DSR ile oluşturulan açıklığın skar dokusu ile kısa sürede kapanmasını bikanaliküler silikon tüp entübasyonu önlemektedir. En az 6 hafta olmak üzere entübasyonun süresi ile ilgili çeşitli görüşler vardır. Uzamış entübasyonun granülasyon doku oluşumuna zemin hazırladığına inanılmaktadır (15).

Son zamanlarda rinostomi bölgesine uygun dozlarda Mitomisin-C uygulamasının postoperatif granülasyon ve fibrozisi azalttığı bildirilmektedir (16).

Sonuç olarak, endoskopik DSR lakrimal sistem anatomisine ve fizyolojisine en az zarar veren yöntemdir. Yeterli kemik çıkarılarak kesenin nazal kaviteye ağızlaştırılmasıyla ve mümkün olan en az yumuşak doku travmasıyla başarı oranı arttırılabilir. Göz yaşı tıkanıklığında başarılı bir cerrahi metod olan endoskopik dakriyosistorinostomi hem primer hem de revizyon olgularda güvenli ve etkili bir yöntemdir.

Kaynaklar

1. Korkut AY, Teker AM, Ozsutcu M, Askiner O, Gedikli O. A comparison of endonasal with eksternal dacryocystorhinostomy in revision cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011;268:377-81.
2. Watkins LM, Janfaza P, Rubin PA. The evolution of endonasal dacryocystorhinostomy. *Surv Ophthalmol.* 2003;48:73-84.
3. Linberg JV, McCormik SA. Primary acquired nasolacrimal duct

obstruction: a clinicopathologic report and biopsy technique. *Ophthalmology* 1986; 93:1055-1063.

4. El-Guindy A, Dorgham A, Ghoraba M. Endoscopic revision surgery for recurrent epiphora occurring after eternal dacryocystorhinostomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2000; 109:425-430
5. Becker BB. Tricompartment model of the lacrimal pump mechanism. *Ophthalmology* 1992; 99:1139-1145
6. Linberg JV, Anderson RL. Study of intranasal ostium eksternal dacryocystorhinostomy. *Arch Ophthalmol* 1982;100:1758-1762
7. Allen KM, Berlin AJ, Levine HL. Intranasal endoscopic analysis of dacryocystorhinostomy failure. *Ophthalm Plast Reconstr Surg.* 1988;4:143-145.
8. Steadman MG. Transnasal dacryocystorhinostomy. *Otolaryngol Clin North Am.* 1985; 18:107-111.
9. Woog JJ, Metson R, Puliafito CA. Holmium: YAG endonasal laser dacryocysto-rhinostomy. *Am J Ophthalmol* 1993;116:1-10.
10. Metson R. Endoscopic surgery for lacrimal obstruction. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991;104:473-479.

Sorumlu Yazar: Dr. Mehmet Ali ÇETİN

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Kulak Burun Boğaz Kliniği, Ankara-TÜRKİYE

Tel: 0 (312) 508 52 32

E-mail: drmalicetin@yahoo.com

Sarkoidozda El ve El Bileği Kemik Tutulumu Değerlendirilmesinde Konvansiyonel Radyografi ile Manyetik Rezonans Görüntülemenin Karşılaştırılması

Involvement Of Sarcoidosis in Hand And Wrist Bones: Comparison Of Conventional Radiography And Magnetic Resonance Imaging In Evaluating The Involvement

Ebru Şengül PARLAK¹, İzzet Selçuk PARLAK², Ayşegül KARALEZLİ³, Hatice Canan HASANOĞLU³, Özgür TOSUN⁴, Mehmet DEVEER⁵

¹ Golbasi Hasvak Devlet Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara-TÜRKİYE

² Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği, Ankara-TÜRKİYE

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

⁴ Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği, Ankara-TÜRKİYE

⁵ Muğla Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji ABD, Muğla--TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 22.09.2012

Kabul Tarihi:27.02.2013

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı sarkoidozlu hastalarda kemik tutulumunda konvansiyonel radyografi ile manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkikinin karşılaştırılmasıdır.

Yöntem ve Gereçler: Klinik ve patolojik olarak sarkoidoz tanısı konulan 25 olgu incelendi. Tüm olgular bilateral el, el bilek grafisi ve MRG ile tetkik edilerek, tutulum açısından konvansiyonel radyografi ile MRG karşılaştırıldı.

Bulgular: Yirmibeş hastanın sadece 1'inde (%4) direkt grafide sarkoidoz kemik tutulumu açısından bulgu saptandı. MRG'ye göre ise 3 hastada (%12) el, el bilek kemiklerinde tutulum saptandı. El, el bilek MRG tetkikine ek olarak ayağında ağrı şikayeti olan bir hastaya ayak MRG tetkiki yapıldı. Bu hastada tarsal kemikte lezyon saptandı. MRG lezyonları göstermede daha üstün olmasına rağmen direkt grafi ile MRG'nin kemik tutulumunu saptama başarısı karşılaştırıldığında; MRG'nin sarkoidoz kemik lezyonlarını saptamada direkt grafiye göre istatistiksel olarak anlamlı üstünlüğü bulunmadı (P = 0.62).

Sonuç: Bu çalışma, sarkoidozda el, el bilek grafisi ile el, el bilek MRG'nin karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. Literatürde MRG'nin kemik tutulumunu saptamada direkt radyografiden üstün olduğunu gösteren vaka bildirileri vardır. Çalışmamızda MRG standart grafiye göre üstün bulunmamakla beraber vaka bazında değerlendirildiğinde standart grafilerden daha iyi sonuçlar verdiği görülmüştür. Bu çalışmada vaka sayısı azdır ve MRG'nin üstün bulunmaması vaka sayısı ile ilişkili olabilir.

Anahtar kelimeler: Sarkoidoz, el kemikleri, manyetik rezonans görüntüleme

Abstract

Aim: The aim of this study is to compare conventional radiography (CR) and magnetic resonance imaging (MRI) in terms of involvement of hand and wrist bones in patients with sarcoidosis.

Material and Methods: Clinically and pathologically diagnosed 25 sarcoidosis patients were investigated. All patients were evaluated with bilateral hand and wrist radiography, and MRI.

Results: The bone involvement of sarcoidosis was seen only 1 of 25 patients (4%) on radiography. Bone involvement of hand and wrist was determined in 3 patients (12%) on MRI. Foot MR exam was added to one patient who had foot pain. Tarsal bone lesion was determined in this patient. Although MRI is more effective in showing the lesions, the-



re was no statistically significant difference on determining the bone lesions of sarcoidosis when the success of MRI is compared with CR in terms of detection of bone involvement ($P = 0.62$).

Conclusion: This study is the first study in which hand, wrist CR and MRI were compared in sarcoidosis. There are case reports about superiority of MRI in bone involvement. MRI was not found superior in this study but when it is evaluated on the basis of cases it was seen that MRI gave better results than CR.

Keywords: Sarcoidosis, hand bones, magnetic resonance imaging

Introduction

Sarcoidosis is a multisystemic granulomatous disease with unknown etiology (1, 2). Bilateral hilar lymphadenopathy, pulmonary infiltrates, eye and skin lesions are frequently seen and it affects usually middle age people (1). Sarcoidosis may also affect other organ systems including musculoskeletal system (3).

The mean value of skeletal involvement in sarcoidosis is 5% (4, 5). Phalanges and wrists are often affected in hands. The lesions are often multiple and usually positive on scintigraphy before detected on radiography. Radiologic appearance include especially cyst like radiolucent areas, lace like honeycomb appearance, pathologic fractures with extensive bone erosions (6).

Magnetic resonance imaging (MRI) can reveal focal and diffuse muscle lesions, soft tissue masses, joint abnormalities, and spread of bone marrow infiltration of the long and short bones in musculoskeletal systems of sarcoidosis patients. Involvement of long bones and axial skeleton may not be detected with conventional radiography (CR) but can be detected with MRI (3).

In the recent years through the development of radiologic modalities, the success of MRI is reported in detecting musculoskeletal lesions which could not be diagnosed by CR (7-12). The lesions detected with MRI but not with CR are important in terms of disease spread and therapy plan. The main purpose of this study is to compare CR and MRI findings of involvements of hand and wrist bones in patients with sarcoidosis.

Materials and Methods

Clinically and pathologically proven 25 sarcoidosis patients were examined in this study. The patients' ages were ranged from 19 to 60. Diagnosis of sarcoidosis is made by showing granulomatous inflammation without necrosis histopathologically and exclusion of other diseases that can cause granulomatous inflammation accompanied with clinical and radiological signs. Patients were asked for beryllium, organic substances and environmental dust expo-

sure, long-term drug use and fungal infection to exclude other diagnosis that can cause granulomatous inflammation.

Hand and wrist X-rays and MRI exams were performed to patients which were diagnosed as sarcoidosis after clinical evaluation. X-rays were taken in standart positions on radiology department. The MRI of all patients was performed on a 1,5 Tesla scanner (Phillips Gyroscan Intera 1.5 T, Best, Netherlands). T1-weighted (W) and STIR sequences on coronal plane, T1-W and fat suppressed T2-W sequences on axial plane were taken for all patients. Plain radiographs and MRI were evaluated independently by three radiologists.

Ethical committee approval was obtained to perform this study.

Statistical Analysis

SPSS for Windows 16.0 statistical package program was used to assess datas. McNemar test was used for the comparison of hand, wrist MRI and plain films.

Results

Twenty-five patients with sarcoidosis were examined in this study. Their age range was 19-60 and mean age was 39.2 ± 11.2 . Twenty patients (80%) were female, and five (20%) were male. 44% (n=11) of patients were diagnosed by bronchoscopy, 56% (n=14) were diagnosed by other methods. One patient was diagnosed as Lofgren syndrome (Figure 1).

According to posteroanterior (PA) chest radiography 4% (n=1) of patients were assessed as stage 0, 44% (n=11) as stage I and 52% (n=13) as stage II. Stage III and stage IV patient was not detected. Bilateral hand and wrist X-rays and MRI exams were performed to all patients. Bone involvement was determined in only 1 of 25 sarcoidosis patients by CR. Radiolucent cystic lesion was seen in distal portion of 4th phalanx of this patient's left hand. Hand and wrist involvement were determined in 3 (12%) patients by MRI. (Figure 2a, Figure 2b). Although MRI is more effective in showing the lesions, there was no statistically

difference to CR on determining the bone lesions of sarcoidosis when the success of MRI is compared with CR in terms of detection of bone involvement ($P = 0.62$). (Table 1). In addition to hand and wrist MRI foot MR exam was performed to one patient who had foot pain. Tarsal bone lesion was determined in this patient. Sarcoid bone lesion was detected in tibia of a patient who had also phalangeal sarcoid lesion detected by hand and wrist MRI.

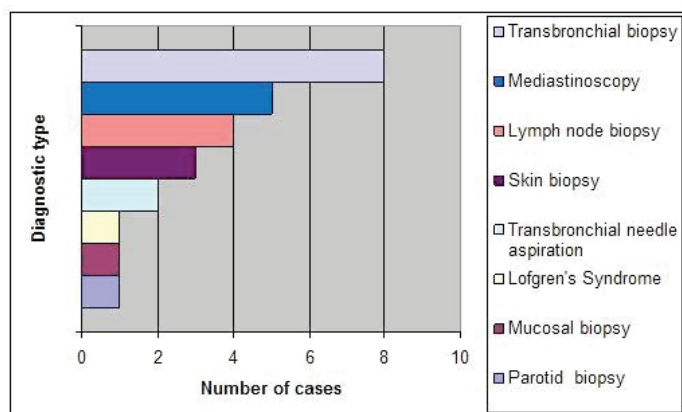


Figure 1. The distribution of cases according to type of diagnosis.



Figure 2. X-ray and MRI findings of a patient with sarcoidosis. a) Normal hand X-ray findings. b) Hyperintense sarcoid bone lesion in 3rd finger's proximal phalanx of right hand on STIR sequence.

Table 1. The comparison of CR and MRI of hand and wrist bones in patients with sarcoidosis.

	Hand and wrist CR n (%)	MRI n (%)
Positive	1 (4)	3 (12)
Negative	24 (96)	22 (88)
Total	25 (100)	25 (100)
P	0.62	

Discussion

Sarcoidosis is a multisystemic disease and muscles, joints and bones can be affected (13). Bone involvement rates by radiography are reported between 1-13 % on literature and average rate is 5 % (4, 5). 80-90 % of these patients with bone involvement have also pulmonary disease (4, 10, 11).

Bone involvement usually occurs in chronic form of sarcoidosis (4). Small bones of hand and foot are characteristically affected (9, 13, 14). These lesions are usually multiple and positive on scintigraphy before seen on radiography. Cyst like radiolucent areas, honeycomb appearance and extensive bone erosions causing pathologic fractures are radiologic findings. Joint spaces are not usually affected until common neuropathic lesions occurs. Combination of these radiologic findings are diagnostic (6). Phalangeal involvement can be related with multisystemic disease and poor prognosis (15). Well-defined defects or destructions are seen in long bones. Osteolytic lesions are seen in vertebrae where the disc spaces are protected. Even large area of sclerosis may present in vertebrae (6).

Osteoarticular complaints are frequent among sarcoidosis patients, but radiography is usually negative. Classic lace pattern due to osteolysis in phalanges and rare lytic or sclerotic bone lesions are limited radiographic findings (13). MRI is very sensitive in detecting bone lesions while radiography is negative (16). Radiographically occult bone marrow lesions, granulomas extending beyond cortex and soft tissue around the bone can be assessed with MRI. Although periostitis is not noted on radiography as sarcoidosis bone lesion, it is seen as perpendicular lines extending from cortex on MRI (3). The bone sarcoid lesions are seen hypointense on T1-W images and hyperintense on T2-W images (10). Radiologic views of bone lesions are nonspecific, similar views can be seen in metastatic carcinomas, multiple myeloma, lymphoma, histiocytosis, osteomyelitis, tuberculosis, Paget's disease, traumatic bone lesions and bone infarcts (10). Clinicians usually don't want biopsy for radiologically typical digital lesions in sarcoidosis. The differential diagnosis is made clinically (3).

Sarcoidosis cases have been reported in literature in which radiographic findings were normal but MRI findings were pathologic in terms of bone involvement. MRI is reported as a very sensitive method for determining musculoskeletal lesions which were negative on radiography (7-12). Gedelia, et al. have found normal X-ray findings of 3 children with fever of unknown origin when patients had lower extremity pain. Bone marrow biopsies were normal too. Because of persistence of complaints, patients have been evaluated with MRI and found multifocal nodular lesions in bone marrows. Normal bone trabeculation and solitary noncaseating epitheloid cell granuloma had been seen in two patients' tibial bone biopsy. Noncaseating granulomas had been found in 3rd patient's re-biopsy (17). Moor, et al. have examined 42 sarcoidosis patients with musculoskeletal complaints. They showed that MRI has detected axial skeletal and big bone lesions more than plain radiographs.

Radiographic negativity of big bone lesions are explained in the way that no cortical destruction is seen in these lesions, but cortical destruction and extracortical spread are seen in small bone lesions (13).

In this study 12% (n=3) bone involvement was detected in hand and wrist MRIs. In addition to hand and wrist MRI foot MR exam was performed to one patient who had foot pain. Including this patient, higher rates of bone involvement (n=4, 16%) were detected by MRI compared with literature. Sarcoid bone lesion was detected in only one patient by hand and wrist X-ray. When the results were evaluated statistically, MRI was not found superior to plain radiograph in detecting sarcoid bone lesions (p=0.62). Moor et al. consider that radiographic lace pattern due to osteolysis in small bones of hand and foot is pathognomonic for diagnosis of sarcoidosis and MRI is not necessary in many cases which were proven as sarcoidosis. But they recommend MRI exam if patients have unexplained osteoarticular complaints and no radiographic abnormality (13). In this study sarcoid bone lesion was detected in only 1 of 25 patients by hand and wrist radiography and 3 of 25 patients by hand and wrist MRI. None of these patients had symptoms associated with skeletal system. Sarcoid bone lesion was detected in tarsal bone of one different patient whose hand and wrist MRI exam was normal. Moreover sarcoid bone lesion was detected in tibia of a patient who had also phalangeal sarcoid lesion detected by hand and wrist MRI. Both patients did not have any radiographic finding. On the basis of these results it can be concluded that routine hand and wrist CR is not required in asymptomatic sarcoidosis patients, on the contrary musculoskeletal involvement can be diagnosed especially by MRI in the presence of osteoarticular symptoms. This study is the first study in which hand and wrist CR and MRI are compared. In literature there are case reports that show superiority of MRI to CR in detecting bone involvement. Although MRI was not found superior to CR in this study, it was seen that MRI gave better results than CR on the basis of cases. The number of cases is less in this study and nonsuperiority of MRI can be associated with number of cases. Superiority of MRI to CR can be predicted in large series.

References

1. Costabel U. Sarcoidosis: clinical update. *Eur Respir J Suppl* 2001; 32: 56-68.
2. Nunes H, Bouvry D, Soler P, Valeyre D. Sarcoidosis. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 46.
3. Moore SL, Teirstein AE. Musculoskeletal sarcoidosis: spectrum of appearances at MR imaging. *Radiographics* 2003; 23: 1389-99.
4. Beasley EW, Peterman SB, Hertzler GL. An unusual form of tibial sarcoidosis. *AJR Am Roentgenol* 1987; 149: 754-56.
5. Sartoris DJ, Resnick D, Resnik C, Yaghamai I. Musculoskeletal manifestations of sarcoidosis. *Semin Roentgenol* 1985; 20: 376-86.
6. Koyama T, Ueda H, Togashi K, Umeoka S, Kataoka M, Nagai S. Radiologic manifestations of sarcoidosis in various organs. *Radiographics* 2004; 24: 87-104.
7. Morgan SS, Aslam MB, Mukkanna KS, Ampat G. A rare presentation of sarcoidosis, back pain and spondylolisthesis. *J Bone Joint Surg Br* 2008; 90: 240-2.
8. Binicier O, Sari I, Sen G, Onen F, Akkoc N, Manisali M, Akar S. Axial sarcoidosis mimicking radiographic sacroiliitis. *Rheumatol Int* 2009; 29: 343-5.
9. Garwood AS, Mikuls TR. A case of isolated sacral and pelvic sarcoidosis diagnosed by bone marrow biopsy. *J Clin Rheumatol* 2003; 9: 321-24.
10. Rayner CK, Burnet SP, McNeil JD. Osseous sarcoidosis--a magnetic resonance imaging diagnosis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 546-8.
11. Fisher AJ, Gilula LA, Kyriakos M, Holzaepfel CD. MR imaging changes of lumbar vertebral sarcoidosis. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173: 354-6.
12. Blacksin MF, Acello AN, Kowalec J, Lyons MM. Osseous sarcoidosis of the foot: detection by MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163: 1444-5.
13. Moore SL, Teirstein A, Golimbu C. MRI of sarcoidosis patients with musculoskeletal symptoms. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185: 154-59.
14. Silver HM, Shirkhoda A, Simon DB. Symptomatic osseous sarcoidosis with findings on bone scan. *Chest* 1978; 73: 238-41.
15. Kelly JL, O'Shaughnessy M, O'Connor TP. The radiological appearance of recurrent phalangeal sarcoidosis: *Hand Surg* 2002; 7: 187-9.
16. Mana J. Magnetic resonance imaging and nuclear imaging in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8: 457-63.
17. Gedalia A, Shetty AK, Ward KJ, Correa H, Heinrich S. Role of MRI in diagnosis of childhood sarcoidosis with fever of unknown origin. *J Pediatr Orthop* 1997; 17: 460-2.

Sorumlu Yazar: Dr. İzzet Selcuk PARLAK

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Radyoloji Kliniği, Ankara-TÜRKİYE

Gsm: 0 505 249 95 63

E-mail: selcuk_parlak@yahoo.com.tr

Gliomlara Yaklaşım Ve Yeni Tedaviler

Malignant Gliomas and New Treatment Strategies

Semiha URVAY¹, Mustafa ALTINBAŞ¹, İlhan HACİBEKİROĞLU¹, Naziyet KÖSE¹, Dilşen ÇOLAK¹

İnanç İMAMOĞLU¹, Ebru SARI¹

Dışkapı Yıldırım Beyazıt E.A. Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara- TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 31.10.2012

Kabul Tarihi:27.02.2013

Özet

Glioblastoma multiforme yetişkinlerde en sık görülen primer beyin tümörüdür. Standart tedaviyi tümörün güvenli aralıkta totale yakın eksizyonu, takiben radyoterapi eşliğinde temozolamid ve idame temozolamid oluşturur. Rekürrens durumunda tedavi seçenekleri sınırlıdır. Seçilmiş hasta grubunda kurtarma cerrahisi yapılabilir. Birinci basamak kemoterapi sonrası nüks hastalarda konvansiyonel tedavilerin etkileri düşüktür ve kabul edilen standart bir tedavi mevcut değildir. Bu hastalarda geleneksel olarak kullanılan ajanlar nitrozürelere, siklofosfamid, ve platin bazlı rejimler iken adjuvan tedavi sonrası ilk altı ayda nüks edenlerde veya başlangıç temozolamid tedavisini tamamlayamayan hastalarda temozolamid tekrar kullanımı denenebilir. Son yıllarda hedefe yönelik ajanlar üzerine ilgi yoğunlaşmıştır. Vasküler endotelial büyüme faktörü inhibitörü Bevacizumab iki çalışmaya dayanarak nüks glioblastomda hızlandırılmış FDA onayı almıştır. Bir integrin reseptör inhibitörü olan Cilengitide, seçilmiş hasta grubunda nüks ve birinci basamak tedavide hastalısız ve genel sağkalım avantajı sağlayarak kendine bu alanda yer edinecek gibi görünmektedir. Ancak nüks hastaların klinik çalışma protokollerine alınarak takip edilmeleri en iyi çözüm olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Primer beyin tümörleri, Glioblastoma multiforme, temozolamid, bevasizumab.

Abstract

Glioblastoma is the most frequent primary malignant brain tumor in adults. Standard therapy consists of surgical resection to the extent that is safely feasible, followed by radiotherapy and temozolomide (TMZ) with additional maintenance TMZ. At the time of disease recurrence, few treatment options are available. For selected patients, salvage surgery is indicated. For patients progressing after prior chemotherapy, conventional chemotherapy is generally ineffective. The most commonly used agents are procarbazine, lomustine or re-challenging with temazolamide. Molecularly targeted agents have been a major focus of glioblastome treatment in recent years. Bevacizumab, a monoclonal antibody that targets vascular endothelial growth factor receptor, recently received accelerated FDA approval for recurrent glioblastome based on two studies. Cilengitide, an integrin receptor inhibitor, monotherapy is well tolerated and exhibits antitumor activity among both recurrent and newly diagnosed glioblastoma patients. There is no established chemotherapy regimen available and patients are best treated within investigational clinical protocols. There is a need for more effective therapies.

Keywords: Primary brain tumors, Glioblastoma multiforme, temazolamide, bevacizumab.

Giriş

İnsidans: Malign gliom insidansı yaklaşık 5/100.000'dir (1). Beş-on yaşlarında ve 50-55 yaşlarında olmak üzere iki pik yapar (2). Primer beyin tümörleri nadir görülmesine rağmen yüksek morbidite ve mortaliteye neden olur.

Etyoloji: Çevresel faktörler ile primer beyin tümörleri arasında ilişki gösterilememiştir. Radyasyon maruziyetinin santral sinir sisteminde tümör gelişimine zemin oluşturduğu düşünülmektedir. . Tip 1 Nörofibrinomatosis, Turcot Sendromu ve Li-Fraumeni sendromu gliom için kalıtsal risk faktörleridir (3). Cep telefonu ve baz istasyonları gibi elektromanyetik radyasyonun beyin tümörü gelişimine neden olduğuna dair veri şu anda mevcut değildir

Belirtiler: Klinik semptomlar, primer ve metastatik beyin tümörleri için benzerdir. Artmış intrakraniyal basınca bağlı baş ağrısı, bulantı, kusma, konfüzyon, inkontinans gibi semptomlar görülürken tümörün kitle etkisine bağlı olarak nöbetler, hemiparezi, hemianestezi, konuşma bozuklukları, kişilik değişiklikler, ataksi gibi semptomlara rastlanabilir.

Değerlendirme: Santral sinir sisteminde (SSS) kitle olduğundan şüphelenilen hastaların değerlendirmesinde beyin görüntülemesi önemlidir. Kafatası kemiği değerlendirmesi dışında kontrastlı manyetik rezonans (MR) görüntüleme bilgisayarlı tomografi (BT)'ye üstündür ve seçilecek yöntemdir. Genelde kontrast madde belirginleşmesi yüksek gradlı tümörlerin karakteristik özelliğidir. Manyetik rezonans spektroskopisi ve pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi yeni yöntemler nüks-rezidü ile radyasyon nekrozu ayırıcı tanısında kullanılır. MR'da tek lezyonu olan bir hastanın başlangıç değerlendirmesinde sistemik tarama gerekli değildir. Bu durumlarda kapsamlı değerlendirme yapmak tanıyı geciktirir ve nadiren ek bilgi verir. Böyle hastalarda önce cerrahi rezeksiyon tercih edilir. Beyin tümörleri çok nadiren SSS dışına yayıldıkları için sistemik evreleme gereksizdir. Gliomlarda lomber ponksiyona genellikle gerek yoktur (1,2).

Gliomlar

Gliomlar glial diferansiyasyon gösteren hücrelere sahip tümörlerdir. Değişik malign gradlı tümörleri kapsayan geniş bir yelpazeyi oluştururlar. Glial hücreler astrosit, oligodendrosit ve ependimal hücreleri de içerdiğinden gliomlar: astrositom, oligodendrogliom, mikst gliom, ependimom, koroid pleksus tümörleri ve daha nadir görülen bazı tipleri de kapsayan bir tümörler grubunu kapsar.

Sınıflama: En yaygın kabul edilen derecelendirme sistemi Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO) sınıflamasıdır. Bu sınıflamada gliomlar histolojilerine göre üç grad altında toplanır (Belirleyici histolojik özellikler hücre miktarı, atipik hü-

re, mitoz, mikrovasküler proliferasyon ve nekroz varlığıdır. Derece arttıkça atipi, damarlanma, mitoz oranı ve büyüme potansiyeli artar ve prognoz kötüleşir. Grad II gliomlar düşük dereceli, Grad III ve IV tümörler ise malign veya yüksek gradlı olarak kabul edilir. WHO grad IV Glioblastomalar (GBM), grad III anaplastik astrositoma, grad III mikst anaplastik oligoastrositoma ve grad III anaplastik oligodendroglioma malign gliomlar altında toplanır (4). Lokal ve merkez nöropatoloji laboratuvarları arasında %50'ye yaklaşan oranlarda diskordans olabilir, bu nedenle tecrübeli bir merkezde tanı konulması önemlidir (1,2)

Glioblastome Multiforme (GBM) Yaklaşım ve Tedavi Glioblastoma multiforme (WHO grad IV, GBM) olarak tanımlanır.

Prognostik Faktörler: Düşük tümör histolojik evresi, radikal tümör rezeksiyonu, genç yaş (<50), iyi performans statüsü, ve intakt nörolojik fonksiyonlar tanımlanmış iyi prognostik faktörlerdir (1).

Tedavi: Tüm primer beyin tümürlü hastalar bu konuda özelleşmiş multidisipliner ekip tarafından değerlendirilmelidir. Tedavide cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi kombine olarak kullanılmaktadır.

Cerrahi: Cerrahi maksimal tümör "debulking" ve tanıda doku örnekleme için yapılan ilk tedavi yaklaşımıdır. Tümör rezeksiyonunun prognostik değeri vardır ve amaç nörolojik fonksiyonlara zarar vermeden maksimal tümör rezeksiyonu yapabilmektir. Tümörün yerleşim yeri veya hastanın klinik durumu cerrahiye güvenilir kılıcıyorsa tekrarlayan stereotaktik biyopsiler yapılmalıdır. Tecrübeli ellerde biyopsi ile tanı güvenilirliği yüksektir, %95'e ulaşır (1).

Radyoterapi (RT): Yeni tanı alan GBM'de maksimal tümör rezeksiyonu sonrasında radyoterapi uzun zamandır standart adjuvan tedaviyi oluşturmaktadır. Tüm beyin ışınlanması değil, tutulu alan ışınlanması olarak bilinen fokal konformal ışınlama yapılır. Tümör ve etrafını çevreleyen küçük bir alan ışınlanır. Bu ışınlama ile nüksler önlenirken nörotoksisite riskini en aza indirmek hedeflenir. Önerilen doz 1.8-2 Gy'lik 30-33 fraksiyonda toplam 60 Gy uygulanmasıdır. Çalışmalarda dozu arttırmanın etkinliği arttırmadığı gösterilmiştir. Yaşlı, performansı iyi olmayan hastalarda daha düşük (40 Gy) dozlar tercih edilir. Yapılan faz III çalışmada 70 yaş üzeri hastalarda radyoterapinin (28x1.8 Gy, 50 Gy) en iyi palyatif bakımla karşılaştırıldığında üstün olduğu gösterilmiştir (1,2).

Kemoterapi (KT): Günümüzde standart adjuvan tedavi radyoterapi ile eşzamanlı başlanan ve radyoterapiden sonra 6 ay devam edilen temozolomidir. Bu standardı oluşturan çalışmada yeni tanı GBM'li hastalar iki kola randomize edilmiş, bir grup sadece radyoterapi (RT) alırken di-

ğer gruba RT sırasında sürekli 75 mg/m², RT sonrasında 28 günde bir 5 gün 150-200 mg/m² temozolomid verilmiştir (4). Temozolomid eklenmesiyle 2 yıllık sağkalım oranları %10.4'ten %26.5'e ve genel sağkalım 12.1 aydan 14.6 aya yükselmiştir. Temozolomid tedavisi sırasında ciddi lenfositopeni görülmesi ve buna bağlı fırsatçı enfeksiyon sıklığında artış ihtimali nedeniyle RT ile eşzamanlı temozolomid tedavisi sırasında hastalara trimetoprim-sulfometaksazol profilaksisi verilmiştir (5). Klinik rehberlerde RT sırasında trimetoprim-sulfometaksazol profilaksisi ve haftalık kan sayımı önerilmekte iken idame temozolomid tedavisi sırasında 21 ve 28.günlerde kan sayımı önerilir (1). Cerrahi rezeksiyon sırasında tümör yatağına BCNU taşıyıcı silikon (Gliadel) implantasyonu eksperimental olarak kullanılabilir. Bu silikonlar çevredeki beyin dokusuna 2-3 hafta boyunca kemoterapi salınımı yapar. İyi tolere edildiği ve yeni tanıli hastalarda sağkalım üzerine katkısı olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (6). Ancak günümüzde standart tedavi olan RT/ temozolomid kombinasyonu ile karşılaştırması yoktur ve tedavi üzerine ek katkısının olup olmadığı bilinmemektedir (1).

Metilguanin metil transferaz (MGMT) metilasyonu: MGMT geni DNA onarımından sorumlu bir genidir. Bu genin promotörünün metilasyonu ile oluşan epigenetik sessizlik tümör hücrelerinin kemoterapiye bağlı DNA hasarını onarmasını önler. Bu da alkilleyici ajanların etkinliğinin artmasına yol açar. Faz II çalışmada radyoterapi ve temozolomid alan yeni tanı GBM hastalarında MGMT promotör metilasyonu olanlarda sağkalımın arttığı gösterilmiştir (7). Bu bulguyu takiben, aynı yazarların bir başka çalışmasında tanı sonrası sadece RT alan grupla RT-Temozolomid kombinasyonu alan grup karşılaştırılmıştır ve tedavi şekline bağımsız olarak MGMT promotör metilasyonunun iyi prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (8). Metile MGMT olan hastalarda yalnızca RT alanlarda sağkalım 15.3 ay iken RT+temozolomid alanlarda sağkalım 21.7 ay saptanmıştır. MGMT metilasyonu olmayan grupta ise sağkalımda farklılık görülmemiştir. İmmunhistokimyasal olarak MGMT belirlenmesi önemlidir, ancak bu metodun standartizasyonu, tekrar çalışılabilirliği ve klinik gidişle korelasyonu mevcut değildir. Alternatif tedavisi olmaması ve klinik sonuçlarının bilinmemesinden dolayı MGMT promotör metilasyonu tespiti klinik çalışmalar dışında önerilmemektedir (1).

Rekürren Hastalık

Glioblastomada hastalık takibi MRI ile yapılır. İlk cerrahi sonrası rezeksiyon genişliği ve rezidü hastalık miktarı cerrahi sonrası ilk 24-48 saat içerisinde yapılacak görüntüleme ile değerlendirilmelidir. Radyoterapi tamamlandıktan sonraki 4-8 hafta içerisinde çekilecek MRI'larda rad-

yoterapiye bağlı gelişecek reaktif süreç kontrast tutulumunu etkileyerek yalancı progresyon görünümü oluşturabilir. Bu nedenle radyoterapi bitiminde saptanan belirgin tümör boyut artışı hemen progresyon olarak yorumlanmamalı, karar vermede görüntüleme yöntemleri ile birlikte hastanın nörolojik fonksiyonları ve kortikosteroid kullanımını göz önünde bulundurulmalıdır (1,2,9). Çalışmalarda radyolojik progresyon görülen hastaların büyük kısmında gerçekte progresyon olmadığı, progresyon görüntüsünün aslında tedaviye verilen güçlü yanıtı gösteren erken nekroz ile karıştırıldığı saptanmıştır. Bu yanılısamanın temozolomide tedavisinden maksimum yarar gören bu hasta grubunun tedaviden yoksun kalmasına neden olabileceği bildirilmiştir (10,11,12).

Progresyon ayırıcı tanısında kullanılacak teknikler geliştirilmelidir. Günümüzde psödoprogresyon ayırıcı tanısında kullanılabilen yöntemlerden biri MR spektroskopidir. Primer ve tekrarlayan tümörler genellikle artan kolin ve azalmış NAA oranları ve artan laktat ve lipid pikleri gösterir. Radyasyon nekrozunda, kolin oranları azalmış olarak beklenir.(13) Diğer bir yöntemde ise [18 F] 2-fluoron-2-deoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) ve T1-single foton emisyon komputere tomografi (SPECT) ile beyin tümörlerinin metabolik aktivitesi araştırılır. Bu yolla hipermetabolik tekrarlayıcı beyin tümörleri hipometabolik radyasyon nekrozundan ayrılabilir (14).

Progresyonda Tedavi Seçenekleri

Nüks eden hastalara mümkünse tekrar cerrahi ve sterotaktik radyocerrahi yapılabilir. Primer tedavi sonrası progresse olan hastalarda kesinleşmiş kemoterapi rejimi mevcut değildir. Bu hastalarda geleneksel ajanlar olan nitrozürelere, siklofosfamid, platin bazlı rejimler ve temozolomid tekrar kullanımı ile cevap oranları %20'nin ve 6 aylık progresyonsuz sağkalım %30'un altındadır. Bu hastaların en iyi tedavisi klinik çalışma protokollerine alınmalarıdır (1).

Glioblastoma, yüksek vaskülarizasyon gösteren bir tümördür; GBM'de oluşan vasküler ağ yapısı anormal, damarlar dilate, tortuaze, disorganize ve yüksek geçirgenliktedir. Bu da antianjiyogenik ajan olan Bevasizumab'ın etkili olabileceği düşüncesini doğurmuştur. Bevasizumab rekürrent gliomda onay alan ilk antianjiyogenik ajandır, Mayıs 2009'da FDA tarafından onaylanmıştır.

Rekürrent gliomada bevasizumabın ilk yayınlanan çalışması tek kollu, Faz II çalışmadır (15). Bevasizumab ve irinotekan kombinasyonu alan 35 hastanın %63'ünde radyolojik yanıt, %38'inde 6 aylık progresyonsuz sağkalım (PFS) saptanmıştır. Ortalama PFS 24 hafta, genel sağkalım (OS) 42 hafta olarak tespit edilmiştir. Santral sinir sistemi kanamasına rastlanmamış, ancak tromboembolik olaylar

görülmüştür. Bu şaşırtıcı sonuçlar rekürren hastalıkta etkin tedavilerin olmadığı, bu kötü prognozlu hasta grubunda yeni bir ümit oluşturmuştur. Bu çalışmayı aynı sonuçları doğrulamayı hedefleyen benzer diğer çalışmalar takip etmiştir. Bir başka çalışmada tek ajan bevasizumab ile tedaviye başlanmış, 47 hastanın %35'inde radyolojik yanıt elde edilirken 6 aylık PFS %29 olarak bulunmuştur (16). Bu çalışmada bevasizumabın, peritümöral ödemi azaltarak kortikosteroid kullanımında belirgin azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Benzer sonuçlar bevasizumab ile tedavi edilmiş diğer hastalarda da gözlenmiştir (17) ve ileride de bahsedileceği üzere cediranib gibi diğer anti VEGF ajanların da ortak özelliği olarak görülmektedir. Rekürrent GBM'de daha önceki çalışmalarda irinotekan'ın tek ajan etkinliğinin düşük olduğunun bilinmesinden dolayı bu olumlu sonuçların tek başına bevasizumaba bağlı olabileceği düşünülmüştür (18). Bu görüşü doğrulamak amaçlı tek ajan bevasizumab ile bevasizumab irinotekan kombinasyonunu karşılaştıran Faz II çalışma dizayn edilmiştir. Yüzealtmışyedi hastanın dahil edildiği çalışmada tek ajan bevacizumab ile cevap oranı %28, 6 aylık PFS %43 ve genel sağkalım 9.2 ay saptanırken bevasizumab+irinotekan için cevap oranı %38, 6 aylık PFS %50 ve genel sağkalım 8.7 ay saptanmıştır (19). Bu sonuçlar irinotekanın sonuçlar üzerindeki minimal etkisini doğrulamış, sonuçta tek ajan bevasizumabın kombinasyon kadar etkili olduğu, kombine kolun daha toksik seyrettiği gösterilmiştir. Bu çalışmaların sonucunda FDA Mayıs 2009'da rekürren glioblastoma multiformede bevasizumab tek ajan olarak kullanımına hızlandırılmış onay vermiştir. Son olarak bevasizumabın adjuvan kullanımı çalışması yapılmıştır. Lai ve ark. tarafından yapılan bu faz II çalışmada yeni tanı opere GBM hastalarında standart postoperatif kemoradyoterapiye iki haftada bir bevasizumab eklenmiş, historik kontrol grubu olarak University of California, Los Angeles /Kaiser Permanente grubu seçilmiştir. Bu çalışmada bevasizumab eklenen kolda OS 19.6 ay, PFS 13,6 ay kontrol grubunda ise OS 21.1 ay iken PFS 7.6 ay saptanmıştır. Subgrup analizlerinde kötü prognozlu hastalarda bevasizumab kullanımının erken dönemde minimal fayda sağladığı gösterilmiş ve bu konudaki klinik çalışmalara ağırlık verilebileceği belirtilmiştir. (20) Ancak bevacizumab kullanımı ile cevaplanmamış birçok sorunun olması NCCN(2A) ve ESMO (IIIC) klinik klavuzlarında kendisine düşük kanıt düzeyinde yer bulmasına yol açmıştır (1,9). Bu sorunlar, yalnız Faz II çalışmalar olması ve MR değişikliklerinin gerçekten tümör küçülmesini mi yansıttığı konusundaki tereddütlerdir. Bevasizumab kan damarları yapısını normalize ederek hiperpermeabilityyi azaltır; gadolonyum sızıntısı azalarak tümörü olduğundan küçük gösterebilir. Tümör büyü-

meye devam ederken kontrast tulumumunda dramatik bir azalma saptanabilir. Bu da tedaviyi sonlandırınca hızlı bir tümör büyümesi olacağına dair endişeleri beraberinde getirmektedir (21). Faz III çalışma sonuçları beklenmektedir.

Yeni Tedaviler

Bevasizumabın relaps glioblastoma tedavisinde kullanımı, hedefe yönelik ajanlarla kemoterapi kombinasyonu için önemli bir adım oluşturmuştur. Günümüzde yeni tanı veya relaps glioblastomda, tek başına veya standart tedavi ile kombinasyonda kullanılmak üzere geliştirilme aşamasında olan çeşitli antianjiyogenik ajanlar mevcuttur. Bu ajanların ılımlı toksisite profilleri ortak avantajları olmasına rağmen klinik etkinlikleri, en etkin uygulama şekilleri ve etki şekilleri farklılık göstermektedir. Kısaca bu ajanlar hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Cilengitide

İntegrinler hücre invazyon, migrasyon, proliferasyon, survi ve anjiogenezi arttıran heterodimerik transmembran reseptörlerdir. İntegrinler, GBM tümör hücrelerinde ve endotel hücrelerinde geniş olarak eksprese edilmektedirler. Cilengitid bir siklik arginin-glisin-aspartik asit (RGD) peptid olup yarışmalı olarak integrin reseptörlerine bağlanarak integrinleri inhibe eder. Faz I çalışmada rekürren GBM hastalarının %31'inde 5.4 ay süreyle stabil hastalık sağladığı gösterilmiştir, güvenilir bir ajan olup iki haftada bir verilen 2400 mg/m²'ye kadar olan dozlarında doz kısıtlayıcı bir toksisiteye rastlanmamıştır (22). Cilengitid'in 500 mg/m² ile 2000 mg/m², 15 günde bir dozlarının karşılaştırıldığı

FazII çalışmada 2000 mg/m² ile %15 oranında 6 aylık PFS sağlanmış, ortalama sağkalım 9.9 ay saptanmıştır (23).

Cilengitidin rekürrens hastalığıdaki şaşırtıcı etkinliği ve üstün güvenlik profili bu ajanın birinci basamakta kemoradyoterapi ile kullanımının temelini oluşturmuştur. Yeni tanı GBM'de standart kemoradyoterapiye haftada iki kez 500 mg/m² cilengitid eklenerek yapılan Faz I/IIa çalışmada ortalama hastaliksız sağkalım 8 ay, genel sağkalım 16.1 ay saptanmıştır (24). Ancak aynı çalışmanın alt grup analizinde MGMT metilasyonu olanlarda metilasyon olmayanlara göre genel ve hastaliksız sağkalım süreleri arasında anlamlı farklılık görülmüştür (sırasıyla 23.2 ve 13.4 ay; 13.1 ve 3.4 ay). Bu çalışmada grad 3 ve 4 yan etki görülmemiş ve hiçbir yan etki direkt olarak cilengitide bağlanamamıştır. Bu çalışmanın şaşırtıcı sonuçlarından sonra yalnızca metile MGMT promotörü olan yeni tanı GBM hastalarında cilengitidin daha etkin olduğu 2000 mg/m² dozunda verildiği randomize Faz III çalışma (Centric, EORTC 26071-22072, NCT00689221) dizayn edilmiş ve hasta alımına başlanmıştır.

Cediranib:

Cediranib (AZD2171, Recentin®) platelet-derived Faktör b ve c-kit'e karşı aktivitesi olan oral bir pan-VEGF tirozin kinaz inhibitörüdür. Otuzbir reküren GBM hastası ile yapılan Faz II çalışmasında günlük 45 mg oral cediranib dozu ile %25.8'lik 6 aylık hastaliksız sağkalım oranları elde edilmiş, hastaların steroid kullanımında belirgin azalma, hatta steroidi kesme gözlenmiştir (25). Tedavi devam ederken görülen hastalık progresyonunda bFGF, SDF-1 ve dolaşan endotel hücrelerinde (CEC) artış, ilaç kesiminden sonra tümör gerilemesinde ise dolaşan progenitör hücrelerde (CPC) artış görülmüştür. CEC ve CPC'nin, cediranib tedavisine yanıtta kullanılabilir biomarkerler olabileceği düşünülmüştür (26).

Bu sonuçlardan sonra tasarlanan Faz III çalışmada (REGAL, NCT00777153) cediranib tek başına, lomustin tek başına ve cediranib-lomustin kombinasyonunu içeren 3 kol karşılaştırılmıştır (24). Bu çalışmada cediranibin tek başına veya kombinasyonda tek ajan lomustine karşı üstünlüğü bulunamamıştır. Bunun nedeni olarak da Faz II çalışmada 45 mg kullanılmışken REGAL çalışmasında tek ajan 30 mg, kombinasyonda 20 mg olarak düşük dozda kullanılması gösterilmiştir.

Sorafenib:

Sorafenib oral VEGFR, Raf, PDGFR ve c-kit inhibitörüdür. Preklinik modellerde glioblastoma hücrelerinde büyümeyi durdurduğu ve apoptozun arttırdığı gösterilmiştir (27). Kırkyedi hastayla yapılan Faz II çalışmada yeni tanı GBM hastalarında Temazolamid devam fazında günde iki kez 400 mg eklenen Sorafenib'in iyi tolere edilmesine rağmen standart tedaviye ek katkısının olmadığı görülmüştür (28). Sorafenibin reküren glioblastomda temsirolimus ile kombinasyon çalışması devam etmektedir.

Erlotinib:

GBM'li hastaların %40'ında EGFR amplifikasyonu artmıştır (29). EGFR amplifikasyonu tümör agresifliğini arttıran proliferasyonda hızlanma, motilite ve tümör hücre yaşamında uzama gibi gen düzenlemelerinden sorumludur (30,31,32). Yine EGFR aktivasyonunun radyasyon rezistansı ile ilişkili olduğu ve EGFR inhibisyonunun bu rezistansı kırmada etkili olduğu gösterilmiştir (33,34). Erlotinibin yeni tanı GBM'de kullanıldığı Faz I/II çalışmada erlotinib tanıdan itibaren progresyona kadar 150 mg/g dozunda kullanılmış, ancak kontrol grubu olarak seçilen RT ile temazolamid grubuyla karşılaştırıldığında survi üzerine katkısı olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada RPA II, IV ve V olan tüm altgruplarda RT+Temazolamid, erlotinib eklenen koldan üstün bulunmuştur (35). Ancak San Fransisko Üniversitesinde yapılan tek merkezli Faz II çalışmada ter-

si sonuçlara rastlanmıştır. Deneysel kola radyoterapi boyunca temazolamidle birlikte 100 mg/g, takiben 150 mg/g dozunda erlotinib verilmiştir. Standart tedavi kolu olarak 2 historik Faz II çalışmayla seçilmiştir. Historik kontrollerde 14.1 ay olan genel sağkalım süresi erlotinib ile 19.3 aya yükselmiştir. MGMT promotör metilasyonu olan grupta sağkalım anlamlı olarak uzun bulunmuştur. Bu konuda ek çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (36).

Vandetanib (VEGF ve EGF reseptör tirozin kinaz inhibitörü), Tandutinib (PDGFR-b, FLT-3 ve c-kit inhibitörü) Aflibercept (VEGF-1 ve VEGF-2 inhibitörü), Trombospondin-1 (anjiogenezi inhibe eden ekstrasellüler matriks glikoproteini) gibi yeni hedefe yönelik ajanlar malign gliomda kendisine yer edinmeye çalışmakta ve bu konuda çalışmalar devam etmektedir (37).

Kısaca Glioblastoma tedavisi onkolojide zor ancak fırsatlarla dolu bir alandır. Güncel tedaviler ile elde edilen sağkalım oranları düşük olup memnunluk verici değildir. Glioblastoma gelişimi ve sağkalımında anjiogenez kritik bir rol oynamakta olup bundan sonraki tedavi geliştirme aşamasında antianjiogenik ajanlar kilit rol oynuyor olacaktır.

Beyin Tümörlü Hastanın Destek Tedavisi

Beyin tümörlü hastaların takibinde performans durumu ve nörolojik fonksiyonların takibi önemlidir.

Steroid kullanımı: Günlük 8-16 mg deksametazon gibi yüksek doz steroidler tümöre bağlı ödemi hızla azaltarak klinik semptomları düzeltebilir. Sonrasında kortikosteroid dozu hızla azaltılmalı ve kişiye özel düzenlenmelidir, Hastada nörolojik defisit ve intakraniyal basınç artışı yoksa steroid kullanımı gereksizdir. Tümör rezeksiyon sonrası veya radyoterapi sırasında steroid profilaksisine gerek yoktur (9).

Antiepileptikler: Antiepileptik tedavi nöbet geçiren hastalarda endikedir, nöbet geçirmemiş hastalarda kullanılması inefektif ve önerilmemektedir; perioperatif dönemde kısa süreli kullanımı olabilir. Birinci jenerasyon antiepileptik ilaçlar (Fenitoin, fenobarbital, karbamazepin) hepatic metabolize olurlar ve kullanılan kemoterapi ajanları ile etkileşimleri söz konusudur. Levatirecam, lamotrigin, pregabalin gibi 3. jenerasyon ajanlar tercih edilmelidir (9).

Endokrin bozukluklar: Beyin tümörlü hastalarda endokrinopatiler siktir. Yaşam kalitesi ve iyilik hali bozulan hastalarda hipotalamik-pitüitler ve adrenal aks, tiroid ve gonad fonksiyon bozuklukları olabilir (9).

Bitkinlik: Sık, ciddi, kalıcı ve fizik aktiviteden bağımsızdır. Hastalık nedenli fatigue tanısı öncesinde medikal nedenler dışlanmalıdır. CNS stimulanları kullanımı konusunda veri azdır, önerilmemektedir (9).

Psikiyatrik bozukluklar: Bu hastalarda depresyon sık

görülmekte olup kanser olmayan hastalar gibi yaklaşmalıdır. Antiepileptikler, anksiyolitikler, KT ajanları, antiemetikler ve kanser tedavisinde kullanılan diğer ilaçların mental durum, uyanıklık ve ruhsal durumu etkileyebileceği göz ardı edilmemelidir (9).

Kaynaklar

1. Stupp R, Tonn J-C, Brada M et al. High grade malignant glioma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 21(8)Supplement 5:190-193,2010
2. Andrew S.Chi, Tracy T.Batchelor (Çeviri:M.L. Işıklı). Primer Beyin Tümörleri. In: Chabner B, Lynch T, Longo D, editors. *Harrison Onkoloji El Kitabı* (Çeviri: B.Dönmez) 2009.p:567
3. De Angelis M.L. (Çeviri M. Doğan) Nörolojik Tümörler. In: Casciato D, Territo M, editors. *Klinik Onkoloji El Kitabı* (Çeviri: B. Yalçın). 2012.p:332
4. DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer Principles & Practice of Oncology*. Section 2. Neoplasms of the Central Nervous System. 2008 p:1989
5. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352:987-996, 2005
6. Westphal M, Hilt DC, Bortey E. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro Oncol*. 2003 Apr;5(2):79-88.
7. Hegi ME, Diserens A-C, Godard S, et al. Clinical trial substantiates the predictive value of O-6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation in glioblastoma patients treated with temozolomide. *Clin Cancer Res* 2004;10:1871-4
8. Hegi ME, Diserens A-C, Gorlia T. MGMT Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma. *N. Engl J Med*, 2005 997-1003
9. www.nccn.org
10. Brandsma D, Stalpers L, Taal W. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas.
11. Gunjur A, Lau E, Taouk Y. Early post-treatment pseudo-progression amongst glioblastoma multiforme patients treated with radiotherapy and temozolomide: a retrospective analysis. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2011 Dec;55(6):603-10
12. Topkan E, Topuk S, Oymak E ve ark. Pseudoprogression in patients with glioblastoma multiforme after concurrent radiotherapy and temozolomide. *Am J Clin Oncol* 2012 Jun 35(3):284-9
13. Ott D, Hennig J, Ernst T. Human brain tumors: assessment with in vivo proton MR spectroscopy. *Radiology*. 1993 Mar;186(3):745-52.
14. Tashima T, Morioka T, Nishio S. Delayed cerebral radionecrosis with a high uptake of 11C-methionine on positron emission tomography and 201Tl-chloride on single-photon emission computed tomography. *Neuroradiology*. 1998 Jul;40(7):435-8.)
15. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clinical Cancer Research*. 2007;13(4):1253-1259
16. Kreisl TN, Kim L, Moore K. Phase II trial of single agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27 (5):740-745
17. Norden AD, Young GS, Setayesh K. Bevacizumab for recurrent glioma: efficacy, toxicity, and patterns of recurrence. *Neurology*. 2008;70(10) 779-787)
18. Prados MD, Lamborn K, Yung WKA. A Phase II trial of irinotecan (CPT-11) in patients with recurrent malignant glioma. a North American Brain Tumor Consortium study. *Neuro-Oncology*. 2006;8(2);189-1932
19. Friedman HS, Prados MD, Wen PY. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(28):4733-4740
20. Lai A, Tran A, Nghiemphu PL. Phase II study of bevacizumab plus temozolamide during and after radiation therapy for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(2) :142-148.
21. Wick W, Weller M, van den Bent M. Bevacizumab and recurrent malignant gliomas: a European perspective. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 20;28(12):e188-9; author reply e190-2. Epub 2010 Feb 16.
22. L. B. Nabors, T. Mikkelsen, S. S. Rosenfeld et al., "Phase I and correlative biology study of cilengitide in patients with recurrent malignant glioma," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 25, no. 13, pp. 1651–1657, 2007.
23. Reardon DA, Fink KL, Mikkelsen T. Randomized Phase II Study of Cilengitide, an Integrin-Targeting Arginine-Glycine-Aspartic Acid Peptide, in Recurrent Glioblastoma Multiforme. *J Clin Oncol*. 2008 Dec 1;26(34):5610-7.)
24. Stupp R, Hegi ME, Neyns B. Phase I/IIa study of cilengitide and temozolomide with concomitant radiotherapy followed by cilengitide and temozolomide maintenance therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 1;28(16):2712-8. Epub 2010 May 3.
25. Batchelor TT, Sorensen AG, di Tomaso E. AZD2171, a pan-VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, normalizes tumor vasculature and alleviates edema in glioblastoma patients. *Batchelor. Cancer Cell*. 2007 Jan;11(1):83-95
26. Batchelor T, Mulholland P, Neyns B. The efficacy of cediranib as monotherapy and in combination with lomustine compared to lomustine alone in patients with recurrent glioblastoma: a phase III randomized study. *Neuro-Oncology*. 2010;12(supplement 4)iv 69-iv78
27. Yang F, Brown C, Buettner R. Sorafenib induces growth arrest and apoptosis of human glioblastoma cells through the dephosphorylation of signal transducers and activators of transcription 3. *Molecular Cancer Therapeutics* 2010;9(4):953-962)
28. Hainsworth JD, Ervin T, Friedman E. Concurrent radiotherapy and temozolamide followed by temozolamide and sorafenib in the first line treatment of patients with glioblastoma multiforme. *Cancer* 2010;116(15):3663-3669.

29. Libermann TA, Nusbaum HR, Razon N, et al: Amplification, enhanced expression and possible rearrangement of EGF receptor gene in primary human brain tumours of glial origin. *Nature* 313:144-147, 1985
 30. Sugawa N, Yamamoto K, Ueda S, et al: Function of aberrant EGFR in malignant gliomas. *Brain Tumor Pathol* 15:53-57, 1998
 31. Berens ME, Rief MD, Shapiro JR, et al: Proliferation and motility responses of primary and recurrent gliomas related to changes in epidermal growth factor receptor expression. *J Neurooncol* 27:11-22, 1996
 32. Lund-Johansen M, Bjerkvig R, Humphrey PA, et al: Effect of epidermal growth factor on glioma cell growth, migration, and invasion in vitro. *Cancer Res* 50:6039-6044, 1990
 33. Dent P, Reardon DB, Park JS, et al: Radiation-induced release of transforming growth factor alpha activates the epidermal growth factor receptor and mitogen-activated protein kinase pathway in carcinoma cells, leading to increased proliferation and protection from radiation-induced cell death. *Mol Biol Cell* 10:2493-2506, 1999
 34. Barker FG2nd, Simmons ML, Chang SM, et al: EGFR overexpression and radiation response in glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51:410-418, 2001
 35. Brown PD, Krishnan S, Sarkaria NJ. Phase I/II Trial of erlotinib and temazolamide with radiation therapy in the treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme: North Central Cancer treatment Group Study N0177. *Journal of Clinical Oncology*, 2008:5603-5609
 36. Prados MD, DeBoer R, Chang S, et al: Phase II study of Tarceva plus Temodar during and following radiotherapy in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme or gliosarcoma. *Neuro Oncology* 9:528, 2007
 37. Timotheadou E. New agents targeting angiogenesis in glioblastoma. *Chemother Res Pract.* 2011;2011:878912
- Sorumlu Yazar: Dr Semiha URVAY
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Tıbbi Onkoloji Kliniği ANKARA
Tel: 312-5962854
Gsm: 0 505 643 54 26
E-mail: s.elmaci@yahoo.com.tr

Nadir Bir Koklear İmplantasyon Nedeni: Susac Sendromu

Susac's Syndrome as a Rare Cause Of Cochlear Implantation

Gökçe ŞİMŞEK¹, İstemihan AKIN², Canan KÖKER³, Murad MUTLU²

¹ S.B. Yeşilyurt Devlet Hastanesi, Malatya-TÜRKİYE

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

³ S.B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, II. Nöroloji Kliniği, Ankara-TÜRKİYE

Geliş Tarihi:07.01.2012

Kabul Tarihi: 27.02.2013

Bu yazı 1. Ulusal Otoloji ve Nörootoloji Kongresi'nde elektronik poster olarak sunulmuştur:“1. Ulusal Otoloji ve Nörootoloji Kongresi, Poster sunu P16, S33, 12-16 Mayıs 2010, Kıbrıs.”

Özet

Susac sendromu (retino-kokleo-serebral vaskülopati) retina, koklea ve beyinde enfarktlara yol açan okluziv arterioller bir hastalıktır. Bilateral görme bozukluğu, sensörinöral işitme kaybı ve subakut multifokal ensefalopati ile karakterizedir. Nedeni tam olarak bilinmemektedir. Erken tanısı önemlidir çünkü yüksek doz steroid tedavisine yanıt alınır ve hastalığın ciddi sekelleri önlenir. Susac sendromunda işitme kaybının tedavisinde koklear implant başarılı sonuçlar sağlayabilir.

Bu yazıda Susac sendromu tanısı alan ve bilateral total sensörinöral işitme kaybı nedeniyle koklear implant uygulanan hasta sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler:Susac sendromu, işitme kaybı, koklear implantasyon.

Abstract

Susac syndrome (retino-cochleo-cerebral vasculopathy) is an occlusive arteriolar disorder of retinal, cochlear and cerebral vessels. The syndrome is characterized by bilateral visual disturbance, sensorineural hearing loss and subacute multifocal encephalopathy. The exact etiology is unknown. Early diagnosis is important due to the fact that high dose steroid treatment generally enhance prompt reply and severe sequelae of the syndrome can be avoided. The successful outcome can be achieved by cochlear implantation in the treatment of hearing loss cases with Susac syndrome.

In this manuscript, a case of Susac syndrome who has bilateral total sensorineural hearing loss and undergone cochlear implantation has been presented.

Keywords: Susac syndrome, hearing loss, cochlear implantation.

Giriş

Susac sendromu (retino-kokleo-serebral vaskülopati) retina, koklea ve beyinde enfarktlara yol açan okluziv arterioller bir hastalıktır. Bilateral görme bozukluğu ya da görme kaybı, sensörinöral işitme kaybı ve subakut multifokal ensefalopati ile karakterizedir. Görme, işitme ve nörolojik sisteme ait bulguların tamamının olduğu hastalar-

da tanı konur. Nedeni tam olarak bilinmemektedir. Erken tanısı önemlidir çünkü yüksek doz steroid tedavisine yanıt alınır ve hastalığın ciddi sekelleri önlenir. Tanıda anahtar bulgu fundus floresein anjiyografide (FFA) retinal arter dallarında oklüzyonun bulunmasıdır. Susac sendromunda işitme kaybı sıklıkla bilateralidir. İşitme kaybının tedavisinde koklear implant başarılı sonuçlar sağlayabilir. Has-

talık aktif bir dönemden sonra kendi kendini sınırlayan bir seyir izler. Körlük, sağırılık ve demans geç dönem sekel-leridir1.

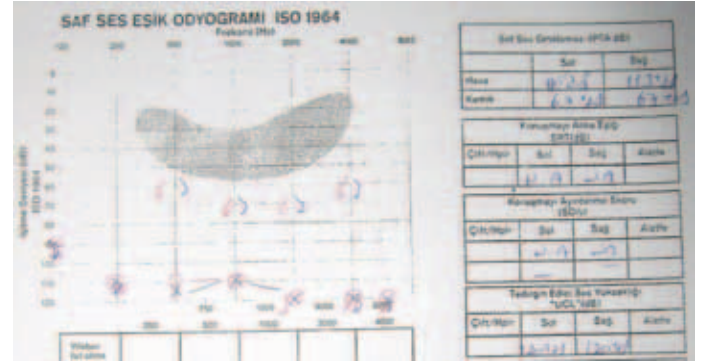
Bu olguda koklear implantasyondan fayda sağlayan nadir bir işitme kaybı sebebinin bildirilmesi amaçlanmıştır.

Olgu

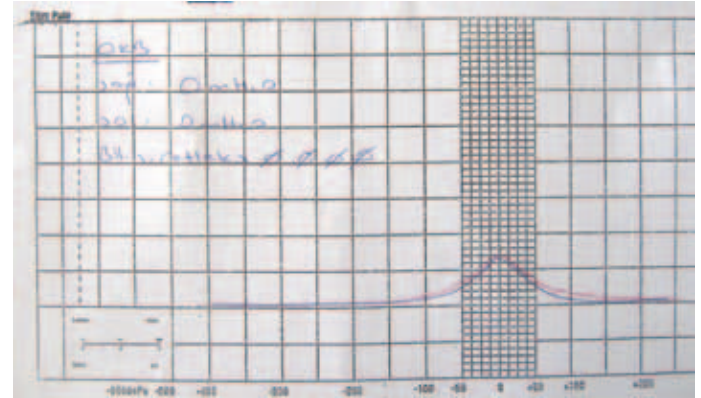
İşitme kaybı nedeniyle 2008 yılında başvuran 36 yaşında, elektronik mühendisi erkek hastanın daha önce herhangi bir işitme kaybı, kulak akıntısı, vertigo gibi otolojik yakınmaları yoktu. Özgeçmişinde kronik hepatit B taşıyıcılığı dışında hastalık mevcut değildi.

Soygeçmişinde anne ve babada 1. derece akrabalık mevcuttu. Hastanın özgeçmişinde 2003 yılında boyun ağrısı ve çift görme yakınması ile nöroloji bölümüne başvurduğu ve şikayetlerini açıklayacak patoloji saptanmadığı öğrenildi. Hastada zaman içerisinde ilerleyici vasıflı işitme kaybı yakınması oluştu. Yapılan odyolojik tetkiklerden saf ses odyogramda özellikle alçak frekanslarda belirgin olan bilateral çok ileri sensörinöral işitme kaybı saptandı (Resim-1). Hastada bilateral normal Tip A timpanogram eğrisi ile bilateral stapes refleks yokluğu izlendi (Resim-2). Temporal manyetik rezonans (MR) ve bilgisayarlı tomografi (BT) tetkiklerinde patoloji rastlanmadı. Geçirdiği motor defisitlere, ataklar halinde vücut sağ tarafında uyuşma ve kuvvet kaybı da eklendi. Hasta ataklar sırasında konuşamama ve yazamamadan şikayet ediyordu. Bu ataklara eşlik eden kasılma ya da bilinç kaybı yoktu. Yapılan elektroensefalografide (EEG) sağ frontotemporal bölgede HPV ile aktive olan epileptik potansiyel alan saptandı. Mayıs 2005'te ileri tetkik ve immünosupresif tedavi için nöroloji kliniğine hospitalize edilen hastanın kranial MR tetkikinde periventriküler beyaz madde ve korpus kallozumda 1cm'nin altında hiperintens odaklar saptandı (Resim-3). Multiple skleroz ayırıcı tanısıyla yapılan lomber ponksiyonda (LP) oligoklonal bant araştırması negatif saptandı. Mitokondrial hastalık ön tanısı ile BOS ve serum laktat düzeyi araştırılan hastada BOS'ta yüksek, serumda normal düzeyde laktat izlendi. Ekim 2005'te görmede bulanıklık, mental durum bozukluğu, dengesizlik ve başdönmesi şikayetleriyle yeniden atak geçiren hasta, susac sendromu ön tanısı ile tekrar hospitalize edildi. Muayene sırasında bilateral sağ ve sol bakışta nistagmus mevcuttu. Görme keskinliği sağ gözde 0,5 sol gözde 0,8 olarak saptandı. Fundus floresein anjiyografide (FFA) sağ gözde multiple retinal arter dal oklüzyonu saptandı (Resim-4). Yapılan kranial MR'da kortikal atrofi izlendi. Laboratuvar incelemelerinde ACTH yüksekliği ve B12 vitamin eksikliği dikkat çekiciydi. Haziran 2006'da dengesizlik nedeniyle yeniden hospitalize edilen hastanın LP ile yapılan BOS sitolojisinde makrofaj ve lenfositten zengin görünüm izlendi. Nöro-

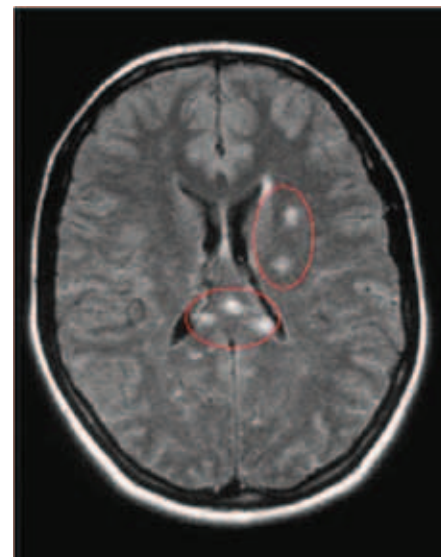
loji konseyince Susac sendromu tanısı ile pulse intravenöz (İV) steroid ve idame oral steroid tedavisi başlanan hastanın göz semptomlarının gerilediği gözlemlendi. Ancak hastada işitme kaybı, yürüme ve konuşma problemlerinin sekel olarak kaldığı izlendi.



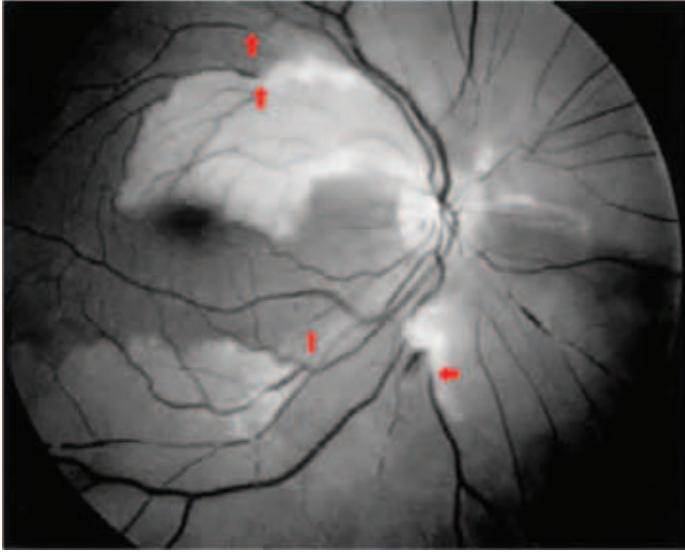
Resim-1 Saf ses odyogramda özellikle alçak frekanslarda belirgin olan bilateral çok ileri sensörinöral işitme kaybı görülmektedir.



Resim-2 Bilateral normal Tip A timpanogram eğrisi ile bilateral stapes refleks yokluğu görülmektedir.



Resim-3 T2 ağırlıklı aksiyel kesitli kranial MR'da periventriküler beyaz madde ve korpus kallozumda hiperintens odaklar görülmektedir.



Resim-4 Sağ fundusun FFA görüntüsü, multiple retinal arter dal oklüzyonuna bağlı etkilenen retinal alanlarda beyazlaşma görülmektedir.

Hastanın yapılan fizik muayenesinde bilateral otoskopik muayene normal olarak değerlendirildi. Timpan membranlar bilateral intakt ve doğaldı. Nistagmus saptanmayan hastada geçirilen ataklar sırasında oluşan motor defisite bağlı dengesiz yürüyüş ve konuşma bozukluğu gözleendi. Hastanın konuşması anlaşılır ancak kesik kesik ve patlar tarzda idi. Yapılan odyolojik tetkikte bilateral total sensorinöral işitme kaybı saptanan hastaya koklear implantasyon önerildi. Haziran 2008 tarihinde hastaya servisimizde “sol koklear implantasyon uygulaması” operasyonu yapıldı. Koklear implantasyondan 1 yıl sonra cihazla yapılan saf ses odyogramda 20-25dB arası işitme eşiklerinin alındığı izlendi (Resim-5). Nörolojik atakları sırasında pulse steroid almaya devam eden hasta koklear implantını başarılı bir şekilde kullanmaktadır.



Resim-5 Koklear implantasyondan 1 yıl sonra cihazla yapılan saf ses odyogramda 20-25dB arası işitme eşiklerinin alındığı görülmektedir.

Tartışma

Susac sendromu (retino-kokleo-serebral vaskülopati), ilk kez 1975 yılında nörolog John Susac tarafından ensefalo-

pati, retinal arter dal tıkanması ve işitme kaybından oluşan bir klinik triad olarak tanımlanmıştır¹. Hastalık sadece prekapiller arterioller tutan bir mikroanjiopatidir ve hastalığın etyolojisinde immünolojik mekanizmalar suçlanır². Retina, koklea ve beyinde enfaktlar nedeniyle bilateral görme bozukluğu, işitme kaybı ve ensefalopati ile karakterizedir. Görme, işitme ve nörolojik sisteme ait bulguların tamamının olduğu hastalarda tanı konur. Ancak hastaların çoğunda bu üçlü sistem bulguları başvuru anında mevcut değildir ve tanıda güçlüklerle karşılaşılır. Üçte bir oranında kadın üstünlüğü olan hastalığın literatürde bildirilen yaş aralığı 16 ila 58 yıl arasındadır³.

Baş ağrıları sıklıkla şiddetli, bazen migreni anımsatan karakterde olup ensefalopatinin ana başlangıç bulgusudur. Kognitif değişiklikler, konfuzyon, hafıza ve kişilik bozuklukları, ensefalopatinin diğer başlangıç bulguları arasındadır^{4,5}. Eşlik eden multifokal nörolojik bulgular genellikle bu sendromu gerçek psikiyatrik hastalıktan ayırır⁵.

Susac sendromunda korpus kallozum tutulumu kraniyal MR'da her zaman görülür. Kallozal lezyonlar tipik olarak santral yerleşimlidir. Multiple skleroz ve akut dissemine ensefalopati ile karışabilir ancak buradaki kallozal lezyonlar Susac sendromunun aksine korpus kallozum septal arayüzünün altına yerleşmiştir³. Bu yüzden multiple skleroz için patognomonik olmayan santral kallozum lezyonlarında, özellikle Susac sendromu hatırlanmalıdır. Susac sendromu tanılı 27 hasta üzerinde yapılan bir görüntüleme çalışmasında hem supratentoryal hem infratentoryal beyaz maddede sıklıkla patoloji olduğu saptandı⁶. Lezyonların %70'i tipik olarak küçük, multifokal ve akut evrede sıklıkla şiddetlenme göstermekteydi. Leptomenengeal şiddetlenme %33 olguda, derin gri madde (bazal ganglia ve talamus) tutulumu %70 olguda mevcuttu. (K) Sunduğumuz olgunun kraniyal MR'sinde ise periventriküler beyaz madde ve korpus kallozumda hiperintens odaklar bulunmakta ve literatürde bildirilen olgularla benzer özellik göstermekteydi.

Susac sendromunda kraniyal sinir tutulumu izlenmez. İşitme kaybı koklear tutulumla bağlıdır³. Vertigo bazen eşlik eder ve semisirküler kanal tutulumunun göstergesidir. İşitme kaybı sıklıkla bilateraldir ve ani ya da subakut olarak gelişir. Tinnitus eşlik edebilir. Daha az agresif vakalarda fluktuasyon gösteren hafif-orta derecede sensorinöral işitme kaybı görülmektedir. Ancak bilateral ileri ve çok ileri derecede sensorinöral işitme kaybının tedavisinde koklear implant başarı sağlayabilecek tek tedavi seçeneği olarak bildirilmiştir⁴. Sunduğumuz olgu da koklear implanttan yarar sağlanmasına iyi bir örnektir. Koklea apikal dönüşünde mikroenfarkta bağlı odyogramda özellikle düşük frekanslarda belirginleşen bilateral sensorinöral işitme

kayı izlenir. Semisirküler kanallarda mikroenfarkta bağlı belirgin jerk nistagmus görülebilir⁷. Koklea ve semisirküler kanalda oluşan mikroenfarktları göstermede gadolinumlu T1 ağırlıklı kesitler yetersizdir⁴. Olgumuzda da temporal görüntüleme yöntemlerinde patoloji saptanmadı.

Retinal arter dal oklüzyonunun genellikle zor saptanması, bu hastalığın tanısının zor konmasına neden olabilir. Tanıda anahtar bulgu fundus floresein anjiyografide retinal arter dallarında oklüzyonun bulunmasıdır. Gaz plakların eşlik ettiği retinal dal oklüzyonu ve buna bağlı fundoskopide tipik boyanma görülmesi Susac sendromu tanısı için patognomoniktir⁸. Bu sebeple özellikle beyaz maddeyi içeren açıklanamış ensefalopatilerde dilate pupilin fundoskopik muayenesi mutlaka yapılmalıdır. Başlangıçta retinal arter dal oklüzyonuna rastlanmasa bile, fundoskopik muayene sık aralarla tekrar edilmelidir çünkü oklüzyon hastalığın ilerleyen evrelerinde gelişebilmektedir⁸.

Susac sendromunun zor tanınmasında diğer bir sebep ise radyologların hastalığa aşina olmamalarıdır. MR görüntüleri sıklıkla multiple skleroz ya da akut dissemine ensefalomyelit ile uyumlu olarak raporlanmaktadır. Diğer yanlış tanımlar arasında meningeal karsinomatosis, aseptik menenjit, Lyme hastalığı, kardiyomiyokardiyal bozukluk, migren, kronik ensefalit ve hatta Creutzfeldt-Jakob hastalığıdır⁹.

Laboratuvar çalışmaları yumuşak doku hastalığı, koagulan durum ya da enfeksiyöz süreçle uyumlu değildir. EEG bulguları ensefalopati sırasında diffüz olarak yavaşlama gösterir. LP'de artmış protein ve lenfositlere rastlanır. Nadiren oligoklonal bant pozitif saptanabilir bu da multiple skleroz yanlış tanısına neden olabilir¹⁰. Olgumuzda yapılan oligoklonal bant araştırması negatif ve BOS sitolojisinde makrofaj ve lenfosit zengin görünüm izlenmişti.

Susac sendromunda kendi kendini sınırlayan, fluktuasyon gösteren ve monofazik bir klinik gidişat vardır. İki ila 4 yıl içinde sonlanır ancak 6 aydan daha kısa, 5 yıldan da daha uzun süren olgular bildirilmiştir⁷. Bazı hastalar hemen hiç ya da hafif rezidüel hastalıkla iyileşse de geç tanı ve tedavi alan olgularda kognitif defektler, yürüme bozuklukları ve işitme kaybı gibi ciddi sekeller kalabilmektedir. Genellikle görme ciddi olarak etkilenmez⁷. Olgumuzda da immüno-supresif tedavi sonrası belirgin göz semptomuna rastlanmadı ancak geçirilen ensefalopatiye bağlı olarak konuşma ve yürüme bozukluğu sekeli mevcuttu.

Günümüze dek, dünyada 100'den daha az hasta tanımlanmıştır¹⁰. Patogenez tam olarak bilinmemektedir. Hastalar spontan iyileşmeye meyilli olduklarından tedavi sonuçlarını değerlendirmek güçtür. İntravenöz metilprednizolonu takiben oral steroid tedavisine cevap vardır¹¹. Siklofosfamid ve immünglobulin (İVİG), steroid tedavisine ek ola-

rak uygulanabilen güncel tedavi seçenekleridir. Bazı hastalar sadece steroid, siklofosfamid veya İVİG monoterapisine yanıtlı olabilirler. Antikoagulanların tedavide hiçbir etkisi yoktur¹¹.

Sonuç

Susac sendromunun erken tanısı önemlidir çünkü yüksek doz steroid tedavisine yanıt alınır ve hastalığın ciddi sekelleri önlenir. Bilateral çok ileri derecede sensorinöral işitme kaybı sekeli gelişen olgularda koklear implantasyon başarıyla uygulanmaktadır.

Kaynaklar

1. Susac JO, Hardimann JM, Selhorst IB. Microangiopathy of the brain and retina. *Neurology* 1979;29:313-6.
2. Saw VP, Canty PA, Green CM, Briggs RJ, Cremar PO, Harrisburg B et al. Susac syndrome- microangiopathy of retina, cochlea and brain. *Clin Expt Ophthalmol* 2000;28:373-81.
3. Susac JO. Susac's syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25:351-2.
4. Francis HW, Makary C, Halpin C, Crane BT, Merchant SN. Temporal bone findings in a case of Susac's syndrome. *Otol Neurotol*. 2011;32(8):1198-204.
5. Petty GW, Matteson EL, Younge BR, McDonald TJ, Wood CP. Recurrence of Susac syndrome (retinocochleocerebral vasculopathy) after remission of 18 years. *Mayo Clin Proc*. 2001;76:958-60.
6. Susac JO, Murtagh FR, Egan RA, et al. MRI findings in Susac's syndrome. *Neurology* 2003;61:1783-87.
7. Kleffner I, Duning T, Lohmann H, Deppe M, Basel T, Promesberger J, Dörr J, Schwindt W, Ringelstein EB. A brief review of Susac syndrome. *J Neurol Sci*. 2012 May 26. [Epub ahead of print]
8. Bitra RK, Eggenberger E. Review of Susac syndrome. *Curr Opin Ophthalmol*. 2011;22(6):472-6.
9. Wuerfel J, Sinnecker T, Ringelstein EB, Jarius S, Schwindt W, Nienendorf T, Paul F, Kleffner I, Dörr J. Lesion morphology at 7 Tesla MRI differentiates Susac syndrome from multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012 Jun 18. [Epub ahead of print]
10. Ringelstein, E Bernd; Knecht, Stefan. Cerebral small vessel diseases: manifestations in young women. *Current Opinion in Neurology*. 2006;19:55-62.
11. Mateen FJ, Zubkov AY, Muralidharan R, Fugate JE, Rodriguez FJ, Winters JL, Petty GW. Susac syndrome: clinical characteristics and treatment in 29 new cases. *Eur J Neurol*. 2012;19(6):800-11. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03627.x.

Sorumlu Yazar: Gökçe ŞİMŞEK

S.B. Yeşilyurt Devlet Hastanesi, Malatya-TÜRKİYE

Gsm: 0 506 241 75 02

E-mail: drgokceozelsimsek@yahoo.com

Ağır Evre KOAH'lı Hastada İyi Anestezi Yönetimine Rağmen Derin Ven Trombozu Proflaksisi Yapılmaması Sonucu Gelişen Pulmoner Emboli

Pulmonary Embolism Due To No Prophylaxis Of Deep Vein Trombosis Despite Good Anesthesia Management

Salih YILDIRIM¹, Mehmet BAYRAM², Birsen KÖSE¹, Yılmaz APAYDIN¹, Fikret ÖZKAN¹, Cevdet DÜĞER³

¹ Sivas Numune Hastanesi, Anesteziyoloji Kliniği, Sivas-TÜRKİYE

² Sivas Numune Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Sivas-TÜRKİYE

³ Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon A.D. Sivas-TÜRKİYE

Geliş Tarihi:12.03.2012

Kabul Tarihi:27.02.2013

Özet

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ilerleyici bir hastalık olup hastalığın ileri evrelerinde hiperkarbik, hipoksik solunum yetmezliği gelişir. Bu evrede hastaların fonksiyonel kısıtlılığı nedeniyle en ufak eforu, invaziv işlemleri tolere edemezler. Ağır evre KOAH'lı hastada spinal anestezi ile başarılı bir intraoperatif ve erken postoperatif evrenin ardından derin ven trombozu (DVT) proflaksisi yapılmaması nedeni ile postoperatif 14. günde gelişen pulmoner emboli komplikasyonunu sunduk. Bu olgu ile KOAH 'LI hastalarda DVT riski ve proflaksisinin de anestezi yönetimi kadar önemli olduğuna dikkat çekmek istedik.

Anahtar Kelimeler:Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, anestezi yönetimi, derin ven trombozu, pulmoner emboli.

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a progressive disease hypercarbic hypoxic respiratory failure develops in the later stages of the disease. At this stage, due to the functional limitation of the slightest effort, they can not tolerate the invasive procedures. Here, we presented a complication of pulmonary embolism at postoperative 14th day due to no prophylaxis of deep vein thrombosis (DVT) after a successfull intraoperative and early postoperative stage of a heavy-stage COPD patient with spinal anesthesia. We wanted to indicate that DVT risk and prophylaxis is as important as anesthesia management.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease, anesthesia management, deep vein thrombosis, pulmonary embolism

Giriş

KOAH, kronik bronşit ve amfizeme bağlı olarak ilerleyici ve geri dönüşümsüz hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalıktır. Hava akımının kısıtlanması kısmen geri dönüşümlüysede, solunum yollarının çeşitli etkenlere karşı aşırı duyarlılığı ile birliktelik gösterir. KOAH hastalığında kronik bronşit ve amfizem genellikle bir aradadır. Kro-

nik bronşit, birbirini izleyen iki yıl içerisinde bir başka nedene bağlanamayan ve en az 3 ay süren kronik öksürük ve balgam çıkarma olarak ifade edilebilir. Amfizem ise, alveol denilen hava keseciklerinin duvar yıkımı ile karakterize bir hastalıktır. Duvar yıkımı hava boşluklarının anormal ve kalıcı şekilde genişlemesine ve akciğerin esnekliğinin kaybolmasına yol açar (1).

KOAH'lı hastalar hayatlarının herhangi bir döneminde cerrahi girişim nedeni ile anestezi almaları gerekebilir. Bu sebeple KOAH hastaların peroperatif klinik değerlendirmelerinin etraflıca yapılması, peroperatif ve postoperatif dönemde gelişecek komplikasyonların önlenmesi için oldukça önemlidir. Yapılan çalışmalar postoperatif komplikasyon gelişme olasılığının solunumsal problemi olmayan hastalara göre; anormal pulmoner fonksiyonları olanlarda 23 kat, torakal ve üst abdominal operasyon geçirenlerde 4 kat, sigara içenlerde 4 kat, 60 yaş ve üzeri olanlarda 3 kat, şişmanlarda 2 kat fazla görüldüğünü ortaya koymuştur (1).

KOAH'lı hastalar pulmoner tromboemboli (PTE) oluşumu için birçok risk faktörüne sahiptirler. Bu hastalar; ileri yaşları nedeniyle immobilize, sigara içen, aşırı steroid kullanan, hipoksik ve kardiyak yetersizlik semptomlarına sahiptir (2-4). Akut solunum yetmezliği venöz tromboemboli (VTE) riskini artıran önemli medikal hastalıklardan biridir. KOAH akut atakta mobilitenin azalması DVT için risk faktörüdür. Prescott ve arkadaşları ultrasonografi ve I-125 fibrinojen inceleme yöntemi ile 45 olgunun % 8.9'unda DVT saptarken, Schonfer ve arkadaşları 196 olguda ultrasonografik yöntem ile %10.7 oranında DVT pozitifliği bildirmişlerdir (5,6).

KOAH atakları, akut solunum yetmezliğine yol açarak immobilizasyona neden olan hastalıkların en sık nedenlerindedir. KOAH'da atak nedenleri arasında sayılan PTE semptomlarının, atak semptomları ile benzer olması nedeniyle PTE'lerin gözden kaçtığı, tedavi edilmediği, bu nedenle KOAH atak ile başvuran hastalarda PTE insidansının sanılandan daha fazla olduğu saptanmıştır (7) Akut atak nedeni olarak akciğer embolisinin sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Klinik çalışmalarda KOAH akut atakta emboli kliniği olan hastalarda %19, klinik olarak şüphelenilmeyen ve PaCO₂'si 50 mmHg ve üstünde olan hastalarda %1.4 oranında akciğer embolisi saptandığı bildirilmiştir (8,9). ERS raporunda postmortem çalışmalarda KOAH'lı hastalarda akciğer embolisi sıklığının sanıldığından daha fazla (%28-51) olduğu bildirilmektedir (8). Dolayısıyla bu hastalarda DVT ve PTE'yi saptamak için gerekli tetkiklerin yapılması ve tedavisinin verilmesi şarttır. KOAH'lı hastalarda yapılan otopsi çalışmalarında pulmoner damarlarda mikrotrombüslerin bulunduğu ve PTE insidansının %50'lere ulaştığı bildirilmektedir (10). Yapılan çalışmalar, kronik hava yolu obstrüksiyonlu ve hipoksili hastalarda trombosit volümü ve agregasyonunun da arttığı bulunmuştur (11,12). Biz burada başarılı bir anestezi yaklaşım ve sıkı postoperatif takiple şifa ile taburcu edilen ileri derece KOAH'lı olan 83 yaşındaki bir hastayı sunmaktayız.

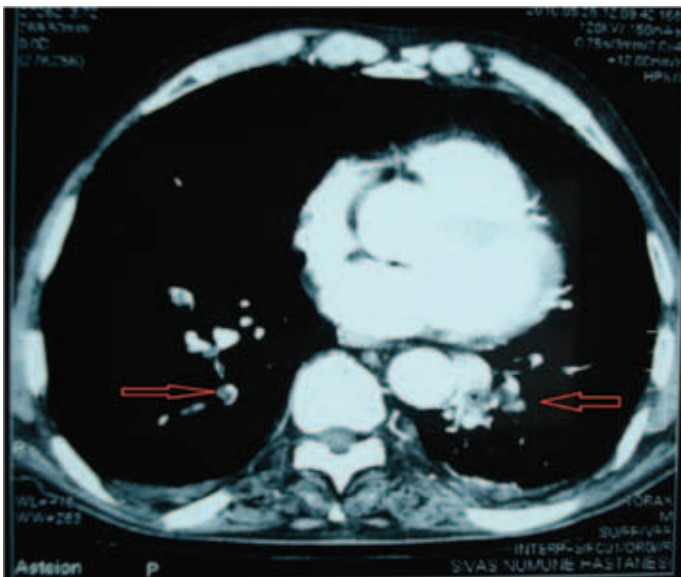
Olgu

İleri derecede KOAH'lı olan 83 yaşındaki hasta masif hematüri nedeniyle üroloji kliniğine başvurdu. Hastanın yapılan muayenesinde kanamanın benign prostat hipertrofisine bağlı olduğu anlaşıldı. Hastaya acil prostatın transüretal rezeksiyonu operasyonu (TUR-P) planlandı. Hastanın yapılan preoperatif değerlendirmesinde; 7 yıldır son dalı yaşadığı, 104 paket-yıl sigara öyküsü ile birlikte, ileri derece KOAH'ı nedeniyle 6 yıldır uzun süreli oksijen tedavisi ve iki dereceli pozitif havayolu basıncı (BIPAP-Bi-level Positive Airway Pressure) ile noninvasif mekanik ventilasyon (NIMV) tedavisi aldığı öğrenildi. Hastanın preoperatif arteriyel kan gazı (AKG) incelemesinde; pH=7,33, PO₂=56 mmHg, PCO₂=70 mmHg, SO₂=%86, HCO₃=36 mmol/L, BE=9 mmol/L olduğu görüldü. Hastanın mevcut medikal problemleri ve hipoksemisi de göz önüne alınarak rejyonel anestezi planlandı. Premedikasyon verilmeden operasyon odasına alınan hastaya rutin monitorizasyonu takiben periferik damar yolu açılarak 500 ml %0.9'luk NaCl ile sıvı ön yüklemesi yapıldı. Rejyonel anestezi; oturur pozisyonda L4-L5 aralığından, 22 G quincke spinal iğne kullanılarak, 15 mg %0,5'lik hiperbarik bupivakain (Marcain %0,5, AstraZeneca PLC, İngiltere) ile gerçekleştirildi. Ameliyat masasının baş kısmı, hastanın motor blok seviyesi yükselmemesi için cerrahinin izin verdiği seviyeye kadar kaldırıldı. Hastaya operasyon boyunca sürekli olarak 1.5 lt/dk'dan O₂ desteği sağlandı. Operasyon süresince hemodinamisi bozulmayan hastanın sensoriyel blok seviyesi T6 ve motor blok seviyesinde sensorial bloğa göre onun 2 seviye aşağısı olan T8 olarak saptandı. Motor blok derecesi bromage skoruyla değerlendirildi. Hastanın her iki alt ekstremitelerini kullanmadığı bromage skorunun üç olduğu tespit edilerek cerrahisine izin verildi. Hastanın 43 dakika süren cerrahi işlemi süresince sedatif ve ek analjezik gereksinimi olmadı. İntraoperatif ve postoperatif solunum sıkıntısı gözlenmedi ve operasyon sorunsuz bir şekilde tamamlandı. Postoperatif 14. gün ani solunum sıkıntısı gelişen hastada AKG değerlerinin; pH=7,50, PO₂=42 mmHg, PCO₂=49 mmHg, SpO₂=%88, HCO₃=41 mmol/L, BE=18 mmol/L olduğu görüldü ve D-Dimer seviyesinin 5000 ng/ml'nin üzerinde olduğu saptandı. Çekilen akciğer radyografisinde hiperinflasyon bulguları ve hava hapsi tespit edildi (Resim 1). Çekilen toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) distal pulmoner arterlerde trombüs ile uyumlu lezyon görüldü (Resim 2). Pulmoner emboli tanısı ile hastaya intravenöz (iv) 5000 IU bolus heparin ile tedaviye başlandı. Bolus dozu takip eden ilk 24 saat içinde ise 30000 IU devamlı heparin infüzyonu uygulandı. Solunum sıkıntısı artan hasta yoğun bakıma alınarak entübasyonuna karar verildi. Hasta entübe edilerek

senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon (SIMV) modunda mekanik ventilasyona başlandı. FiO₂: %40, Solunum sayısı: 14, Tidal volüm: 450 ml ve PEEP: 5 mmHg olacak şekilde mekanik ventilatör ayarları yapıldı. Hasta 2 gün entübe takip edildi. Hemodinamisi ve AKG parametrelerinde iyileşme görülmesi üzerine hasta 3. gün ekstübe edilerek NIMV ile takibine devam edildi. Hasta solunum sıkıntısının ve hemodinamisinin istenilen düzeylere getirilebilmesi amacıyla 7 gün yoğun bakım ünitesinde takip edildi. Servisine devir edilen hasta postoperatif yirmisekizinci gününde şifa ile taburcu edildi.



Resim 1. Hastanın PA akciğer grafisinde KOAH'a bağlı hiperinflasyon bulguları mevcut.



Resim 2. Hastanın Kontrastlı toraks BT'sinde her iki hemitoraksta pulmoner arterin inen alt dallarında trombüs görülüyor.

Tartışma

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün istatistiklerine göre dünyada 600 milyon KOAH hastası vardır. Ülkemizde ise bu sayının 3-5 milyon kadar olduğu tahmin edilmektedir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada 40 yaş üzeri insanlarda KOAH'ın görülme sıklığının % 13,6 olduğu, erkeklerde bu oranın % 20,1 ve kadınlarda % 8,2 olduğu bildirilmiştir.

KOAH'lı hastaların birçoğu yaşamlarının bir döneminde cerrahi girişim nedeni ile anestezi almaları gerekebilir. KOAH'lı hastaların anestezi yönetiminde temel hedef; mukosilyer transportu deprese edici anesteziklerden kaçınılması, postoperatif yeterli ağrı tedavisi ile mümkün olduğunca erken mobilizasyonun sağlanmasıdır (13). Genel anestezi; özellikle KOAH hastalarında solunum fizyolojisini bozarak ve postoperatif erken mobilizasyonu geciktirerek ciddi solunumsal komplikasyonlara neden olabileceği için rejyonel anestezi yöntemlerinin tercih edilmesi daha uygun olmaktadır. Solunum fonksiyon testlerinde FEV₁/FVC değerlerinin 70 altında olması anestezi yönünden riski artırmaktadır. Şiddetli KOAH'ı olan hastalarda postoperatif görülen komplikasyonlar; ölüm, pnömoni, tedaviye dirençli bronkospazm, uzamış entübasyon ve uzun süre yoğun bakım ünitesinde tedavi ihtiyacıdır. Acil operasyon ihtiyacı, özellikle üst abdominal cerrahi, 2 saatten daha uzun süren anestezi ve genel anestezi intraoperatif risk faktörleri arasında gösterilmiştir. Yüksek Amerikan Anesteziyoloji Derneği (ASA) risk skoru; yüksek postoperatif pnömoni insidansı, uzamış postoperatif entübasyon ve yüksek mortaliteye eşlik eder (14).

Solunumsal hastalığı olan hastalarda, postoperatif pulmoner komplikasyonların riskini artıran birçok neden vardır (15). Genel anestezi ile; solunuma yardımcı kasların (diyafragram, interkostaller ve abdominal kaslar) koordinasyonu bozularak, göğüs duvarı hareketlerine uyumsuz hale gelirler (16, 17). Bu durum postoperatif fonksiyonel rezidüel kapasitenin azalmasına ve atelektazi oluşumuna neden olur (18).

Epidural-spinal anestezi yöntemleri; genel anesteziye göre mukosilyer transportun daha az depresyonuna ve postoperatif yeterli ağrı tedavisi ile mümkün olduğunca erken mobilizasyona olanak sağlar. Bu sebeplerden dolayı; özellikle solunum problemi olan hasta grubunda hızlı ve sorunsuz bir postoperatif iyileşme sağlar. Solunumu kolaylaştıran kasların paralizisi olmaması nedeniyle yüz maskesi ile yeterli oksijenizasyon solunumsal parametrelerinin kompanse sınırlarda kalmasında yeterli olabilir. Hastamızda da operasyon süresince yüz maskesi ile oksijen uygulanmış ve solunumsal parametreleri kompanse sınırlarda kalmıştır. Hastamızın operasyon süresince SpO₂ değer-

lerinde düşme olmaması ve solunum sıkıntısı tarif etmemesi bize yardımcı solunum kaslarının paralize olmadığını düşündürmüştür. KOAH'lı hastalar yılda ortalama 2-4 kez akut atak geçirmektedirler (8). Her akut atak bu hastalarda önemli mortalite ve morbidite nedeni olarak kabul edilmektedir. Akut atak nedeni olarak akciğer embolisinin sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Klinik çalışmalarda KOAH akut atakla birlikte emboli kliniği olan hastalarda %19, emboli kliniği olmayan hastalarda %1.4 oranında akciğer embolisi saptandığı bildirilmiştir (9). Hastamızın postoperatif 14. gün gelişen solunum sıkıntısının pulmoner emboli atağına bağlı olduğu tespit edildi.

DVT'nin önemini vurgulayan Huisman ve arkadaşlarının (19) yaptığı çalışmada alt ekstremitelerinde DVT saptanan ve emboli kliniği olmayan olguların yaklaşık %43.5'inde akciğer perfüzyon sintigrafisi ile akciğer embolisi saptandığı bildirilmektedir. Bu araştırmacılar, klinik olarak şüphelenilme bile KOAH akut atağında etiolojinin saptanmasında embolinin araştırılmasının gerekliliğini savunmaktadır Ancak Prescott ve arkadaşları (5), KOAH hastalarında akciğer embolisinin klinik olarak zor tanınacağı ve akciğer perfüzyon sintigrafinin yanıltıcı sonuçlar verebileceğini belirtmişler, akciğer embolisini araştırmak yerine alt ekstremitede DVT araştırılmasını yapılması gerektiğini savunmuşlardır.

PTE'lerin önemli bir kısmı alt ekstremitte derin venöz sisteminden kaynaklanır ve bu DVT'ler çoğunlukla asemptomatiklerdir. Bu nedenle yüksek risk grubundaki hastalarda rutin DVT profilaksi önerilmektedir (20). DVT profilaksisi uygulanmayan ve risk taşıyan cerrahi olgularında DVT görülme insidansı %40-80'iken, ölüme neden olabilen PTE insidansı ise %1-4'e ulaşabilir (21). Profilaksinin kanıtlanmış faydalarına, yatan hastalarda malignite, travma, cerrahi gibi çok sayıda predispoze durum olmasına rağmen bazı hastalar rutin profilaksi almamaktadırlar. Bizim hastamızda daha önce yapılan profilaktik antikoagülan tedavilerde hematüri ve hemoptizi gelişmesi nedeniyle postoperatif döneminde DVT profilaksisi uygulanılmaktaydı. Erele ve arkadaşlarının (22) yaptığı 56 KOAH atak olgusunu kapsayan çalışmalarında hastalara alt ekstremitte venöz renkli Doppler-USG uygulamışlar. DVT alt ekstremitte renkli venöz Doppler-USG ile değerlendirilmiş, KOAH atak tanısı ile yatırılan hastalara ilk 24 saat içerisinde Doppler-USG yapılmış ve hastaların %10'unda DVT saptamışlar.

İleri evre, tip 2 solunum yetmezliği olan KOAH hastalarında dikkatli bir yaklaşımla acil ürolojik operasyonlarda spinal anestezi uygulanabilir. Ancak hastaların gerek preoperatif ve peroperatif, gerekse postoperatif yakın takip

edilmesi gerekmektedir. İyi takip ve tedavi edilmeyen hastaların postoperatif hastanede kalış süreleri artmakta buda beraberinde diğer komplikasyonların gelişmesine neden olmaktadır. KOAH gibi kronik hastalığı nedeniyle eforu zaten kısıtlı olan hastaların DVT profilaksileri yeterince yapılmalıdır. Biz bu olguda ileri evre solunum yetmezliği olan KOAH hastasında başarı ile uyguladığımız spinal anestezi deneyimimizle birlikte, dikkate alınmayan DVT profilaksisinin hasta için meydana getirebileceği kötü sonuçları ve DVT profilaksisinin önemini sunmaya amaçladık.

Kaynaklar

1. Özcan B. 2.Cukurova Anestezi Günleri Adana 1998. Kongre Özet kitabı sayfa 35.
2. Perrier A, Perneger T, Cornuz J, et al. The COPD-PE study: Prevalence and prediction of pulmonary embolism in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Mal Respir* 2004; 21(4 Pt 1): 791-796.
3. Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107: 9-16.
4. Ereler M, Çuhadaroğlu Ç, Ece T, Arseven O. The frequency of deep venous thrombosis and pulmonary embolus in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2002; 96: 515-518.
5. Prescott SM, Richards KL, Tikoff G et al. Venous thromboembolism in decompensated chronic obstructive pulmonary disease. A prospective study. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 32-36.
6. Schonhofer B, Kohler D. Prevalence of deep-vein thrombosis of leg in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 1998; 65: 173-177.
7. Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, Scherpereel A, Zanetti C, Tonnel AB, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med* 2006; 144 (6): 390-396.
8. ATS Committee, Standards for the diagnosis of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *ATS Consensus Report. Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152 (5): 77-120.
9. N. M. Siafakas, P. Vermeire, N. B. Pride et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), *ERS Consensus report. Eur Respir J.* 1995; 8: 1398-1420.
10. Curtis JR, Hudson LP. Emergent assessment and management of acute respiratory failure in COPD. *Clin Chest Med* 1994; 15: 481-500.
11. Alessandri C, Basili S, Viola P, et al. Hypercoagulability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1994; 72: 3434-3436.
12. Wedzicha JA, Cotter FE, Empey PW. Platelet size in patients with and without hypoxemia. *Thorax* 1988; 43: 61-64.

13. Pursnani KG, Bazza Y, Calleja M, Mughal MM. Laparoscopic cholecystectomy under epidural anesthesia in patients with chronic respiratory disease. *Surg Endosc* 1998; 12: 1082-1084.
14. Maddali MM. Chronic obstructive lung disease: Perioperative management. *Middle East J Anesthesiol* 2008; 19: 1219-1229.
15. Warner DO. Preventing postoperative pulmonary complications: the role of the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2000; 92: 1467-1472.
16. Warner DO, Warner MA. Human chest wall function while awake and during halothane anesthesia. *Anesthesiology* 1995; 82: 20-23.
17. Rehder K, Hatch DJ, Sessler AD, et al. Effects of general anesthesia, muscle paralysis, and mechanical ventilation on pulmonary nitrogen clearance. *Anesthesiology* 1971; 35: 591-601.
18. Tokics L, Hedenstierna G, Strandberg A, et al. Lung collapse and gas exchange during general anesthesia: effects of spontaneous breathing, muscle paralysis, and positive end-expiratory pressure. *Anesthesiology* 1987; 66: 157-67.
19. Huisman MV, Buller HR, ten Catwe JW et al. Unexpected high prevalence of silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *Chest* 1989; 95: 498-502.
20. Anthony JC. Clinical and diagnostic evaluation of deep venous thrombosis. In: Robert B, ed. *Rutherford Vascular surgery*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 2000; 1937-1941.
21. Russel DH, Graham FP. Prophylaxis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Current recommendations. *Med Clin North Am* 1998; 82: 477-493.
22. Erelel M, Cuhadaroglu C, Ece T, Arseven O. The frequency of deep venous thrombosis and pulmonary embolus in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2002; 96 (7): 515-518.

Sorumlu Yazar: Dr. Cevdet DÜĞER

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Anestezi ve Reanimasyon A.D. Sivas-TÜRKİYE

Tel: 0 (346) 258 01 25

E-mail: cevdetduger@gmail.com

Lomber Radikülopatiye Neden Olan Sinovyal Kist: Olgu Sunumu

Lumbar Radiculopathy Due To Synovial Cyst: Case Report

Y. Cem ERBAŞ¹, Selçuk GÖÇMEN², Erdal YILMAZ³, Ersin ERDOĞAN⁴

¹ Özel Bilgi Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Servisi, Ankara-TÜRKİYE

² Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Servisi, İstanbul-TÜRKİYE

³ Dışkapı SSK Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Servisi, Ankara-TÜRKİYE

⁴ Ufuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 12.07.2012

Kabul Tarihi: 27.02.2013

Özet

Faset eklemin sinovyal kisti özellikle ileri yaşlarda izlenen nadir bir dejeneratif lezyondur. Sıklıkla, lomber bölgede özellikle L4-L5 seviyesinde ve bayan hastalarda görülür. 67 yaşında bayan hasta sol radikülopati şikâyeti nedeni ile başvurdu. Nörolojik muayenesi radikülopati ile uyumlu idi. Lomber manyetik rezonans görüntülemesinde L4-L5 düzeyinde solda faset eklem sinoviasından köken alan, dura ve L5 sinir köküne bası yapan kistik kitle tespit edildi. Kistik kitle, sol L4 hemiparsiyel laminektomi ve flavektomi ile total olarak eksize edilmiştir. Hastanın erken postoperatif dönemde şikâyetleri düzelmiştir. Radikülopati şikâyeti olan özellikle yaşlı bayan hastalarda, ayırıcı tanıda sinovyal kist düşünülmeli ve semptomatik olgularda esas tedavi olarak cerrahi eksizyon yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Sinovyal kist, Bel ağrısı, Radikülopati, Lomber omurga.

Abstract

Synovial cyst is a rare degenerative lesion and especially occurs in old age. Generally, it is more prevalent in the lumbar spine and especially at L4-L5 levels in female patients. A 67-year-old female patient admitted our hospital with left radiculopathy. Her neurological exam was consistent with radiculopathy. Lumbar magnetic resonance imaging revealed cystic lesion which was originating from the left facet joints synovia at L4-L5 level and the dura and the L5 nerve root was compressed by cystic lesion. Cystic mass was totally excised with left L4 partial hemilaminectomy and flavectomy. The patient's symptoms were improved in early postoperative periods. Synovial cyst should be considered in the differential diagnosis, especially in elderly female patients with radiculopathy, and surgical excision of symptomatic patients should be treated primarily.

Keywords: Synovial cyst, Back pain, Radiculopathy, Lumbar spine

Faset eklemin sinovyal kisti özellikle ileri yaşlarda izlenen nadir bir dejeneratif lezyondur (5). Spinal kolondaki spondilolitik, dejeneratif patolojilere eşlik edebilir. İntervertebral eklemlerdeki değişimlere bağlı oluşan kistler jukstafaset kistler olarak da isimlendirilirler (6). Bu isimlendirme ilk olarak Kao ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (3).

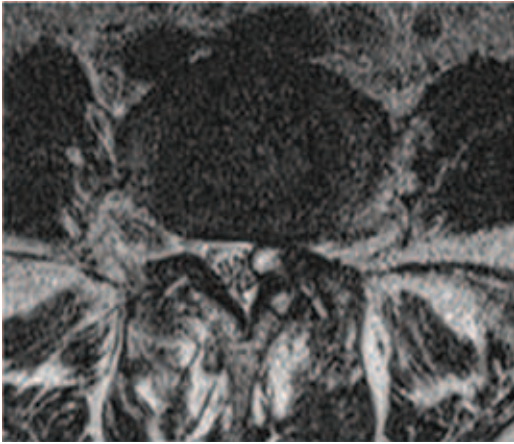
Bunlar hem küçük vertebra eklemlerinin sinovialarından (sinovyal kist), hem de periartiküler bağ dokudan (ganglion kistleri) gelişirler (9). Ganglion kistleri ile sinovyal kistlerin ayrımı histolojik olarak sinovyal sınırlayıcı membranın olup olmamasına göre patolojik inceleme ile yapılır (2,8,9). Tüm serilerde en çok yerleştiği yerler L4/L5 segmentleridir (2,5).

Bu yazıda, semptomatik sinovyal kisti olan ve cerrahi olarak tedavi edilmiş bir olgu sunduk.

Olgu Sunumu

Uzun süredir bel ve sol bacak ağrısı olan 67 yaşında bayan hastanın son birkaç aydır ağrısı ve uyuşması giderek artmış. Konservatif tedaviden fayda görmemiş. Yapılan nörolojik muayenesinde; sol bacakta Laseque testi 45 derecede pozitif ve sol L4-L5 hipoestezisi saptanmıştır. Lomber manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) L4-L5 düzeyinde solda faset eklem sinoviasından köken alan dura ve L5 sinir köküne bası yapan kistik kitle izlenmiştir (Resim 1). Olguya cerrahi tedavi planlanıp sol L4 hemiparsiyel la-

minektomi ve flavektomi yapılmıştır. Burada faset eklemden köken alan, nöral köke bası yapmış ve durayı orta hat-ta doğru itmiş sert kapsüllü kitle görülmüş ve total olarak eksize edilmiştir. Patolojik doku sinovial kist olarak rapor edilmiştir. Herhangi bir komplikasyon gelişmeyen hastanın erken postoperatif dönemde şikayetleri düzelmiştir. Hastanın 1 yıllık takiplerinde herhangi bir ağrı ve semptom gözlenmemiştir.



Resim 1: Aksiyel T2-ağırlıklı MRG'de L4-5 seviyesinde sol faset eklemden kaynaklanan sinovial kist izlenmektedir.

Tartışma

Sinovial kistler nadiren boyun ağrısı, bel ağrısı ve radikülopatiye neden olurlar. Bu durum sıklıkla lomber bölgede (%90 üzerinde), nadiren servikal (%5'in altında) ve torasik (%5'in altında) bölgede görülür (2). Dorsal yerleşimli kistler genellikle asemptomatik iken, ventral yerleşimli kistler kök basısına ve buna bağlı kliniğe neden olabilirler (5). Eğer kist nöral foramen veya spinal kanal içine doğru büyümesi sonucunda radikülopati, spinal dar kanal semptomları veya her iki semptomları da içerebilir (8). Bu hastaların yaklaşık %50'sinde nörolojik defisit (Motor ve duysal defisit ile refleks anormallikleri) görülmektedir (2).

Faset eklem sinovial kistlerinin patolojisi tam olarak bilinmese de en önemli neden omurga üzerindeki mekanik yüklenme olduğu düşünülmektedir (8). Patogeneizde rol oynayan faktörler tekrarlayan mikrotravmalar ve faset artrozisi, spondilolistezis gibi dejenerasyon sonucunda membranın rüptüre olması ve sinovial mayinin hücre dışına çıkması, mezenkimal hücrelerin proliferasyonu, kollajen destek dokusunda mikroid dejenerasyon ve fibroblastlarca hyalüronik asit üretiminin artmasıdır (5,8).

Sinovyal kistlerin ayırıcı tanısında; 1) Serbest disk fragmanı, 2) Neurofibroma, 3) Epidural veya sinir kökü metastazları, 4) Dural subaraknoid sinir kılıfı dilatasyonu, 5) Araknoid kistler ve 6) Perinöral kistler (Tarlov kisti) akla gelmelidir (8). Tanıda bilgisayarlı tomografi (BT) ve MRG

kullanılır. BT'de faset eklem çevresinde düşük dansiteli kitle ve kitle komşuluğundaki kemik yapılar hakkında bilgi elde edilirken, tanı için en iyi görüntüleme yöntemi MRG'dir (2,8). MRG'de T1 kesitlerde düşük sinyal intensitesi, T2 kesitlerde yüksek sinyal intensitesinde kist dokusu ve bunun çevre yumuşak dokular ile ilişkisi izlenebilir (2,8). BT'de kist içinde hava görünmesi patognomoniktir (1). MRG, cerrahi planlamada daha önemlidir.

Sinovial kistler için çeşitli tedavi modaliteleri önerilmektedir. Optimal tedavi yöntemi tanımlanmamıştır. Literatürde spontan regresyon çok nadirdir (2,8). Semptomatik sinovial kistlerin tedavisinde yatak istirahati, faset ekleme steroid enjeksiyonu, perkütan kist aspirasyonu, tübular retraktör sistem ile minimal invazif yöntem gibi farklı tedavi yöntemleri uygulanmaktadır (4,7,8). Özellikle tedaviye dirençli veya nörolojik defisiti olan hastalarda esas tedavi, açık cerrahi ile kistin eksizyondur (2,8).

Sonuç olarak radikülopati şikâyeti olan özellikle yaşlı bayan hastalarda, ayırıcı tanıda sinovial kist düşünülmesi ve semptomatik olgularda esas tedavi olarak cerrahi eksizyon yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Epstein NE. Lumbar synovial cysts: a review of diagnosis, surgical management, and outcome assessment. *J Spinal Disord Tech* 2004; 17: 321-325.
2. Kahiloğulları G, Tuna H, Attar A. Management of spinal synovial cysts. *Turkish Neurosurgery* 2008; 18: 211-214.
3. Kao CC, Winkler SS, Turner JH. Synovial cyst of the spinal facet. Case report. *J Neurosurg* 1974; 19: 415-420.
4. Koga H, Yone K, Yamamoto T, Komiya S. Percutaneous CT-guided puncture and steroid injection for the treatment of lumbar discal cyst: a case report. 2003; 28: 212-216.
5. Kuday C, Hancı M. Semptomatik intraspinal sinovial kist. Olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi. *Türk Nöroşirurji Dergisi* 1989; 1: 88-90.
6. Oertel MF, Ryang YM, Gilsbach JM, Rohde V. Lumbar foraminal and far lateral juxtafacet cyst of intraspinal origin. *Surgical Neurology* 2006; 66: 197-199.
7. Sandhu FA, Santiago P, Fessler RG, Palmer S. Minimally invasive surgical treatment of lumbar synovial cysts. *Neurosurgery* 2004; 54: 107-112.
8. Seçer M, Gezici A.R, Dalgıç A, Ergünger M.F. Lomber Sinovial Kist. *Turkish Journal of Geriatrics* 2009; 12: 93-95.
9. Çeviren: Ülkü Türk Börü. Periferik Sinir Lezyonlar ve Radiküler Sendromları. In: Mumenthaler M, Manfred S, Hermann M, editors. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2005.p.154.

Sorumlu Yazar: Dr. Selçuk GÖÇMEN
Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Servisi, İstanbul-TÜRKİYE
Tel: 0 (216) 542 20 20
E-mail: s_gocmen@yahoo.com

Kardiak Tamponadla Prezente Olan Büyük Hücreli Akciğer Kanseri Olgusu

Large Cell Lung Cancer Presenting With Cardiac Tamponade A Case Report

Ceyhun VARIM¹, Perihan VARIM², Bülent VATAN², Tezcan KAYA¹, Ahmet NALBANT¹

¹ Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Sakarya-TÜRKİYE

² Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Sakarya-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 23.07.2012

Kabul Tarihi:24.01.2013

Özet

Perikardiyal sıvı ve kardiak tamponad genellikle ileri akciğer hastalarında görülen bir komplikasyondur. Ancak ilk bulgu olarak, perikardiyal effüzyon ve kardiak tamponad, akciğer kanserlerinin nadir bir prezentasyon şeklidir. 52 yaşında erkek hasta ani başlayan nefes darlığı yakınması ile acil servisimize başvurdu. Hastanın akciğer telekardi-yografisinde belirgin kardiomegali mevcuttu. Ekokardiyografide massif perikardiyal effüzyon ve kardiak tamponatla uyumlu görüntü saptandı. Yapılan acil perikardiyosentez ile genel durumu düzelene hastada Torax BT'de görülen boyundaki lenfadenopatilerden biyopsi alındı. Biyopsi sonucu büyük hücreli akciğer kanseri ile uyumlu geldi. Perikardiyal effüzyon ve kardiak tamponad ile başvuran olgularda, etiyojinin nadirde olsa malignite kaynaklı olabileceği düşünülmelidir. Bu olguda ilk kez olarak massif perikardiyal effüzyon ve kardiak tamponatla başvuran bir hastada akciğer kanserleri tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kardiak Tamponad, Büyük hücreli Akciğer kanseri, Perikardiyosentez, Ekokardiyografi.

Abstract

Pericardial effusion and cardiac tamponade is a complication often seen in patients with advanced lung disease. However, pericardial effusion and cardiac tamponade is a rare form of presentation of lung cancer as the first finding. 52-year-old male patient presented with a sudden onset dyspnea to emergency service. There was a significant cardiomegaly in patient's telecardiography and was showed an image compatible with massive pericardial effusion and cardiac tamponade in echocardiography. The patient's condition improved with emergency pericardiocentesis. Biopsies were taken from the neck lymph nodes seen on thorax CT. Biopsy was consistent with large cell lung cancer. Malignancy should be considered in patients with pericardial effusion and cardiac tamponade. For the first time in this case, lung cancers are discussed in a patient with massive pericardial effusion and cardiac tamponade.

Keywords: Cardiac tamponade, large cell lung cancer, pericardiocentesis, echocardiography.

Giriş

Kardiak tamponad (KT) genellikle ileri akciğer hastalarında görülen bir komplikasyondur. Nadiren kardiak tamponad semptomları akciğer kanserinin prezentasyon şekli olabilir ve yaşamı tehdit eden ciddi bir durumdur (1-3). Perikardın malign tutulumunun genel otopsilerde %3,4 ve kanser otopsilerinde %2-31 arasında görüldüğü bildirilmiştir(4,5). Kardiak metastazı olan hastaların yaklaşık %16'sında kardiak tamponad gelişir(6).

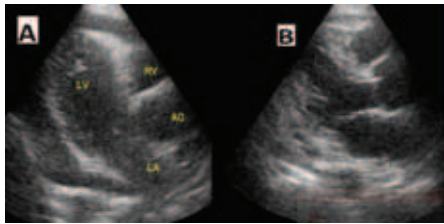
Bu yazıda, ilk kez olarak massif perikardiyal effüzyon ve kardiak tamponatla başvuran bir hastada büyük hücreli akciğer kanseri tartışılmıştır.

Olgu

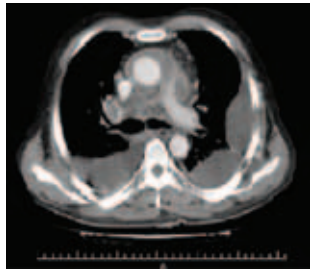
52 yaşında erkek hasta ani başlayan nefes darlığı yakınması ile acil servisimize başvurdu. Özgeçmişinde Hipertansiyon ve 30 paket/yıl sigara kullanımı öyküsü vardı. Soy

geçmişinde belirgin bir özellik yoktu. Fizik muayenesinde; hastanın genel durumu kötü, arteriyel kan basıncı=85/43 mmHg, nabız 160/dk., ateş 37,5 °C, solunum sesleri kaba ve kalp sesleri derinden gelmekteydi. EKG sinus taşikardisi ile uyumluydu. Laboratuvar değerlerine bakıldığında; hemogramında lökositoz (wbc: 13300 K/ul) biyokimyasal değerlerinde üre: 129 mg/dl, kreatinin 3,4 mg/dl ALT 1245 U/L, AST 1311 U/L LDH 1992 U/L saptandı. Hastanın Telekardi-yografisinde grafisinde belirgin kardiomegali mevcuttu ve kostafrenik-kardiyofrenik sinüsler kapalıydı. Yapılan transtorasik ekokardiyografide, sol ventrikül lateralde duvarda 3,8 cm, arka duvarda 3,7 cm., anteriorde 2,7 cm. fibrin içerikli effüzyon izlendi(Resim 1). Mitral akımda %25'ten fazla, triküspit akımda %40'tan fazla solunumsal değişiklik mevcuttu. İnferior vena cava çapı 2,8 cm. olup %50'den fazla inspiratuvar kollaps gözlemlendi. Daha sonra hastaya Torax bilgisayarlı tomografisi (BT) çekildi. Torax BT'de mediastende en büyüğü preka-

rinal alanda 28 mm. olan yaygın lenfadenopatiler, belirgin perikardial effüzyon ve perikartta düzensizlik ve kalınlaşma tespit edildi (Resim 2). Hastanemiz koroner yoğun bakımı ünitesine yatırıldı. Hastaya yapılan perikardiyo-sentez ile 1 litre kadar hemorajik defibrine sıvı boşaltıldı. Mayi, eksuda vaskülit ve bakteriyel kültürde üreme olmadı. Hastanın böbrek fonksiyonlarındaki bozukluk akut böbrek yetmezliği olarak değerlendirildi ve hastaya hemodiyalize uygulandı. Klinik takiplerde, kreatinin 0,9 mg/dl, üre 37 mg/dl'ye geriledi. Hasta mediastinal kitlelerin araştırılması üzerine lenfoma ön tanısı ile iç hastalıkları kliniğine yatırıldı. Periferik yaymada atipik hücre saptanmadı. Batın ultrasonografide hepatosteatoz ve basit böbrek kisti dışında patoloji saptanmadı. Hastanın Torax BT'sinde görülen boyundaki lenfadenopatilerden(LAP) biyopsi alındı. Takiplerinde bilateral plevral effüzyon gelişen hastaya boşaltıcı ve diagnostik torasentez yapıldı. Plevral mayi eksuda vaskülit ve uygun mikrobiyolojik kültürde üreme olmadı. LAP biyopsi sonucu büyük hücreli akciğer kanseri ile uyumlu geldi. Hasta tedavisinin düzenlenmesi amacıyla Tıbbi Onkoloji Kliniğine devredildi.



Resim 1-
EKO görüntüsü



Resim 2 -Torax BT görüntüsü

Tartışma

Büyük hücreli akciğer kanserinin kardiyak tamponad şeklinde ortaya çıkması nadir bir durumdur. Akciğer kanseri, meme kanseri, lösemi, lenfoma, malign melanom kalbe en sık metastaz yapan malignitelerdir (7). Akciğer kanserli olgularda kardiyak tamponad perikardiyal karsinomatöz tutulumu, ilaç, enfektif veya otoimmün nedenli olabilir (2,6,8). Malign hücrelerin perikardiyal invazyonu sonucu malign effüzyon oluşabileceği gibi, perikardiyal invazyonu olmadan da inflamasyon, lenfatiklerin ya da kan damarlarının invazyonu sonucu da perikardiyal sıvı oluşabilir. Buna paramalign effüzyon denir (3,9).

Kardiyak tutulum olan malignite olgularının %16'sında tamponad gelişebilir (6). Ender olarak tamponad malignitenin ilk belirtisi gibi görülürse de, iyi bir anamnez alınırsa bu olgularda bile öksürük, dispne, halsizlik, kilo kaybı gibi maligniteye sekonder semptomların önceden başlamış olduğu görülür (9).

Primer tümöre bağlı klinik belirtilerin oluşmadığı ve tümörün belirgin bir büyüklüğe erişmediği başlangıç döneminde dahi, mediastinal lenf bezlerinin erkenden invaze olması sonucunda perikardiyal effüzyon gelişebilir (10).

Kardiyak tamponad gelişen hastada klinik bulgu olarak sistolik kan basıncında düşme (<100 mmHg), taşikardi, sesiz kalp, taşipne, sistolik kan basıncında inspiryum sırasında 15 mmHg'den fazla düşme (pulsus paradoksus) ve boyun venlerinde dolgunluk görülür. Bazı durumlarda şok, kardiyak arrest ve ölüme neden olabilir (11).

Kardiyak tamponad için en iyi tedavi şekli ile ilgili bir konsensus yoktur. Yapılan tedaviler perikardiyo-plevral pence-re açılması, perikardiyal katater yerleştirilmesi, tekrarlayan perikardiyo-sentez, external radyasyon intraperikardiyal kemoterapötik veya sklerozan ajan verilmesidir. Tedavide kullanılan tüm bu yöntemlere rağmen malignite ile ilişkili kardiyak tamponad uzun süreli tedavi sonuçları iyi değildir(1-4).

Sonuç olarak akciğer kanserinin başlangıç bulgusu olarak kardiyak tamponad şeklinde ortaya çıkması nadirdir ancak yaşamı tehdit eden ciddi bir durumdur. Kardiyak tamponad ile başvuran olgularda KT' in nadirde olsa malignite kaynaklı olabileceği düşünülmeli ve mayi sitolojiye gönderilmelidir.

Kaynaklar

1. Cardiac tamponade as the initial presentation of malignancy. Chest 1985;88:7073 Haskell RJ. , French WJ
2. Cardiac metastases in lung cancer. Chest 1977;71:607-11. Strauss BL. , Mathews MJ. , Cohen MH. , Simon RS. , et al.
3. Prognostic role of pericardial fluid cytology in cardiac tamponade associated with non small cell lung cancer. Wang PC. Chest 2000;118(3):744-9, Yang KY. , Chao JY. , Liu JM. , et al.
4. Cardiac metastases of lung cancer. Cancer 1992; 70:437-42. Tamura A. , Matsubara O. , Yoshimura N. , Kasuga T. , Akagawa S. , Aoki N.
5. Cardiac metastases Cancer 1990; 65:1456-9. Klatt EC. , Heitz DR.
6. Cardiac tamponade caused by primary lung cancer and the management of pericardial effusion. Cancer 1993;71(1):93-8 Okamoto H. , Shinkai T. , Yamakido M. , Saijo N.
7. Pericardial Diseases in Heart Disease. In: Braunwald , Ed. A text book of cardiovascular surgery. Philadelphia: WB Saunders, 1997:1478-534. Beverly HL.
8. Malign pericardial effusion Curr Opin Oncol 1997; 9:170-4 Shepherd FA.
9. Akciğer kanserlerinde kardiyak tamponad. Akciğer arşivi 4:185-188, 2003 Kömürçüoğlu B, Kömürçüoğlu A, Büyüksirin M ve ark
10. Cardiac tamponade rapidly evolving towards constrictive pericarditis and shock as a first manifestation of noncardiac cancer. J Card Surg 19:134-135, 2004 Elias. Tsolakakis EJ, Charitos CE, Mitsibounas M, et al
11. Management of malignant pericardial effusion and tamponade. JAMA 1987;257:1088-92 Press OW. , Livingston R.

Sorumlu Yazar: Dr. Ceyhun VARIM
Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İç Hastalıkları Kliniği, Sakarya TÜRKİYE
Gsm: 0532 700 50 90
E-mail: ceyhunvarim@yahoo.com

NAVELBINE® Oral

vinorelbin

METASTATİK MEME KANSERİ
KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİ
TEDAVİSİNDE



Farklı bir kemoterapi tecrübesi için
NAVELBINE® Oral
vinorelbin



Pierre Fabre
İlaç A.Ş.

Şizofreni nedir?

24
x7
Şizofreni

İlaçlarınızı düzenli kullanarak hayatınızı nasıl kontrol edebilirsiniz?

İyileşme sürecinizi kişisel günlüğünüz ile nasıl takip edebilirsiniz?



Şizofreni hastası olan yakınınıza nasıl yardımcı olabilirsiniz?

Doktor randevunuzu nasıl kolaylaştırabilirsiniz?

www.sizofreni24x7.com

Şizofreni ile ilgili neleri bilmek istersiniz?



janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF **johnson-johnson**
www.janssen.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 bilimsel 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 alındığında yayınlanmaya hak kazanır. Daha önce Kongrede poster veya sözlü sunumu yapılmış olan bildiriler, belirtilmek kaydıyla Dergide makale veya olgu sunumu olarak yayınlanabilir.

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

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

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

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

ÖRNEK:

KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİNDE VENA KAVA SÜPERİORUN NEDEN OLDUĞU SORUNLAR

Aslı GÜLER¹, Saniye YURT², Mehmet COŞKUN³

¹ Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Ankara

² Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi Radyoloji Kliniği, Ankara

³ Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara

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

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

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



TECRÜBE

100.000'den fazla sayıda hasta ve bilinen güvenlik profili¹

ETKİNLİK

2 yılı aşkın sağkalım²

KANIT

Kılavuzlarda yer alan tedavi^{3,4}

Referanslar • 1. Data on file. 2. Motzer RJ, et al. J Clin Oncol. 2009;27(22):3584-90. 3. National Comprehensive Cancer Network®. NCCN® Clinical Practice Guidelines in Oncology TM, Kidney cancer v.2.2010. 4. Ljungberg B, Guidelines on Renal Cell Carcinoma, European Association of Urology, 2010. http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2010/FuII/RCC.pdf.

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 uygulanmasını takiben genel olarak doz sonrası 6-12 saat (T_{max}) içinde maksimum konsantrasyona (C_{max}) ulaşmak suretiyle tamamen emilir. Yiyeceklerin sunitinibin biyoyararlanımına hiçbir etkisi yoktur. Sunitinib ve primer aktif metabolitinin in vitro tayinlerde konsantrasyondan bağımsız olarak plazma proteinine bağlanma derecesi sırasıyla %95 ve % 90 olmuştur. Sunitinib asıl olarak, bir sitokrom P450 enzimi olan ve primer aktif metabolitini üreten CYP3A4 tarafından metabolize olur ve bu metabolit tekrardan CYP3A4 tarafından metabolize edilir. **ENDİKASYONLAR:** SUTENT® imatinib mesilat tedavisine dirençli veya intolerans anezektabl ve/veya metastatik gastrointestinal stromal tümörlerin (GIST) tedavisinde ve ilerlemiş ve/veya metastatik renal hücreli karsinom (mRCC) tedavisinde endikedir. **KONTRENDİKASYONLAR:** Sunitinib malat veya SUTENT® kapsülleri bileşenlerinden herhangi birine aşırı hassasiyeti olan hastalarda kontrendikedir. **UYARILAR / ÖNEMLER: Cilt ve dokular:** İlaç rengine (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 olabileceği konusunda uyarılmalıdır. **Gastrointestinal olaylar:** Mide bulantısı, diyare, stomatit, dispepsi ve kusma tedaviye bağlı olarak en çok rapor edilen gastrointestinal olaylardır. **Hemoraji:** GIST'li hastaların yaklaşık %2'sinde tedaviye bağlı tümör hemorajisi meydana gelmiştir. Diğer solid tümörlü hastalarda tümör hemorajisi görülmemiştir. 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 geçici 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 reversibl olup genellikle tedaviye son vermesi gerektirmemiştir. SUTENT® ile tedavi gören hastalarda, her tedavi kürünün 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 sınırının altında veya %20 üstünde azalmalar olmuştur. LVEF deki bu düşüşler düzenli bir ilerleme arz etmeyen, daha çok tedavinin devamında iyileşme göstermiştir. **Pulmoner emboli:** SUTENT® kullanan solid tümörlü hastaların yaklaşık %1,1'inde tedaviye bağlı pulmoner emboli bildirilmiştir. Bu olayların hiçbirisi hastanın SUTENT® ile tedavisine son verilmesiyle sonuçlanmamıştır; 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 doğrulanıyorsa, SUTENT® gebelik esnasında veya yeterli doğum kontrolü uygulamayan kadınlarda kullanılmamalıdır. İlaç gebelik esnasında kullanılacak olursa veya ilacın kullanımı sırasında hasta gebe kalacak olursa, fetüse olabilecek potansiyel tehlike konusunda hasta uyarılmalıdır. Çocuk doğurma çağındaki kadınlar, SUTENT® tedavisi sırasında gebe kalmama konusunda uyarılmalıdır. İlaçların genelde insan sütüne geçmesi ve emzirilen bebekler üzerinde ciddi advers etki potansiyeli nedeniyle SUTENT® tedavisi sırasında emzirmeye ara verilmelidir. **Araç ve Makine Kullanmaya Etkisi:** Araç veya makine kullanımına etkisi üzerinde bir çalışma yapılmamıştır. Hastalar SUTENT® ile tedavi sırasında baş dönmesi olabileceği konusunda uyarılmalıdır. **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:** Solid tümörlü hastaların SUTENT® tedavisi ile ilişkili tedaviye bağlı en önemli ciddi advers olaylar arasında pulmoner emboli (%1), trombositopeni (%1), tümör hemorajisi (%0,9), febril nötropeni (%0,4), ve hipertansiyon (%0,4) sayılabilir. Yorgunluk, diyare, bulantı, stomatit, dispepsi ve kusma gibi gastrointestinal bozukluklar; ciltte renk değişikliği, disgezi ve anoreksi tedaviye bağlı en yaygın olarak görülen her dereceden advers olaylardır. Yorgunluk, hipertansiyon ve nötropeni 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. **BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORUNUZA BAŞVURUNUZ. KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Tedavi renal hücreli karsinomda ve GIST'de tecrübeli 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 kürü tamamlayacak şekildedir. 12,5 mg/lık artışlardaki doz modifikasyonları bireysel güvenilirlik 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 ayarlamalarının gerekli olmadığını göstermektedir. SUTENT®, aç karına veya yemekle beraber alınabilir. Bir doz atlandıysa hastaya ilave doz verilmemelidir. Hasta bir sonraki gün önerilen normal doz ile devam etmelidir. **İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ:** Rifampisin gibi kuvvetli CYP3A4 indükleyici ile birlikte SUTENT® kullanan hastalarda dozun 12,5 mg/lık miktarlarla (günde 75 mg'a kadar) artırılması gerekebilir. SUTENT®'in CYP3A4 sınıfından diğer indükleyiciler (örn., deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampisin, fenobarbital veya St.John's Wort olarak da bilinen Hypericum perforatum) ile birlikte uygulanması sunitinib konsantrasyonlarını azaltabilir. Klinik yanıt ve tolerabilite dikkate izlenmelidir. Ketokonazol gibi CYP3A4 sınıfından inhibitörler ile birlikte SUTENT® kullanan hastalarda tolerabilite ve/veya klinik yanıtı bağlı olarak SUTENT® dozları azaltılması gerekebilir. CYP3A4'ü indükleyici veya inhibe edici potansiyeli çok düşük olan veya hiç olmayan alternatif eşzamanlı ilaç seçimi dikkate alınmalıdır. **DOZ AŞIMI:** SUTENT® kullanımına bağlı akut doz aşımı görülmemiştir. SUTENT® kullanımında doz aşımı için spesifik bir antidot yoktur ve doz aşımı tedavisi için genel destek tedavisi gerekmektedir. **SAKLAMA KOŞULLARI:** 25°C'nin altında oda sıcaklığında saklanmalıdır. **TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ VE AMBALAJ MUHTEVASI:** SUTENT® 12,5 mg ve 25 mg kapsül, 28 kapsül içeren HDPE şişelerde. SUTENT® 50 mg kapsül, 14 kapsül içeren AL/PVC/Aclar blisterlerde. **PIYASADA MEVCUT FARMASÖTİK DOZAJ ŞEKİLLERİ:** SUTENT® 12,5 mg, 25 mg ve 50 mg kapsül. **PERAKENDE SATIŞ FİYATI (KDV dahil):** 12,5 mg için 2.905,73 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 ve 25 mg kapsül); 18.02.2008 (50 mg kapsül) **Ruhsat No:** 123/70 (12,5 mg kapsül); 123/71 (25 mg kapsül); 124/18 (50 mg kapsül) **Ruhsat Sahibi:** PFIZER İLAÇLARI LTD.ŞTİ 34347 Ortaköy/İSTANBUL **Üretici Firma:** Pfizer İtalya S.r.l. 63046 Ascoli Piceno İTALYA. **Onay Tarihi:** 20.11.2009. Doktor danışmadan kullanılmamalıdır. Çocukların ulaşamayacakları yerlerde ve ambalajında saklayınız. Reçete ile satılır. Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz. www.pfizer.com.tr / SNB 12/05 (Mart 2012)

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.2012

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 reseptörleri 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 reseptörü 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 hücrel sitotoksisite (ADCC) için güçlü bir araçtır. **Kontraindikasyonları:** Herceptin trastuzumab veya ilacın içerdiği diğer yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda kontraindikedir. **Uyarılar/Önemler:** Herceptin tedavisine kanser hastalarının tedavisinde deneyimli doktorun gözetimi altında başlanmalıdır. Kardiyomyopati ve hipersensitivite reaksiyonları gözlenebilir. Herceptin tedavisine başlanmadan ve tedavi esnasında sol ventrikül fonksiyonu değerlendirilmelidir. Kardiyak disfonksiyonlu hastaların yaklaşık üçte ikisi kardiyak semptomlar için tedavi görmüş; çoğu tedaviyle iyileşmiştir. **Yan Etkiler:** Enfüzyon reaksiyonu, kardiyovasküler problemler, asteni, sırt ağrısı, göğüs ağrısı, üşüme, ateş, grip sendromu, baş ağrısı, anoreksi, konstipasyon, diyare, dispepsi, şişkinlik, bulantı ve kusma. **İlaç Etkileşimleri:** İnsanlarda Herceptin ile yapılmış hiçbir formel ilaç etkileşim çalışması yoktur. Klinik çalışmalarda kullanılan başka ilaçlarla klinik açıdan anlamlı etkileşim gözlenmemiştir. **Kullanım Şekli ve Dozu:** Herceptin tedavisine başlamadan önce HER2 testi yapılması şarttır. Haftalık doz rejiminde başlangıç için önerilen uygulamada, 4 mg/kg (vücut ağırlığı) yükleme dozundaki Herceptin 90 dakikalık intravenöz enfüzyon olarak uygulanır, sonraki dozlar için haftalık Herceptin dozu 2 mg/kg (vücut ağırlığı)'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. Intravenöz 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:** 1252,72 TL / 29.03.2011



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