

ORTADOĞU®

TIP

DERGİSİ

ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL



Bilimsel Tıp Dergisi

Haziran 2016, Cilt:8 Sayı:2

ISSN NO: 1309-3630

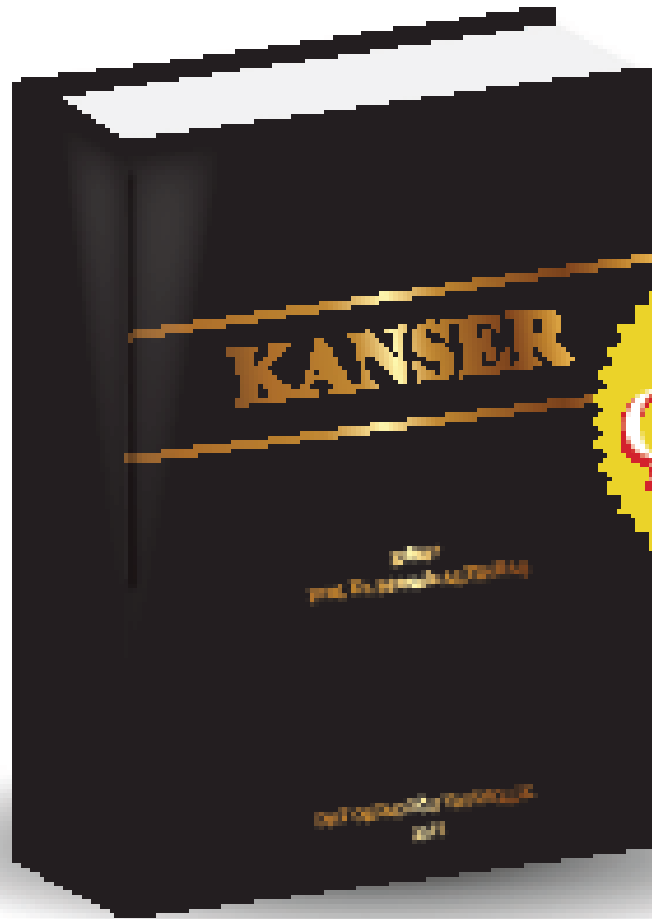
3 Ayda Bir Yayınlanır



DOĞRU BİLGİ
DOĞRU YÖNTEM
% 100 YERLİ
DOĞRU İYİLEŞTİRME

154 DOKTOR

154 DOKTOR
154 DOKTOR
154 DOKTOR



ÇIKTI!

Ortaođu
Kıymetlik

SİPARİŞ HATTI: 0 554 571 56 53

ORTADOĞU TIP DERGİSİ

ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL

ONURSAL EDİTÖR/HONORARY EDITOR

Dr. Sadi KAYA

EDİTÖR/ EDITOR

Dr. Mustafa ALTINBAŞ

EDİTÖR YARDIMCILARI/CO-EDITORS

Dr. Mustafa PAÇ

Dr. Remzi SAĞLAM

Dr. Mehmet KAYA

Dr. Mehmet İLERİ

Dr. Berkant ÖZPOLAT

Dr. Mitat KOZ

Dr. Mustafa ÖZTÜRK

Dr. İsmail CEYHAN

Dr. Salih CESUR

Dr. Murat ALBAYRAK

Dr. Mustafa Sancar ATAÇ

Dr. Aydın ÇİFCİ

YAYIN YÜRÜTME KURULU

Dr. Süleyman GÖKDUMAN

Dr. Metin ÖZSOY

Dr. Hatice BODUR

Dr. Şevki Mustafa DEMİRÖZ

İmtiyaz Sahibi

DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.

adına Dr. Eyüp ÖZEREN

Genel Koordinatör

Uğur C. SEVİM

Yazı İşleri-Redaksiyon (Redaction)

Dr. Metin ÖZSOY

Grafik Tasarım

Başak AY KARABAK

Yayına Hazırlayan

DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.

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

GSM: 0554 571 56 52

www.dntortadoguyayincilik.com

e-posta: dnt.ortadoguyayin@gmail.com

HAZİRAN 2016, Cilt:8 Sayı:2

ÜÇ AYDA BİR YAYINLANIR

DERGİ ABONELİK ÜCRETİ: 120 TL (4 SAYI)

Yazılarınız Dergi Park Üzerinden Dikkate Alınacaktır.

Makale Gönderim Adresi

http://dergipark.ulakbim.gov.tr/ortadogutipdersisi

ORTADOĞU TIP DERGİSİ

TÜRK TIP DİZİNİ, ULAKBİM, EBSCO ve TÜRKİYE ATIF DİZİNİ

KAPSAMINDADIR.

EDİTÖRDEN / EDITORIAL

Dergimizin 8. Yılıın 2. Sayısı ile karşınızdayız.

Bu Sayımızda 6 Makale, 2 Derleme, 4 Vaka Takdimi, 1 Editöre Mektup ve 1 Teknik Yazı bulunmaktadır.

Makaleler;

1. Bir Eğitim Ve Araştırma Hastanesinin Yoğun Bakım Ünitelerinde Yatan Hastalardan İzole Edilen Çoklu İlaça Dirençli Acinetobacter Baumanni Suşlarının Antibiyotik Duyarlılıkları
2. İverted Papillom Hastalarının Retrospektif Analizi
3. Helicobacter Pylori Caga Igg Pozitif Ve Negatif Hastalarda Serum Lipid Parametreleri Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması
4. Öğretmenlerin Özgül Öğrenme Güçlüğü İle İlgili Bilgi Düzeyleri Ve Damgalama: Çok Merkezli Bir Çalışma
5. Kırıkkale Yöresinde Konjonktiva Lezyonlarının Histopatolojik Dağılımı
6. Kan Donörlerinde Hbsag, Anti-Hcv Ve Anti-Hiv Seroprevelansı: 6 Yıllık Bir Çalışma

Derlemeler;

- 1-Yeni Beliren Virüslerde Yönetim; Ebola ve MERS-CoV Deneyimi
- 2-Hepatik Ensefalopati

Vaka Takdimleri;

1. Anafilaktik Reaksiyonda Epinefrin Toksikitesine Bağlı Miyokard Enfarktüsü
2. Spontan Rezorbsiyona Uğrayan Subdural Hematom: Olgu Sunumu
3. Böbrek Taşı, Hiperkalsemi Ve Böbrek Yetmezliği Olan Hastalarda Sarkoidoz Aklınıza Gelsin
4. Atropa Belladonna İle Gelişen Antikolinerjik Sendrom

Editöre Mektup;

Negatif İdrar Kültürlerinde Ureaplasma urealyticum ve Mycoplasma hominis de düşünülüyor mu?

Teknik Yazı;

Tümörde Heterojen Yapı

Değerli Okuyucularımız,

Dergimizi beğeni ile takip ettiğinizi umarak yeni çalışmalarınızı beklediğimizi bir kez daha vurgulamak isterim.

Belli başlı ulusal ve uluslararası indekslerde yer almak ve çok sayıda atıf almak amacıyla gayretlerimizi sürdürdüğümüzü ifade etmeliyim.

Müteakip Sayılarda buluşmak dileği ile saygılarımı sunarım.

Saygılarımla

PROF. DR. MUSTAFA ALTINBAŞ

EDİTÖR





Zytiga

abirateron asetat

ve hayati deyam eder



Yeni nesil abirateron asetat olan Zytiga, prostat kanseri tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır. Zytiga, prostat kanserini yavaşlatan ve yaşam kalitesini artırarak hastaların yaşam süresini uzatır. Zytiga, prostat kanserini yavaşlatan ve yaşam kalitesini artırarak hastaların yaşam süresini uzatır.



13172

İÇİNDEKİLER

INDEX

EDİTÖRDEN

Orijinal Makale (Original Article)

BİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİNİN YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE YATAN HASTALARDAN İZOLE EDİLEN ÇOKLU İLACA DİRENÇLİ ACINETOBACTER BAUMANNII SUŞLARININ ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI THE ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITIES OF MULTIDRUG RESISTANT ACINETOBACTER BAUMANNII STRAINS ISOLATED FROM INTENSIVE CARE UNIT PATIENTS OF AN EDUCATION AND RESEARCH HOSPITAL Salih CESUR, Göknur YAPAR TOROS, NİLGÜN Altın, KAMER Koldaş, GÜLKAN Solgun, İRFAN Şencan	59
İNVERTED PAPILOM HASTALARININ RETROSPEKTİF ANALİZİ RETROSPECTIVE ANALYSIS OF PATIENTS WITH INVERTED PAPILOMA Sabri KÖSEOĞLU, Mehmet Ali ÇETİN, Kürşat Murat ÖZCAN, Aykut İKİNCİOĞULLARI, Murat KILIÇ, Hüseyin DERE	64
HELICOBACTER PYLORI CAGA IGG POZİTİF VE NEGATİF HASTALARDA SERUM LİPİD PARAMETRELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN KARŞILAŞTIRILMASI THE RELATIONSHIP BETWEEN LIPID PARAMETERS IN HELICOBACTER PYLORI CAGA IGG POSITIVE AND NEGATIVE PATIENTS Narin NASIROĞLU İMGA, Cumalı EFE, Sibel ÜREYEN1, Tankut KÖSEOĞLU2, Ersan ÖZASLAN, Hasan TUNCA, Engin SENNAROĞLU	70
ÖĞRETMENLERİN ÖZGÜL ÖĞRENME GÜÇLÜĞÜ İLE İLGİLİ BİLGİ DÜZEYLERİ VE DAMGALAMA: ÇOK MERKEZLİ BİR ÇALIŞMA THE MISINTERPRETATIONS AND STIGMATIZATION OF TEACHERS ON SPESICIF LEARNING DISORDERS: A MULTI-CENTRAL STUDY Hesna GÜL, Esra YÜRÜMEZ, Ahmet GÜL, Hilal Tuğba KILIÇ, Merve GÜNAY AY	76
KIRIKKALE YÖRESİNDE KONJONKTİVA LEZYONLARININ HISTOPATOLOJİK DAĞILIMI HISTOPATHOLOGIC DISTRIBUTION OF CONJUNCTIVAL LESIONS AROUND KIRIKKALE PROVINCE Erhan YUMUŞAK, Zafer ONARAN, Kemal ÖRNEK, Mahi BALCI, Nesrin BÜYÜKTORTOP	83
KAN DONÖRLERİNDE HBSAG, ANTI-HCV VE ANTI-HIV SEROPREVELANSI: 6 YILLIK BİR ÇALIŞMA HBSAG, ANTI-HCV AND ANTI-HIV SEROPREVALENCE AMONG BLOOD DONORS : A SIX YEAR STUDY Laser ŞANAL	88

Derleme (Review)

YENİ BELİREN VIRUSLARDA YÖNETİM; EBOLA VE MERS-COV DENEYİMİ MANAGEMENT OF EMERGING VIRUSES; EBOLA AND MERS-COV EXPERIENCE Ferhat Gürkan ASLAN, Mustafa ALTINDİŞ	94
HEPATİK ENSEFALOPATI HEPATIC ENCEPHALOPATHY Mustafa AKAR, Serhat ÖZÇİFTÇİ	103

Vaka Sunumu (Case Report)

ANAFİLAKTİK REAKSİYONDA EPİNEFRİN AŞIRI DOZUNA BAĞLI MİYOKARD ENFARKTÜSÜ MYOCARDIAL INFARCTION RELATED WITH EPINEPHRINE OVERDOSE IN ANAPHYLAXIS Lütfi BEKAR, Taner SARAĞ, Mücahit YETİM, Tolga DOĞAN, Oğuzhan ÇELİK, Volkan ÇAMKIRAN, Osman KARAARSLAN, Özlem ERÇEN DİKEN, Yusuf KARAVELİOĞLU	110
SPONTAN REZORBSİYONA UĞRAYAN SUBDURAL HEMATOM: OLGU SUNUMU A CASE STUDY OF SPONTANEOUS RESORPTION OF ACUTE SUBDURAL HEMATOMA Mehmet Serdar BALKAN, Betül YAMAN, Mehmet KALAN, Erdal Reşit YILMAZ	112
SARCOİDİSİZİS İN A PATİENT WİTH NEPHROLİTHİASİS, HİPERKALSEMİA AND RENAL FAILURE BÖBREK TAŞI, HİPERKALSEMİ VE BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN HASTALARDA SARKOİDOZ AKLİNİZA GELSİN Özlem YAYAR, Baris ESER, Mehmet BÜYÜKBAKKAL, Zafer ERCAN, Hüseyin Yüce BİRCAN, M.Deniz AYLİ	115
ATROPABELLADONNA İLE GELİŞEN ANTİKOLİNERJİK SENDROM ATROPA BELLADONNA RELATED ANTICHOLINERGIC SYNDROME Ali AHİSKALİOĞLU, İlker İNCE, Ayşenur DOSTBİL, İbrahim Hakkı TÖR, Hüsnü KÜRŞAD, Elif ORAL AHİSKALİOĞLU, Ahmet Bilal DOSTBİL	118

Editöre Mektup

NEGATİF İDRAR KÜLTÜRLERİNDE UREAPLASMA UREALYTICUM VE MYCOPLASMA HOMİNİS DE DÜŞÜNÜLÜYOR MU? Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU, Sümeyye AKYÜZ, İlknur BEYDÜZ	121
--	-----

Teknik Yazı

TÜMÖRDE HETEROJEN YAPI Mustafa ALTINBAŞ	122
---	-----

Dergi Yazım Kuralları (Instruction)

DANIŞMA KURULU / EDITORIAL BOARD

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

Bir Eğitim ve Araştırma Hastanesinin Yoğun Bakım Ünitelerinde Yatan Hastalardan İzole Edilen Çoklu İlaça Dirençli *Acinetobacter baumannii* Suşlarının Antibiyotik Duyarlılıkları

The Antibiotic Susceptibilities of Multidrug Resistant Acinetobacter baumannii Strains Isolated From Intensive Care Unit Patients of An Education and Research Hospital

Salih CESUR¹, Göknur Yapar TOROS², Nilgün ALTIN³, Kamer KOLDAŞ⁴, Gülkan SOLGUN⁵, İrfan ŞENCAN³

¹Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

²Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

³Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

⁴Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı

⁵Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Geliş Tarihi : 03.08.2015

Kabul Tarihi : 10.03.2016

Özet

Amaç: Bu çalışmada, Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi, Dahiliye, Genel Cerrahi Yoğun Bakım Ünitelerinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen 70 çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii* (A.baumannii) suşunun farklı antibiyotik gruplarına karşı antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesini amaçladık.

Yöntem ve Gereçler : Çalışmaya 2010-2012 yılları arasında Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi, Dahiliye, Genel Cerrahi Yoğun Bakım Ünitelerinde yatan hastan toplam 70 hastanın tek bir klinik örneğinden izole edilen 70 A.baumannii suşu dahil edildi.

Suşların 20'si kan, 18'i derin trakeal aspirat, 14'ü yara, 13'ü idrar, 3'ü kateter, 1'i balgam, 1'i ise beyin-omurilik sıvısı örneğinden izole edildi. A.baumannii suşlarında kolistin (CO), tigesiklin (TG), doripenem (DOR), piperasilin-tazobaktam (TZP), sefoperazon-sulbaktam (CES) duyarlılıkları E-test yöntemiyle, imipenem (IMP), meropenem (MEM), tikarsilin-klavunat (TIM), siprofloksasin (CIP), sefepim (FEB), ampisilin-sulbaktam (SAM), tobramisin (TOB), netilmisin (NET) ve amikasin (AK) duyarlılıkları ise disk-difüzyon yöntemiyle çalışıldı.

Bulgular: Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardan izole edilen tüm A.baumannii suşlarının çoklu ilaca dirençli (üç veya daha fazla antibiyotik grubuna dirençli olduğu) olduğu saptandı. İzole edilen çoklu ilaca dirençli A.baumannii suşlarında değişen oranlarda antibiyotik direnci saptandı.

Sonuç: Hastanemizde 2 yıllık sürede yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli örneklerinden izole edilen çoklu ilaca dirençli A.baumannii suşlarında kolistin direnci saptanmazken, tigesikline % 7, oranında direnç saptanmıştır. Çalışmamızda karbapenem grubu antibiyotiklere yüksek oranda direnç saptanması (sırasıyla; DOR için %86, IMP ve MEM için %94) dikkat çekiciydi.

Bu nedenle yoğun bakım ünitesinde ampirik antibiyotik tedavisi planlanırken antibiyotik duyarlılık surveyans verileri göz önüne alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Yoğun Bakım Ünitesi, çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii*, antibiyotik duyarlılığı, E-test, disk-difüzyon yöntemi

ABSTRACT

Aim: In this study, we aim to evaluate the antibiotic susceptibilities of 70 multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) strains against to different antibiotics groups that were isolated from various clinical samples of patients hospitalized in Intensive Care Units of Reanimation, Internal Medicine and General Surgery Departments of Etlik Education and Research Hospital.

Materials and Methods: We included 70 strains of *A. baumannii* that were isolated from clinical samples of 70 patients hospitalized in Intensive Care Units of Reanimation, Internal Medicine and General Surgery Departments of Etlik Education and Research Hospital in between 2010 and 2012. Of those 70 strains, 20 were obtained from blood, 18 from deep tracheal aspirate (DTA), 14 from wound, 13 from urine, 3 from catheters, 1 from sputum and 1 from cerebrospinalfluid. The antibiotic susceptibilities for colistin (CO), tigecycline (TG), doripenem (DOR), piperacillin-tazobactam (TZP), cefoperazone-sulbactam (CES) were determined by E-test method whereas disc-diffusion method was used for imipenem (IMP), meropenem (MEM), ticarcillin-clavunat (TIM), ciprofloxacin (CIP), cefepime (FEB), ampicillin-sulbactam (SAM), tobramycin (TOB), netilmicin (NET), and amikacin (AK).

Results : All *A. baumannii* strains isolated from the patients in intensive care units were found to be multidrug resistant (resistant to 3 or more antibiotic groups). Varying proportion of antibiotic resistance were determined in multidrug resistant *A.baumannii* strains.

Conclusion: There was no resistance to colistin whereas the resistance rate for tigecycline was 7% within 2 years period . The high resistance rates for carbapenem groups antibiotics (86% for DOR and 94% for MEM, and IMP respectively) were remarkable. It may be suggested that antibiotic susceptibility surveillance of each hospitals should be taken into account when the antibiotic treatment were planning in the intensive care units.

Keywords: Intensive care unit, multidrug resistant, *Acinetobacter baumannii*, antibiotic susceptibility, E-test, disk-diffusion method

Giriş

Acinetobacter baumannii (*A. baumannii*) özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan ve konak savunması bozulmuş hastalarda ventilatörle ilişkili pnömoni, bakteriyemi, endokardit, sepsis, menenjit gibi ciddi seyirli nozokomiyal enfeksiyonlara neden olabilen nonfermentatif Gram negatif bir kokobasildir (1).

A. baumannii hastane ortamında özellikle nemli yüzeylerde, solunum cihazlarının aparatlarında ve tıbbi aletlerde uzun süre canlı kalabilmesi nedeniyle hastane ortamında kolayca yayılarak nozokomiyal enfeksiyonlar ve salgınlara neden olabilmektedir.

A.baumannii ciltte özellikle aksilla gibi nemli bölgelerde kolonize olabilir ve enfekte bireylerin solunum ve orofarinks sekresyonlarından yüksek oranda izole edilir (2).

Son yıllarda *A.baumannii* suşlarında başta karbapenemler olmak üzere aminoglikozidler, kinolonlar gibi pek çok antibiyotiklere karşı gelişen direnç nedeniyle tedavide sorunlar yaşanmakta ve bu durum ampirik tedavi seçeneklerini önemli ölçüde kısıtlamaktadır. Özellikle karbapenemler de dahil olmak üzere çoklu ilaca dirençli *A.baumannii* suşlarında tedavi seçenekleri kısıtlıdır (1-2). (Karbapenem direnci dahil olmak üzere çoklu antibiyotik direnci sergileyen *A.baumannii* suşlarının neden oldukları enfeksiyonlarda tedavi seçenekleri kısıtlıdır (1-2).)

Ülkemizde ve dünyada pek çok ülkede karbapeneme

ve diğer antibiyotiklere dirençli çoklu ilaca dirençli *A.baumannii* suşlarına bağlı olarak gelişen nozokomiyal enfeksiyonlar önemli bir sorundur (1-9).

Bu çalışmanın amacı, Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen çoklu ilaca dirençli *A.baumannii* suşlarının çeşitli antibiyotik gruplarına antibiyotik duyarlılıklarının disk-difüzyon veya E-test yöntemiyle belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya 2010-2012 yılları arasında Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi, Dahiliye, Genel Cerrahi Yoğun Bakım Ünitelerinde yatan 70 hastanın tek bir klinik örneğinden izole edilen 70 *A.baumannii* suşu dahil edildi.

Suşların 20'si kan, 18'i derin trakeal aspirat, 14'ü yara, 13'ü idrar, 3'ü kateter, 1'i balgam, 1'i ise beyin-omurilik sıvısı (BOS) örneğinden izole edildi. *A.baumannii* suşlarında kolistin (CO), tigesiklin (TG), doripenem (DOR), piperasilin-tazobaktam (TZP), sefoperazon-sulbaktam (CES) duyarlılıkları E-test yöntemiyle, imipenem (IMP), meropenem (MEM), tikarsilin-klavunat (TIM), siprofloksasin (CIP), sefepim (FEB), ampisilin-sulbaktam (SAM), tobramis (TOB), netilmisin (NET), amikasin (AK) duyarlılıkları ise disk-difüzyon yöntemiyle çalışıldı.

A.baumannii suşlarının izole edildiği klinik örneklere göre dağılımları Tablo 1'de gösterildi.

Tablo 1. A.baumannii suşlarının izole edildiği klinik örneklerin dağılımı (n:70)

Klinik örnek türü	Sayı (%)
Kan	20 (28.5)
Derin trakeal aspirat	18 (25.7)
Yara	14 (20)
İdrar	13 (18.5)
Kateter	3
Balgam	1
Beyin-omurilik sıvısı (BOS)	1
Toplam	70

Bulgular

Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardan izole edilen çoklu ilaca dirençli A.baumannii suşlarında test edilen antibiyotiklere karşı değişen oranlarda direnç saptandı.

İzole edilen çoklu ilaca dirençli A.baumannii suşlarının test edilen antibiyotiklere direnç oranları Tablo 2’de gösterildi.

Tablo 2. Yoğun bakım ünitesinden izole edilen çoklu ilaca dirençli A.baumannii suşlarının antibiyotik direnç oranları

Antibiyotikler*	Duyarlı Sayı (%)	Dirençli Sayı (5)	Orta Duyarlı Sayı (%)	MİK50 (µg/ml)	MİK90 (µg/ml)
CO	70 (100)	0	0	0.125	0.75
TG	57 (81)	5 (7)	8 (11)	0.75	128
DOR	7 (10)	60 (86)	3 (4.2)	36	128
TZP	4 (5.8)	66 (94)	0	256	256
CES	7 (10)	63 (90)	0	32	256
IMP**	4 (5.7)	66 (94.2)	0		
MEM**	4 (5.7)	66 (94.2)	0		
TIM**	3 (4.3)	67 (95.7)	0		
CIP**	0 (0)	70 (100)	0		
FEB**	3 (4.3)	67 (95.7)	0		
SAM**	7 (10)	63 (90)	0		
TOB**	5 (7)	63 (90)	0		
NET**	14 (20)	56 (80)	0		
AK**	12 (17)	58 (83)	0		

Antibiyotikler*: CO :kolistin,TG : tigesiklin, DOR :doripenem, TZP :piperasilin-tazobaktam,

CES: sefoperazon-sulbaktam ,IMP : imipenem, MEM: meropenem, TIM : tikarsilin-klavunat, CIP :siprofloksasin, FEB :sefepim, SAM :ampisilin-sulbaktam,TOB :tobramisin, NET: netilmisin, AK:amikasin

(**) Antibiyotik duyarlılıkları sadece disk difüzyon yöntemiyle çalışılmıştır

Tartışma

Acinetobacter baumannii özellikle yoğun bakım ünitesinde mortalite oranı yüksek seyreden ventilatörle ilişkili pnömonilerin en sık karşılaşılan etkenidir (3).

A.baumannii suşları farklı mekanizmalarla pekçok antibiyotik grubuna direnç gösterebilir. Ülkemizde pekçok merkezde yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda çoklu ilaca dirençli *A.baumannii* suşları ve artan antibiyotik direnci oranları bildirilmektedir. Çoklu ilaca dirençli *A.baumannii* izolatlarına bağlı olarak gelişen enfeksiyonların mortalite oranı yüksektir (4-5).

Dede ve ark (5) İstanbul'da yoğun bakım ünitesinden izole edilen 172 *A.baumannii* suşunda yaptıkları çalışmada AK'e %64, CIP'e %76, CES'a %79, TZP'a %84, IMP ve MEM'e %92 oranında direnç saptarken, CO ve TG'e direnç bildirmemişlerdir.

Ünal ve Gracia'nın (6) 48 Avrupa hastanesinde 2002-2004 yılları arasında yaptıkları MYSTIC çalışmasında *A.baumannii* suşlarında MEM'e %26.9, IMP'e ise %32 oranında direnç bildirmişlerdir. Aynı çalışmada suşların seftazidim (CAZ), siprofloksasin ve gentamisine direnç oranları; %67.6, %66 ve %52.4 olarak belirlenmiştir.

Balcı ve ark. (7) Konya'da yaptıkları çalışmada nozokomiyal enfeksiyon etkeni olan 79 *A.baumannii* suşunda antibiyotik duyarlılıklarını disk difüzyon yöntemiyle araştırmışlardır. Çalışmada sefalosporinlere %95 oranında, TZP'a %84, tetrasikline %92, CIP'ne %82, SAM'e %81, AK'ne %66, TOB'ne %71, MEM'e %63, IMP'e ise %49 oranında direnç bildirmişlerdir.

Yavuz ve ark. (8) *A.baumannii* suşlarında SAM, CAZ ve TZP'a karşı direnç oranlarını sırasıyla; %82, %82 ve %72 olarak belirlemişlerdir.

Yolbaş ve ark (9) Diyarbakır'da 270 hastanın klinik örneklerinden izole edilen *A.baumannii* suşunda AK'ne %76, SAM'ne %94, FEP'e %95, CAZ'e %95, CIP'e %93, TZP'a %92, IMP'e %87, MEM'e %87, AK'ne %76, tetrasikline %84 oranında direnç saptamışlardır.

Aral ve ark. (10) Kahramanmaraş'da 2010 yılında yaptıkları çalışmada 130 *A.baumannii* suşunda antibiyotik duyarlılıklarını otomatize sistemle CAZ'e %91, AK'e %81, IMP'e %72 oranında bildirmişlerdir.

Kuşçu ve ark.(11) çoğul antibiyotik dirençli 121 *A.baumannii* suşunda E-test yöntemiyle yaptıkları çalışmada suşların 6'sında (%5) TG'e karşı direnç bildirmişlerdir.

Türkiye'de altı merkezin katıldığı HITIT-1 çalışmasında *A.baumannii* suşlarında IMP direnci %52.2, CES direnci %4.3, TZP direnci ise %78.7 olarak rapor edilmiştir (12).

Mansur ve ark. (13) yaptığı çalışmada *A.baumannii* suşlarında TZP'a %90, IMP'e %61, MEM'e %64, CIP'ne %84, CO'ne %9 oranında direnç bildirirken, TG'e direnç bildirmemişlerdir.

Özdemir ve ark. (4) *A.baumannii* suşlarında yaptıkları çalışmada CO'ne direnç bildirmezken, TG'ne %1 oranında direnç saptamışlardır. Kurtoğlu ve ark. (14) klinik örneklerden izole edilen *A.baumannii* suşlarında yaptıkları çalışmada CO duyarlılığını %95-99, TG duyarlılığını ise %79-88 arasında, Dede ve ark.(5) ise yoğun bakımdan izole edilen suşlarda yaptıkları çalışmada CO ve TG duyarlılığını %100 olarak bildirmişlerdir.

Özdemir ve ark. (4) yaptıkları çalışmada *A.baumannii* suşlarında CO'ne direnç belirlememişken TG'ne %1 oranında direnç saptamışlardır. Kurtoğlu ve ark. (14) klinik örnekten izole edilen *A.baumannii* suşu ile yaptıkları çalışmada CO duyarlılığını %95-99, TG duyarlılığını ise %79-88 olarak, Dede ve ark.(5) ise yoğun bakımdan izole edilen suşlarda yaptıkları çalışmada CO ve TG duyarlılığını %100 olarak belirlemişlerdir.

Korkmaz ve ark. (15) 308 *A.baumannii* suşunda yaptıkları çalışmada CO'e %7.2, TG'e %14.7, NET'e %18, TOB'e %23.6 oranında direnç bildirmişlerdir.

Sunduğumuz çalışmada kolistine direnç saptamadık ancak tigesikline E-test yöntemiyle %7 oranında direnç saptadık. Belirlediğimiz tigesiklin direnci ülkemizde yapılan çalışmalarda saptanan direnç oranlarına (%1-%14) yakındır (5,15).

Ertürk ve ark. (16) yaptıkları çalışmada *A.baumannii* suşlarında TZP'a %80, MEM'e %76, IMP'e %92 oranında direnç bildirmişlerdir.

Karagöl ve ark. (17) Edirne'de 92 *A.baumannii* suşunda disk difüzyon yöntemiyle yaptıkları çalışmada TZP'a %93.4, seftazidime %92.3, FEB'e %89.1, SAM'a %70.6, AK'e %76, tetrasikline %89.2, CIP'ne %84.7, IMP'e %54.3, MEM'e %68.4 oranında direnç belirlemişlerdir.

Sunduğumuz çalışmada TZP'e %94, IMP ve MEM'e %94.2, DOR'e %86, SAM'a %90, CES'e %90, TOB'e %90, AK'e %83, NET'e %80 oranında direnç saptandı.

Çekin ve ark. (18) Antalya'da yaptıkları çalışmada 94 *A.baumannii* suşunda E-test yöntemiyle yaptıkları çalışmada IMP, MEM ve DOR'e direnç oranlarını sırasıyla; %77.7, %83 ve %87.2 olarak bildirmişlerdir. Sunduğumuz çalışmadaki karbapenem direnç oranları Çekin ve ark. (18) bildirdikleri direnç oranlarına yakındır.

Evren ve ark. (19) 50 çoklu ilaca dirençli *A.baumannii* suşunda sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle yaptıkları çalışmada IMP'e %92, MEM'e %96, AK'e %86 oranında direnç saptarken, CO'ne direnç bildirmemişlerdir.

Sonuç

Hastanemizde iki yıllık sürede yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli örneklerinden izole edilen çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii* suşlarında kolistin direnci saptanmazken, tigesikline %7 oranında direnç saptanmıştır. Karbapenemlere yüksek oranda direnç saptanması ise dikkat çekiciydi.

Bu nedenle yoğun bakım ünitesinde ampirik antibiyotik tedavisi planlanırken antibiyotik duyarlılık sürveyans verileri göz önüne alınmalıdır

Kaynaklar

1. Eliopoulos GM, Maragakis LL, Peri TM. *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46: 1254-63.
2. Howard A, Donoghue MO, Feeney A, Sleator RD. *Acinetobacter baumannii* An emerging opportunistic pathogen. *Virulence* 2012; 3(3): 243-250.
3. Dizbay M, Çağlar Ö, Arman D. Ventilatörle ilişkili pnömoni etkenlerinde çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter baumannii* suşlarında sefoperazon-sulbaktam ile netilmisin kombinasyonunun invitro sinerjistik etkisi. *ANKEM Derg* 2008; 22: 28-31.
4. Özdemir M, Erayman İ, Gündem NS, Baykan M, Baysal B. Hastane infeksiyonu etkeni *Acinetobacter baumannii* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması. *ANKEM Derg* 2009; 23: 127-132.
5. Dede B, Kanadalı A, Karagöz G, Çomoğlu Ş, Bekteşoğlu F, Yücel FM. Yoğun bakım ünitesinde izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik dirençlerinin araştırılması. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2013; 9: 20-23.
6. Unal S, Gracia-Rodriguez JA. Activity of meropenem and comparators against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. isolated in the MYSTIC Program, 2002-2004. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2005; 53: 265-71
7. Balcı M, Bitirgen M, Kandemir B, Arıbaş ET, Erayman İ. Nozokomiyal *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılığı. *ANKEM Derg* 2010; 24 (1):28-33.
8. Yavuz MT, Şahin İ, Behçet M, Öztürk E, Kaya D. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2006; 20(2): 107-10.
9. Yolbaş İ, Tekin R, Güneş A, Kelekçi S, Şen V, Tan İ, Uluca Ü. Bir üniversite hastanesindeki *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *J Clin Exp Invest* 2013;4 (3): 318-321.
10. Aral M, Doğan S, Paköz NİE. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotiklere direnç oranlarının araştırılması. *ANKEM Derg* 2010; 24(4):215-219.
11. Kuşcu F, Öztürk DB, Tütüncü E, Uslu M, Gürbüz Y, Gülen G, Şencan İ. Çoğul antibiyotik dirençli *Acinetobacter baumannii* izolatlarında tigesiklin duyarlılık oranlarının E-test yöntemiyle araştırılması. *Klinik Dergisi* 2009; 22 (2): 48-51.
12. Gür D, Gülay Z, Akan ÖA, Aktaş Z, Kayacan ÇB, Çakıcı Ö, ve ark. Türkiye’de hastane izolatu Gram negatif bakterilerde yeni beta-laktam antibiyotiklere direnç ve GSBL tipleri: Çok merkezli HİTİT sürveyansının sonuçları. *Mikrobiyol Bul* 2008; 42: 537-544.
13. Mansur A, Kuzucu Ç, Ersoy Y, Yetkin F. İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezinde 2008 yılında yatan hastalardan izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg*; 2009; 23: 177-181.
14. Kurtoglu MG, Opuş A, Kaya M, Keşli R, Güzelant A, Yüksekaya Ş. Bir Eğitim Araştırma Hastanesinde klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında antibakteriyel direnç (2008-2010). *ANKEM Derg* 2011; 25: 35-41.
15. Korkmaz P, Çağlar FÇ, Aykın N, Alpay Y, Güldüren HM, Bilgili H, ve ark. Antibiotic resistance in *Acinetobacter baumannii* strains isolated from nosocomial infections. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*. DOI: 10.4328/JCAM.3156.
16. Ertürk A, Çopur Çiçek A, Köksal E, Köksal Ş, Özyurt S. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. *ANKEM Derg* 2012; 26: 1-9.
17. Karagöl Ç. Hastane kökenli *Acinetobacter baumannii* izolatlarının antibiyotik duyarlılıkları ve imipenem dirençli izolatların genotiplendirilmesi. *Uzmanlık Tezi, Edirne, 2008; sayfa: 1-75.*
18. Çekin Y, Ertekin D, Baysan BÖ, Turhan Ö, Dağlar D, Öngüt G, VE ARK. Nozokomiyal *Acinetobacter baumannii* suşlarının imipenem, meropenem ve doripenem duyarlılıkları. *Gaziantep Tıp derg* 2013; 19(3): 185-187.
19. Evren E, Göçmen JS, Demirbilek M, Alışkan HE. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii* suşlarının imipenem, meropenem, kolistin, amikasin ve fosfomisin duyarlılıkları. *Gazi Medical Journal* 2013;24:1-4.

Sorumlu Yazar: Doç. Dr. Salih Cesur

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ulucanlar cad. Cebeci-Ankara
E-mail: scesur89@yahoo.com

İnverted Papillom Hastalarının Retrospektif Analizi

Retrospective Analysis of Patients with Inverted Papilloma

Sabri Köseoğlu¹, Mehmet Ali Çetin², Kürşat Murat Özcan², Aykut İkinciogulları², Murat Kılıç², Hüseyin Dere²

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, KBB Anabilim Dalı

²Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, KBB Kliniği

Geliş Tarihi : 04.02.2016

Kabul Tarihi : 30.03.2016

Özet

Amaç: Bu çalışma ile inverted papillom tanısı almış olan hastalarımıza uygulanan cerrahi tedaviler ve takip sonuçlarının paylaşılması amaçlanmıştır.

Yöntem ve gereçler: 2005-2013 yılları arasında kliniğimizde inverted papillom tanısı ile tedavi edilmiş 20 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalar yaş, cinsiyet, semptomlar, tanı, tümörün evresi, cerrahi yaklaşım ve postoperatif rekürrens yönünden değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hastalar 43-73 yaşları arasında ortalama 56,5±8,68 yaşında idi. En sık burun tıkanıklığı şikayeti tespit edildi. 19 (%85) hastaya endoskopik cerrahi uygulandı. Bir (%5) hastaya endoskopik + eksternal yaklaşım uygulandı. İki hastada (%10) malignite raporlandı. Hiçbir hastada majör komplikasyon gelişmedi. İki hastada (%10) lokal rekürrens izlendi.

Sonuç: İnverted papillom da endoskopik yaklaşım yeterli ve başarılı bir tedavi yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: İnverted papillom, maksiller sinüs, nazal kavite, tek taraflı burun tıkanıklığı

Abstract

Aim: The aim of the study is evaluation of the treatment of patients diagnosed as inverted papilloma.

Material and Methods: Twenty patients who underwent surgical treatment between the years 2005 and 2013 were analyzed retrospectively. Demographic characteristics of patients and stage of tumor, recurrences and surgical approach were recorded.

Results: The mean age of patients was 56,5±8.68 (range 43 to 73). The main complaint of the patients was nasal stuffiness. 19 (85%) of patients were underwent endoscopic tumor resection and 1 (15%) patient was operated by combination of endoscopic transnasal and external approach. According to the histopathological results, 2 malign materials (squamous cell carcinoma) were excised and, sinonasal inverted papilloma was the most frequent benign pathology. Major complications were not observed in any patient depending on the operation. Local recurrences was observed in 2 patients.

Conclusion: Endoscopic transnasal approach is an adequate and successful method with sinonasal inverted papilloma.

Key Words: Inverted papilloma, maxillary sinus, nasal cavity, unilateral nasal stuffiness

Giriş

İnverted papillom burun ve paranasal sinüslerin sık görülen benign tümördür. Lateral nazal duvardaki Schneiderian epitelinden köken alır (1). İlk kez Ward tarafından 1854 yılında tarif edilmiştir (1). Primer nazal tümörlerin 0.5-4% ünü oluşturur. Beşinci ve altıncı dekatlarda sık görülür. İnsidansı 0,5-1,5/100.000'dir. Temel özellikleri rekürrens göstermesi, lokal agresiv davranışı ve malignite potansiyeli olmasıdır (2). Kemik erezyonu yaparak lakrimal yapılar, orbitaya ve intrakranial yapılar invaze olabilir (3). Malignite oranları %5-15 arasındadır (4).

Tamda öykü, fizik muayene ve CT ya da MRI gibi görüntüleme yöntemleri kullanılır. Kesin tanı histopatolojik olarak konulur.

Krouse ve sonrasında Han ve arkadaşları cerrahi yöntemin belirlenmesi için sınıflandırmalar geliştirmişlerdir (3,4). Tedavisi cerrahi eksizyondur. Cerrahide ilk olarak 1902 yılında Moure tarafından geliştirilmiş eksternal yaklaşım olan lateral rinotomi yöntemi kullanılmıştır. Lateral rinotominin atrofik rinit, pürülan rinore, persistan krut, skar gelişimi gibi birçok komplikasyonu mevcuttur (5). Son yıllarda tedavide endoskopik cerrahinin kullanılması ve rekürrensin diğer yöntemlerden farklı olmaması endoskopik cerrahiye önemli kılmıştır (5). Endoskopik yaklaşımda eksternal yaklaşıma göre daha iyi bir cerrahi görüş, daha az kanama, daha az post operatif ağrı ve daha az krut gelişimi gibi avantajları mevcuttur (4,5). Günümüzde inverted papillom cerrahisinde endoskopik cerrahi altın standart tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir (6). Tüm evreler de ve rekürrenste endoskopik yöntem kullanılmaktadır (7).

Bu çalışmada 2005-2013 yılları arasında kliniğimizde inverted papillom tanısı almış hastalara uygulanan cerrahi tedavilerin ayrıntıları ve sonuçları bildirilmiştir.

Yöntem ve Gereçler

Çalışmaya 2005-2013 yılları arasında kliniğimizde inverted papillom tanısı ile tedavi edilmiş 20 hasta dahil edilmiştir. Hastalar yaş, cinsiyet, semptomlar, tümörün orijin aldığı bölge, komorbid hastalıklar, tanı anındaki evre, cerrahi yaklaşım ve postoperatif rekürrens yönünden değerlendirildi. Tüm hastalara preoperatif paranasal sinüs bilgisayarlı tomografisi (BT) incelemesi yapıldı. Hastalar Krouse sınıflandırılması (3) ile evrelendirildi. Tüm hastalar aynı cerrahi ekip tarafından opere edildi ve postoperatif dönemde belirlenen aralıklarla endoskopik kontrolleri yapıldı.

Bulgular

2005-2013 yılları arasında kliniğimizde tedavi edilmiş 20 hasta incelendi. Hastaların 18'i (%90) erkek, 2'si (%10) kadındı. Hastaların yaşları 43 ile 73 yaş arasında olup ortalama 56,5±8.68 idi.

Kliniğe başvuran hastalardaki en sık şikayet 20 hastada (% 100) burun tıkanıklığı olup ikinci sıklıkta 16 hasta (%80) baş ağrısı idi. (Tablo 1)

Tablo 1: İnverted papillom tanısı ile tedavi edilen hastaların başvuru anındaki şikayetleri

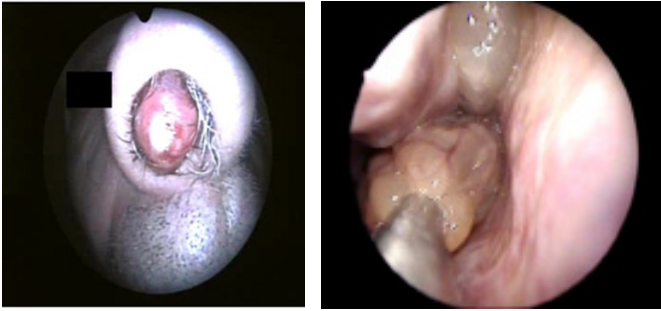
	Hasta sayısı (n)
Burun tıkanıklığı	20 (%100)
Baş ağrısı	16 (%80)
Koku alma bozukluğu	14 (%70)
Rinore	10 (%50)
Epistaksis	5 (%25)
Horlama	4 (%20)

Hastaların 14'ünün (%70) sigara, 4'ünün (%20) düzenli alkol kullanım öyküsü mevcut olup, 10 (%50) hastanın hipertansiyon, 5 (%25) hastanın diyabet, 1 (%5) hastanın temporal yassı hücreli karsinom tanısı mevcuttu.(Tablo 2)

Tablo 2: İnverted papillom tanısı ile opere edilen hastaların komorbid hastalıkları ve alışkanlıkları

Komorbid hastalıklar ve alışkanlıklar	Hasta sayısı (n)	%
Sigara	14	70
Hipertansiyon	10	50
Diyabet	5	25
Alkol	4	20
Temporal Skuamöz Hücreli Karsinom	1	5

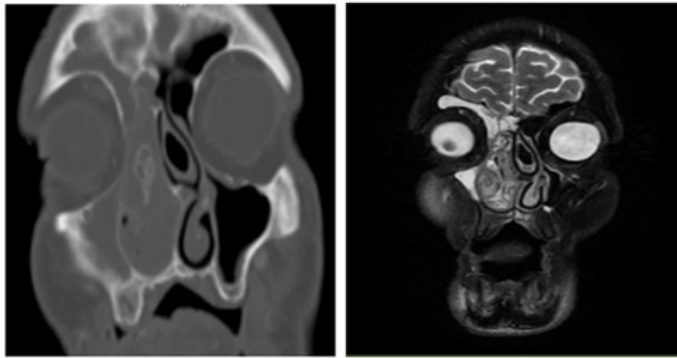
Hastaların 11'inde (%55) patoloji sağ nazal kavitede, 8'inde (%40) sol nazal kavitede, 1 vakada (%5) bilateral izlendi. 17 (% 85) hastada patoloji orta meatus ve çevresinden, 2 hastada (% 10) lamina paprisea ve anterior etmoid hücrelerden, 1 hastada (% 5) sfenoetmoid resesten köken aldığı tespit edildi. Bir hastada tümör anterior naresten dışarı sarkmaktaydı. (Resim 1 ve 2)



Resim 1: Sağ nazal kavitedeki inverted papillomun endoskopik görüntüsü

Resim 2: Sağ anterior naresten dışarı sarkan inverted papillom

Tüm hastalar preoperatif olarak paranazal sinüs tomografisi ile değerlendirildi. Orbita ya da kranial tutulumdan şüphelenilen hastalara paranazal sinüs magnetik rezonans (MR) görüntülemeleri yapıldı.(Resim 3 ve 4)



Resim 3: Sağ nazal kaviteyi tamamen dolduran inverted papillomun paranazal sinüs tomografisindeki görüntüsü

Resim 4: Aynı hastanın paranazal sinüs MR'ındaki görüntüsü

Operasyon öncesi çekilen BT de 3 hastada (%15) lokal kemik destrüksiyonu saptandı. Aynı bulgular operasyon esnasında kontrol edilerek doğrulandı.

Hastalar Krouse evreleme sistemine göre evrelendirildi. Evre 1 hasta izlenmedi. 7 hasta (%35) Krouse evre 2, 11 hasta (% 55) Krouse evre 3, 2 hasta (%10) Krouse evre 4 olarak sınıflandırıldı. Krouse evrelendirme sistemi tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3: Krouse evrelemesi

EVRE1	Tümör tamamen nazal kavitede lokalizedir. Sinüslere veya ektranazal yapılara uzanmamıştır.
EVRE 2	Tümör ostiomeatal kompleks, etmoid sinüs ve maksiler sinüs medial duvarında sınırlıdır. Nazal kavite tutulumu ile beraber ya da izole olabilir.
EVRE 3	Tümör maksiler sinüs lateral, inferior, süperior, anterior ve posterior duvarı ile sfenoid sinüs veya frontal sinüslerden birinde tutulum mevcuttur.
EVRE 4	Tümör nazal kavite veya sinüs sınırlarının dışına uzanmıştır. Orbita, intrakraniyal bölge ya da pterigomaksillar bölge invazyonu görülebilir.

Hastaların 19'una (%95) endoskopik tümör eksizyonu yapılırken, 1 hastaya (% 5) endoskopik yaklaşıma ve lateral rinotomi ile eksternal yaklaşıma kombine edildi. 2 hastada (%10) patoloji inverted papilloma zemininde gelişen yassı hücreli karsinom olarak raporlandı (8). Bu hastada bilateral medial maksillektomi, sağ eksternal etmoidektomi, sağ eksternal frontal sinüs cerrahisi, sol eksternal etmoidektomi, sol endoskopik frontal sinüs cerrahisi ve nazal septum parsiyel rezeksiyonu operasyonu uygulandı. Hastaya postoperatif dönemde radyoterapi verildi. 3 hastada inverted papillomun köken aldığı noktadan eksize edildikten lateral nazal duvardaki mukozal dokular elmas tur ile temizlendi. Hastalara uygulanan cerrahi yöntemler tablo 4'te özetlenmiştir. Malignite saptanan 2 hasta Krouse evre 4 idi. Hastaların hiçbirinde operasyona bağlı majör komplikasyon izlenmedi.

Hastalar operasyon sonrası 8 ile 96 ay arası ortalama 42 ay takip edildi. 2 hastada (% 10) takiplerde rekürrens saptandı.(Tablo 4) Nüks sonrası da endoskopik olarak opere edildi. Hastaların evreleri ile rekürrens arasında bir ilişki izlenmedi.

Tablo 4: İnverted papillom tanılı hastalara uygulanan cerrahi tedaviler ve takip süreleri

Yaş	Cinsiyet	Takip Süresi (ay)	Uygulanan Cerrahi Yöntem
43	E	96	Sağ Medial Maksillektomi+Anterior Etmoidektomi
44	E	10	Sol Medial Maksillektomi
45	E	8	Bilateral Medial Maksillektomi +Bilateral Eksternal Etmoidektomi+Bilateral Endoskopik Frontal Sinüs Cerrahisi+Nazal Septum Parsiyel Rezeksiyonu
48	K	36	Sol Total Etmoidektomi+Konka Rezeksiyonu
50	E	20	Sol Anterior Etmoidektomi+Konka Rezeksiyonu
50	E	24	Sağ Anterior Etmoidektomi+ Endoskopik Maksiller Sinüzotomi
52	E	40	Sol Total Sfenoetmoidektomi+Maksiller Sinüzotomi
54	E	42	Sol Medial Maksillektomi
56	K	36	Sağ Medial Maksillektomi+Konka Rezeksiyonu+Anterior Etmoidektomi
56	E	42	Sol Medial Maksillektomi
56	E	50	Sol Medial Maksillektomi+Anterior Etmoidektomi
58	E	30	Sağ Medial Maksillektomi
60	E	74	Sağ Sfenoetmoidektomi
61	E	50	Sağ Medial Maksillektomi
61	E	40	Sol Total Etmoidektomi+Maksiller Sinüzotomi
63	E	40	Sağ Medial Maksillektomi+Konka Rezeksiyonu
65	E	50	Sol Anterior Etmoidektomi+Konka Rezeksiyonu
67	E	45	Sağ Medial Maksillektomi+Konka Rezeksiyonu+Total Etmoidektomi
68	E	60	Sol Medial Maksillektomi
73	E	48	Sağ Total Etmoidektomi+Maksiller Sinüzotomi

Tartışma ve Sonuçlar

İnverted papilloma sıklıkla 5. ve 6. dekatta görülen benign bir tümördür. Erkeklerde daha sık görülür (9). Bielamowicz'in yaptığı bir meta analiz çalışmasında kadınların erkeklere oranı 1/3 olarak bulunmuştur (10). Hastalarımızda kadınların erkeklere oranı 1/9 olup bu oran çeşitli çalışmalarda 3/4'den 1/12' e kadar değişmektedir. Bielamowicz'in çalışmasında ortalama yaş olan 53 olup, hastalarımızın yaş ortalaması $56 \pm 8,68$ 'dir (10).

Molina ve arkadaşlarının 61 vakalık serisinde en sık şikayet hastaların %91'inde izlenen burun tıkanıklığı olup bunu %46 ile rinore izlemiştir (11). Hastalarımızın tamamında en belirgin şikayet unilateral burun tıkanıklığıdır (%100). Bunu baş ağrısı (% 80), rinore ve epistaksis (% 50) izlemektedir. Burun tıkanıklığı tüm yayımlanmış serilerde birinci sıradadır. Bu nedenle tek taraflı burun tıkanıklığı olan vakalarda dikkatli olunmalıdır.

Stankiewicz ve Girgis'in serisinde sol/sağ taraf tutulum oranı 7/6'dır (12). Literatürde bilateral tutulum (1-4%) nadir olarak yer almıştır (13,14). Çalışmamızda 8 hastada (%40) tümör sol nazal kavite, 11 hastada (%55) sağ tarafta

görülmesi olup 1 hastada (%5) bilateral izlenmiştir. Oransal olarak sol/sağ taraf tutulumu 8/11'dir. En sık lateral nazal duvar, daha sonra sırasıyla maksiler sinüs, septum ve frontal sinüsten kaynaklanır (15). Bizim çalışmamızda da 17 (% 85) hastada patoloji orta meatus ve çevresinden, 2 hastada (% 10) lamina paprisea ve anterior etmoid hücrelerden, 1 hastada (% 5) sfenoetmoid resesten kaynaklanıyordu.

Mirza ve ekibinin 63 vakalık inverted papillom serisinde %7.1 senkron, %3,6 metakron malignite raporlanmıştır (16). Birçok çalışmada bu oran 5-15 % seviyelerindedir (17). Malign transformasyon çalışmamızda 2 hastada (% 10) saptanmış olup literatür ile koreledir.

Operasyon öncesi cerrahi planlamada sık kullanılan evreleme sistemlerinden biride Krouse evrelemesidir (3). Constantino ve ekibi 28 vakalık serisinde hastalarını Krouse sistemine göre %7.1 T1, %25.0 T2 , %63.4 T3 ve % 3.6 T4 olarak evrelemiştir (17). Preoperatif bilgisayarlı tomografi ile birlikte yaptığımız evrelemede literatürle uyumlu olarak Evre 3 hasta sayısı çoğunluğu oluşturmaktadır (18). Çalışmamızda evre 1 hasta izlenmemiş olup, 7 hasta (%35) evre 2, 11 hasta (%55) evre 3, 2 hasta (%10) evre 4 olarak izlendi.

Endoskopik cerrahideki gelişmeler son yıllarda eksternal yaklaşım yerini endoskopik cerrahinin alması sağlamıştır. Endoskopik cerrahinin iyi cerrahi alan sağlaması, operasyon alanını büyütmesi, daha az kanama ve post operatif ağrı gibi avantajları mevcuttur (4,7,17,19). Reh ve ark. inverted papillomlarda endoskopik cerrahinin açık cerrahi kadar güvenli olduğunu ayrıca hastanede kalış süresini ve morbiditeyi azalttığını vurgulamışlardır (20). Harvinder ve ark. 5 hasta ile yaptıkları çalışmada tüm hastalara endoskopik mediyal maksillektomi uygulamış ve 23 aylık takiplerinde nüks saptamamışlardır (21). Wang ve ark. inverted papillom tanılı 86 hasta ile yaptıkları çalışmada 23 hastaya transnazal endoskopik cerrahi, 63 hastaya lateral rinotomi uygulamış. Lateral rinotomi uygulanan hastalarda % 9.5 nüks saptamış, transnazal endoskopik cerrahi uygulanan hastalarda ise nüks saptamamışlardır. Ayrıca transnazal endoskopik cerrahi ile yüzde operasyona bağlı skar gelişimi ve anatomik şekil bozukluğu olmadığını, lateral rinotomi uygulanan hastalarda ise fasiyal skar ve deformite gelişiminin bulunduğunu, bu sebeple transnazal endoskopik cerrahinin sınırlı vakalarda daha çok tercih edilen teknik olması gerektiğini vurgulamışlardır (22). Kim ve ark. 136 hasta ile yaptıkları çalışmada konvansiyonel cerrahi ile endoskopik cerrahi uygulanan hastaları karşılaştırmışlar, endoskopik cerrahi uygulanan hastalarda nüks oranını %4.3, konvansiyonel cerrahi uygulanan hastalarda nüks oranını %9.5 bulmuşlardır. Ayrıca endoskopik cerrahi ile hastanede kalış süresini ortalama 4.6 gün, konvansiyonel cerrahi ile 9.5 gün saptamışlardır. Hastaların endoskopik cerrahi sonrası şikayet oranını %3.2, konvansiyonel cerrahi sonrası şikayet oranını ise %33.3 olarak elde etmişler ve endoskopik eksizyonun efektif ve etkili bir tedavi olduğunu vurgulamışlardır (23). Çalışmamızda 20 hastanın 19'una (%95) endoskopik cerrahi uygulanmıştır. Evre 4 bilateral inverted papillom olan hastaya endoskopik cerrahi ve bilateral lateral rinotomi kombine edilerek uygulanmıştır. İverted papillomda nüks çeşitli çalışmalarda % 5,7-32 arasında değişen oranlarda bulunmuştur (8, 24). Ülkemizde yapılan bir çalışmada bu oran %2.5 olarak bulunmuştur ve bu düşük oran hasta seçiminin titiz yapılmasına ve uygulanan cerrahi tekniğe bağlanmıştır (25). Bizim çalışmamızda 2 hastada (%10) rekürrens saptanmıştır. Nüks saptadığımız

vakalar endoskopik opere edilen evre 2 ve 3 hastalardır. Nüks sonrasında endoskopik cerrahi uygulanmıştır. İverted papillom cerrahisinde endoskopik yaklaşımın nüks oranının çalışmamızda da saptadığımız gibi düşük olması bu cerrahinin altın standart olduğunu göstermiştir.

İverted papillom hastalarında tedavide altın standart cerrahidir. Tümörün invaze ettiği anatomik bölge, tümörün boyutu, hastanın genel durumu, cerrahin deneyimi ve tercihi seçilecek tekniği belirlemede önemlidir. İverted papillom hastalarının büyük bir bölümünde transnazal endoskopik cerrahi etkili ve güvenli bir yöntemdir. Yakın gelecekte endoskopik sinüs cerrahisinde bilgisayar destekli navigasyon yardımıyla ve artan klinik tecrübelerle nüks oranlarında ve eksternal yaklaşımda azalma beklenebilir.

Kaynaklar

1. Brown B. The papillomatous tumours of the nose. *J LaryngolOtol* 1964; 58:889-896.
2. Durucu C, Baglam T, Karatas E, Mumbuc S, Kanlikama M. Surgical treatment of inverted papilloma. *J CraniofacSurg* 2009; 20:1985-1988.
3. Krouse JH. Development of a staging system for inverted papilloma. *Laryngoscope* 2000; 110:965-968.
4. Han JK, Smith TL, Loehr T, Toohill RJ, Smith MM. An evolution in the management of sinonasa linverted papilloma. *Laryngoscope* 2001; 111:1395-1400.
5. Lawson W, Patel ZM. The evolution of management for inverted papilloma: an analysis of 200 cases. *OtolaryngolHeadNeckSurg* 2009; 140:330-335.
6. Cannady SB, Batra PS, Sautter NB, Roh HJ, Citardi MJ. New staging system for sinonasal inverted papilloma in the endoscopicera. *Laryngoscope* 2007; 117:1283-1287.
7. Krouse JH. Endoscopic treatment of inverted papilloma: safety and efficacy. *Am J Otolaryngol* 2001; 22:87-99.
8. Özcan KM, Özcan İ, Doğan U, Yıldırım E, Dere H. Paranasal Sinüslerde İverted Papillom Zemininde Gelişmiş Bilateral Yassı Hücreli Karsinomun Bilateral Lateral Rinotomi Yaklaşımı ile Tedavisi. *Sakaryamj* 2015; 5:58-63.
9. Lombardi D, Tomenzoli D, Buttà L, Bizzoni A, Farina D, Sberze F, Karligkiotis A, Castelnuovo P, Nicolai P. Limitations and complications of endoscopic surgery for treatment for sinonasal inverted papilloma: a reassessment after 212 cases. *Head Neck* 2011; 33:1154-1161.

10. Bielamowicz S., Calcaterra T.C., Watson D. Inverting papilloma of the head and neck: the UCLA update. *OtolaryngolHeadNeckSurg* 1993; 109:71-76.
11. Díaz Molina JP, Llorente Pendas JL, Rodrigo Tapia JP, Alvarez Marcos C, Obeso Agüera S, Suárez Nieto C. Inverted sinonasal papillomas. Review of 61 cases. *ActaOtorinolaringolEsp* 2009; 60:402-408.
12. Stankiewicz JA, Girgis SJ. Endoscopic surgical treatment of nasal and paranasal sinus inverted papilloma. *OtolaryngolHeadNeckSurg* 1993; 109: 988- 995.
13. Vrabec DP. The inverted papilloma: a 25 year study. *Laryngoscope* 1994; 104:582-605.
14. Yiotakis J, Hantzakos A, Kandiloros D, Ferekidis E. A rare location of bilateral inverted papilloma of the nose and paranasal sinuses. *Rhinology*. 2002; 40:220-222.
15. Melroy CT, Senior BA. Benign sinonasal neoplasms: a focus on inverting papilloma. *Otolaryngol Clin North Am*. 2006; 39:601-617.
16. Mirza S, Bradley PJ, Acharya A, Stacey M, Jones NS. Sinonasal inverted papillomas: recurrence, and synchronous and metachronous malignancy. *J Laryngol Otol* 2007; 121:857-864.
17. Busquets JM, Hwang PH. Endoscopic resection of sinonasal inverted papilloma: a meta-analysis. *OtolaryngolHeadNeckSurg* 2006; 134:476-482.
18. Constantino GTM, Abdo TT, Romano FR, Voegels RL, Butugan O. The role of endoscopic surgery in the treatment of nasal inverted papilloma. *Braz J Otorhinolaryngol* 2007; 73:71-74.
19. Kraft M, Simmen D, Kaufmann T, Holzmann D. Long-term results of endonasal sinus surgery in sinonasal papillomas. *Laryngoscope* 2003; 113:1541-1547.
20. Reh DD, Lane AP. The role of endoscopic sinus surgery in the management of sinonasal inverted papilloma. *CurrOpinOtolaryngolHeadNeckSurg* 2009; 17:6-10.
21. Harvinder S, Rosalind S, Mallina S, Gurdeep S. Management of sinonasal inverted papillomas: endoscopic medial maxillectomy. *Med J Malaysia* 2008; 63:58-60.
22. Wang HL, Lin ZH, Fan GK, Chen HM. [Management of sinonasal inverted papilloma: endoscopic approach and lateral rhinotomy]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2007; 36:196-198.
23. Kim YM, Kim HS, Park JY, Koo BS, Park YH, Rha KS. External vs endoscopic approach for inverted papilloma of the sino-nasal cavities: a retrospective study of 136 cases. *Acta Otolaryngol* 2008; 128:909-914.
24. Sham CL, Woo JK, van Hasselt CA, Tong MC. Treatment results of sinonasal inverted papilloma: an 18-year study. *Am J Rhinol Allergy* 2009; 23:203-211.
25. Çukurova İ. Sinonazal inverted papillomlara yaklaşımımız. *J Med Updates* 2012; 2:58-62.

Sorumlu Yazar: Sabri Köseoğlu

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı Mentеше/Muğla

E-mail: drskoseoglu@gmail.com

GSM: 0 505 645 99 11

Helicobacter Pylori CagA IgG Pozitif ve Negatif Hastalarda Serum Lipid Parametreleri Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması

The relationship between lipid parameters in Helicobacter pylori CagA IgG positive and negative patients

Narin NASIROGLU¹IMG¹, Cumali EFE¹, Sibel UREYEN¹, Tankut KOSEOGU², Ersan OZASLAN², Hasan TUNCA², Engin SENNAROGLU²

¹Ankara Numune Hastanesi Genel Dahiliye Kliniği, 06100, Ankara, Türkiye

²Ankara Numune Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, 06100, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi : 07.02.2016

Kabul Tarihi : 30.03.2016

Özet

Amaç: Helicobacter pylori (HP) kronik olarak insan midelerini infekte eden bir bakteri olup gastrointestinal sistem dışında bazı hastalıklarla da ilişkili olabileceği yönünde birtakım düşünceler mevcuttur. Virülans belirteci olan CagA'nın, lipid profilini artmış inflamasyona bağlı olarak etkileyebileceği düşünülmekle beraber ateroskleroz patogenezinde ve lipidler üzerinde etkisi halen tartışmalıdır. Çalışmamızın amacı HP CagA IgG olan (pozitif) ve olmayan (negatif) olan hastalarda demografik veriler ve lipid düzeylerini karşılaştırmaktır.

Materyal ve metod: Çeşitli dispeptik şikayetlerle polikliniğimize başvuran ve üre- nefes testi pozitif saptanıp üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılarak biyopsi bulgularında HP pozitif saptanan 74 hasta çalışmaya alındı. Hastaların serum örneklerinde CagA genine ait IgG antikorları ELISA yöntemi ile bakıldı. Hastalar iki gruba ayrıldı. HP CagA negatif (-) (grup 1) ve HP CagA IgG pozitif (+) (grup 2). Total kolesterol (TK), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C), yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C) ve trigliserid seviyeleri tüm hastalarda ölçüldü.

Bulgular: Grup 1'de 36 hasta varken, grup 2'de 38 hasta vardı. Çalışma popülasyonunda HP CagA IgG (+) oranı %51 idi. Hastaların demografik verileri incelendiğinde yaş, cinsiyet, sigara ve alkol alışkanlığı, ekonomik durum ve öğrenim düzeyi arasında heriki grupta fark saptanmazken, mesleki olarak memurluk mesleğine sahip olanlarda her iki grup arasında anlamlı fark saptandı (p=0.013). Total kolesterol grup 1'de 168 mg/dl iken grup 2'de 188.5 mg/dl (p=0.162), LDL düzeyi grup 1'de 110.2 mg/dl iken grup 2'de 116.3 mg/dL (p=0.558), HDL düzeyi grup 1'de 45.2mg / dl iken grup 2'de 43.1 mg/dL (p=0.415), TG seviyesi grup 1'de 105.5 mg/dl iken grup 2'de 111.5 mg/dL (p=0.187) olarak saptandı. Her iki grupta lipid düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Sonuç: Daha önce yapılan çalışmalarda HP CagA IgG pozitifliğinin ateroskleroz gelişimi ve lipid profili üzerine olumsuz etkisinin saptanmasına rağmen çalışmamızda HP CagA IgG negatif ve pozitif hastalarda HDL, LDL, TG ve TK düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Bu sonuçların düşük inflamasyon veya hasta sayısının azlığından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu nedenle HP'nin aterosklerozla olan ilişkisinin belirlenmesinde daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Helicobacter pylori, CagA IgG, lipid profili

Abstract

Aim: Helicobacter pylori (HP) is a bacterium that chronically infect the human stomach which is thought to be associated with certain diseases without the gastrointestinal tract. The virulence marker of HP cytotoxin-associated gene (CagA), may effect the lipid profile due to the increased inflammation, however the role in the pathogenesis of atherosclerosis and lipid profile still is controversial. We aimed to compare the demographic data and the lipid levels of HP infected patients with CagA IgG (positive) and without (negative).

Materials and Methods: The 74 patients with various dyspeptic complaints and whose urea breath tests were detected as positive also biopsy of the upper gastrointestinal system endoscopy revealed HP positive were included to the study. The IgG antibody of CagA gene was measured by ELISA method in serum samples. Patients were divided into two groups. H. pylori CagA IgG negative (-) (group 1) and H. pylori CagA IgG positive (+) (group 2). Total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and triglyceride levels were measured in all patients.

Results: In group 1, while the 36 patients in group 2, had 38 patients. Totally, 36 patients were detected in 1, while group 2 had 38 patients. The HP CagA IgG (+) rate was found 51% in study population. The demographic data of the patients revealed that age, gender, smoking, alcohol consumption, economic status and education status were not different between the groups, but patients who had the profession of civil servant, a significant difference was found between the groups ($p=0.013$). Total cholesterol was found 168 mg/dL in group 1, while in group 2 it was 188.5 mg/dL ($p=0.162$), LDL level of group 1 was found 110.2 mg/dL, while in group 2 it was found 116.3 mg/dL ($p=0.558$), HDL level was detected 45.2 mg/dL in group 1, while in group 2 it was found 43.1 mg/dL ($p=0.415$), TG level of group 1 was 105.5 mg/dL, while in group 2 it was found 111.5 mg/dL ($p=0.187$), respectively. No significant difference was found in terms of lipid levels in both groups.

Conclusion: Previous studies suggest that HP CagA IgG positivity may have an adverse role in lipid profile and development of atherosclerosis, in spite of this theory in our study, we did not detect any significant changes between HDL, LDL, TG and TC levels in HP CagA IgG positive and negative patients. We consider these results are due to the small number of patients or low-grade inflammation. Therefore, further studies are needed to determine the relationship of H. pylori CagA and atherosclerosis.

Keywords: Helicobacter pylori, CagA IgG, lipid profile

Giriş

Helicobacter pylori (HP), gram negatif, unipolar, spiral veya kıvrımlı, hareketli, künt veya yuvarlak uçlu, 4-6 adet unipolar kamçıya sahip, mikroaerofilik bir bakteridir. Helicobacter' ler genellikle midede yaşarlar ve mukus tabakasında kolonize olmak için üreaz enzimine ihtiyaç duyarlar (1). İnfekte çoğu bireyde dispepsi ve kronik gastrit gelişirken, yaklaşık %15-20' sinde midenin daha ciddi hastalıkları; mukozaya eşlik eden lenfoid doku lenfoması (MALT) ve midenin karsinoması gelişebilmektedir (2). Üst gastrointestinal sistemle ilgili pek çok patolojiden sorumlu tutulmasının yanında, demir eksikliği anemisi, migren, koroner kalp hastalıkları, ateroskleroz, diabetes mellitus ve insulin direnci gibi gastrointestinal sistem dışı bazı hastalıkların etiopatogenezinde de ilişkisi olduğu yolunda çalışmalar yoğunluk kazanmaktadır (1,3). HP ile infekte kişiler kronik bir inflamasyona maruz kalmakta ve bu inflamasyon sonucu oksidatif stres artmaktadır. Artan oksidanlar ve azalan antioksidanlar ateroskleroz ve kanser için zemin hazırlamaktadır (4). Düşük dansiteli lipoprotein (LDL)'in oksidasyonu ateroskleroz oluşumunda ana rolü oynamaktadır (5). Sitotoksin ilişkili gen A (CagA), HP virulans belirteci olup, artmış lokal inflamasyon ve mide

adenokarsinomu ile birliktedir (6). HP yalnızca mide epitelinde kolonize olup ayrıca özofagus, duodenum gibi metaplazik mide epiteli bulunan herhangi bir yerde mukus tabakasının altında yerleşebilir. Nötrale yakın bir ortamda yaşayarak bakterisidal olan mide sıvısından korunabilmektedir. Organizmanın kişinin mukus bikarbonat bariyerini zayıflatan musin eritici bir proteaz ve doku kültür hücre dizilerinde vakuolizasyona yol açan sitotoksin salgıladığı bilinmektedir (VacA). HP vakalarının yaklaşık %60'ında gösterilen 87 DA (Dalton Angstrom) ağırlığında bir protein olan bu sitotoksin, elektron mikrograftarla in vivo olarak görülmekte, in vitro şekli ise hücre kültürlerinin inkübasyonu ile gösterilebilmektedir. 128 kDA ağırlığında sitotoksin A veya CagA (cytotoxin associated gene A) denen ikinci bir protein daha vardır. CagA proteini taşıyan suşlar daha virulandırılar (7).

Ateroskleroz ile HP ilişkisi arasında yayınlar çelişkili sonuçlar verirken, CagA pozitifliğinin vasküler hastalıklar ile ilişkili olduğuna dair çeşitli kanıtlar mevcuttur (3). Yapılan çalışmalar HP infeksiyonuna bağlı olarak lipid profilinde ateroskleroz lehine değişiklikler ve özellikle yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düşüklüğü olduğunu ortaya koymuştur (8). Tüm bu bilgilerin

ışığında, çalışmamızda farklı gastrointestinal sistem yakınmaları ile başvurup üre nefes testi pozitif çıkan ve sonrasında üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapıp çeşitli histopatolojik bulgular saptanan hastalarda HP'ye karşı oluşmuş CagA IgG antikorları bakılıp, pozitif ve negatif suşlar ile infekte olan hastalarda lipid profilini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Hastalar; Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi (ANEAH) dahiliye polikliniklerine, 2007 ile 2009 tarihleri arasında, gastroduodenal semptomların araştırılması amacıyla başvuran, üre-nefes testi pozitif saptanan ve Özözofagogastroduodenoskopi yapılarak tanı konulan toplam 74 hasta çalışmaya alınmıştır.

Hastaların, 20'si kadın, 54'ü erkekti. Ortalama yaş: CagA negatif grupta 46.4±19.5, CagA pozitif grupta 51.5±18.9 idi. Hiperlipidemi tanısı olan, alkol ve sigara kullanımı, sedanter yaşam tarzı olan, antihiperlipidemik ilaç kullanan, diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, hipotiroidi, kollajen doku hastalığı ve malignensi öyküsü olanlar ayrıca son 3 ay içerisinde bismut, antasit, non-steroidal anti-inflamatuvar ilaç tedavisi, H2 reseptör blokörü, proton pompa inhibitörü, sukralfat kullanmış ve /veya son 1 yıl içerisinde HP eradikasyon tedavisi alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların hepsinde üre-nefes testi pozitif olarak saptanmıştı. Histopatolojik bulgular baz alınarak, histopatoloji ve üre nefes testinin her ikisi pozitif ise vaka pozitif hasta grubuna alındı. kabul edildi. Üre nefes testi pozitif olmasına rağmen histopatolojik olarak HP negatif ise vaka negatif hasta grubuna dahil edildi.

Üst gastrointestinal sistem endoskopik incelemesi

Endoskopik inceleme ANEAH endoskopi laboratuvarında, fiberoptik endoskoplar kullanılarak yapıldı (Fujinon marka. System-4400). Endoskopik işlem sırasında histopatolojik örnekleme için antrum ve korpustan birer adet biyopsi örneği alındı.

H. pylori'nin varlığı histopatolojik olarak değerlendirildi. Tüm antral biyopsi örnekleri histolojik inceleme için %10 formalin ile fikse edildi. Parafin balmumu ile tespit edilip kesitlere bölündü. Tüm doku bölümleri histolojik inceleme için Hematoksilen-Eosin ve May-Grünwald-Giemsa ile boyandı. Tüm mide örnekleri aynı patolog tarafından çalışmanın içeriğinden ve klinik bilgilerden haberi olmaksızın değerlendirildi.

Labaratuvar Analizleri

Hastaların lipid ölçümleri için açlık kan örnekleri antekübital venden alındı. 12 saat açlık sonrası alınan kan örnekleri düz tüpe alınıp oda ısısında pıhtılaşması için 20-30 dk bekletildi ve ardından 3000 g 5 dk santrifüj edilip -80 °C'de analiz edilene kadar donduruldu. Total kolesterol ve

trigliserid (TG) enzimatik kolorimetric testleriyle ölçüldü. Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C) homojen enzimatik kolorimetric test ile ölçüldü. Çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (VLDL) için TG/5 formülü kullanıldı.

Mikroelisa Kiti (CagA IgG) Değerlendirilmesi

Endoskopik işlem yapılan günün sabahı hastalardan aç karnına ELISA analizleri için antecubital venden 10 cc venöz kan örnekleri alınarak -20 °C'de inceleme yapılacak güne kadar saklandı. HP pozitif olan hastalarda CagA proteinine özgül antikor varlığını saptamak için mikroelisa kiti (CagA IgG) kullanıldı. Kitin bildirilen duyarlılığı >%98 iken, özgüllüğü >%98 idi. Çalışmaya başlamadan önce serumlar oda sıcaklığına alınarak erimeleri sağlandı. Sonuçlar ünite/ml (arbitrary units per mililiter, arb/ml) cinsinden kantitatif olarak belirtildi. CagA >5 arbU/ml'in üzerinde olan değerler pozitif olarak kabul edildi. 5 arbU/ml'in altında olan değerlerdeki örnekler ise Cag-Ag IgG antikorunu negatif kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Sürekli ölçümlü değişkenler ortalama ± std.sapma veya ortanca (minimum-maksimum) şeklinde gösterilirken nominal değişkenler olgu sayısı ve (%) olarak ifade edildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Student's t testi ile bağımsız grup sayısının ikiden fazla olması durumunda Tek Yönlü Varyans Analizi ile ortancalar yönünden farkın önemliliği ise bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testi ile bağımsız grup sayısının ikiden fazla olması durumunda Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Kruskal Wallis test istatistiği sonucunun önemli bulunması halinde anlamlı farka neden olan grup/grupları tespit etmek amacıyla parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testleri yapıldı. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Tam Sonuçlu Olasılık testi ile değerlendirildi. p<0.05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastalar HP CagA IgG bandı (-) (grup 1) ve HP CagA IgG bandı (+) (grup 2) olarak iki gruba ayrıldı. Grup 1' de 36 hasta varken, grup 2' de 38 hasta vardı. Çalışma popülasyonunda HP CagA IgG (+) oranı %51 idi. Tablo 1 hastalara ait demografik verileri göstermektedir. Hastaların yaş, cinsiyet, meslek, sigara ve alkol alışkanlığı, ekonomik durum ve öğrenim düzeyi heriki grupta karşılaştırılmıştır. Mesleki olarak memurluk mesleğine sahip olanlarda heriki grup arasında anlamlı fark saptanırken (p=0.013), diğer faktörler açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ayrıca

HP CagA IgG pozitif ve negatif bireylerin mesleklere göre dağılımı (Şekil 1) ve alışkanlıklara göre grupların dağılımı gösterilmektedir (Şekil 2).

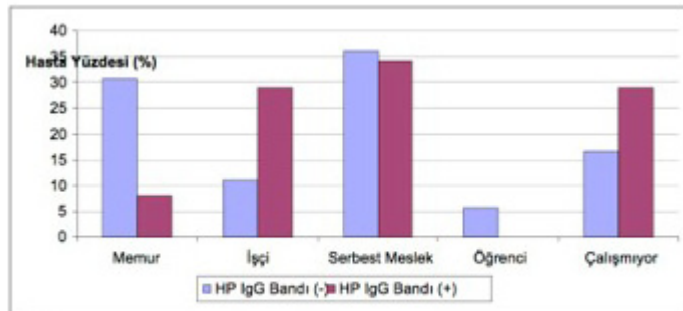
Tablo I. HP IgG Bandı negatif ve pozitif bireylere ait demografik veriler

Değişkenler	HP IgG Bandı (-) (n=36)	HP IgG Bandı (+) (n=38)	p
Yaş	46.4±19.5	49.6±18.2	0.477a
Cinsiyet			0.702b
Kadın	9 (%25)	11 (%28.9)	
Erkek	27 (%75)	27 (%71.1)	
Meslek			
Memur	11 (%30.6)	3 (%7.9)	0.013b
İşçi	4 (%11.1)	11 (%28.9)	0.056b
Serbest Meslek	13 (%36.1)	13 (%34.2)	0.864b
Öğrenci	2 (%5.6)	-	0.233c
Meslek Yok	6 (%16.7)	11 (%28.9)	0.209b
Alışkanlıklar			
Sigara	11 (%30.6)	14 (%36.8)	0.568b
Alkol	2 (%5.6)	2 (%5.3)	1.000c
Ekonomik Durum			0.343b
İyi	7 (%19.4)	3 (%7.9)	
Orta	21 (%58.3)	26 (%68.4)	
Kötü	8 (%22.2)	9 (%23.7)	
Öğrenim Düzeyi			0.068b
Okur yazar değil	6 (%16.7)	7 (%18.4)	
İlkokul	14 (%38.9)	21 (%55.3)	
Ortaokul	4 (%11.1)	6 (%15.8)	
Lise	8 (%22.2)	4 (%10.5)	
Üniversite	4 (%11.1)	-	

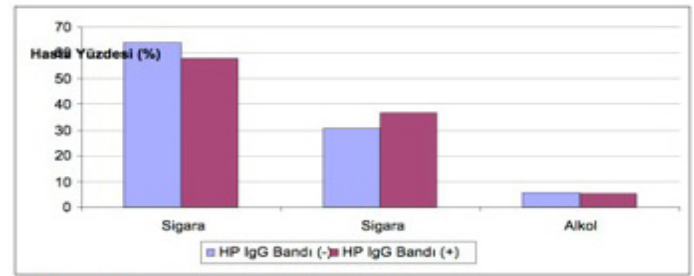
Student's t testi.

b Pearson'un Ki-Kare testi.

c Fisher'in Tam Sonuçlu Olasılık testi.



Şekil 1. Mesleklere Göre Grupların Dağılımı



Şekil 2. Alışkanlıklara Göre Grupların Dağılımı

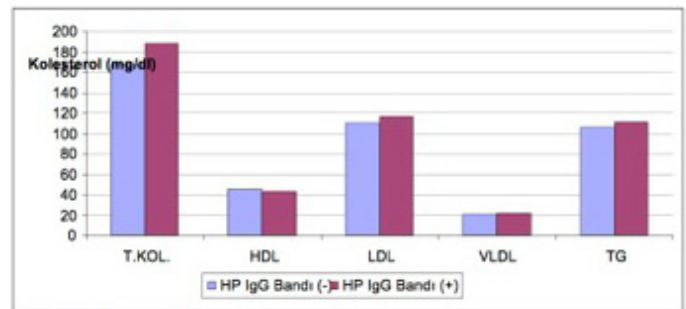
Hastaların lipid düzeyleri tablo 2' de karşılaştırılmıştır; Total kolesterol grup 1' de 168 mg/dl iken grup 2' de 188.5 mg/dl (p=0.162), LDL düzeyi grup 1' de 110.2 mg/dl iken grup 2' de 116.3 mg/dl (p=0.558), HDL düzeyi grup 1' de 45.2mg / dl iken grup 2' de 43.1 mg/dL (p=0.415), TG seviyesi grup 1' de 105.5 mg/dl iken grup 2' de 111.5 mg/dL (p=0.187) olarak saptandı. Her iki grupta lipid düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Şekil 3' te HP IgG Bandı negatif ve pozitif gruplar arasındaki lipid düzeyi karşılaştırılmıştır.

Tablo II. HP IgG Bandı negatif ve pozitif bireyler arasındaki lipid profilinin karşılaştırılması

Değişkenler	HP IgG Bandı (-) (GRUP 1)	HP IgG Bandı (+) (GRUP 2)	P değeri
Total kolesterol	168 (93-310)	188.5 (100-344)	0.162b
HDL	45.2±11.8	43.1±10.1	0.415a
LDL	110.2±46.0	116.3±43.0	0.558a
VLDL	20.5 (11-110)	22 (11-55)	0.186b
Trigliserid	105.5 (55-550)	111.5 (58-275)	0.187b

a Student's t testi.

b Mann Whitney U testi.



Şekil 3. Lipid Düzeyleri

Tartışma

Uzun süreli HP enfeksiyonuna bağlı olarak ortaya çıkan immün ve inflamatuvar cevabın hem lokal hem de uzak organlarda etki yarattığının ortaya konması günümüz bilgilerine dayanılarak aterosklerozun patogenezinde enfeksiyonun yeri halen tartışılan konulardan birisidir. İnfeksiyon etkenlerinin direkt yolla endotel hücrelerini etkilemesi ile gelişebilecek hasarın yanında, indirekt

olarak da sitokin, akut faz reaktanları, fibrinojen ve çapraz immün reaksiyonlarla ateroskleroz sürecini etkileyebileceği düşünülmüştür (9). HP ve *Chlamydia pneumoniae* enfeksiyonları ile lipid profili ilişkisini araştıran bir çalışmada HP enfeksiyonunun azalmış HDL, Apo AI düzeyleri ve artmış Apo B ile ilişkili olduğu saptanmıştır (10).

HP seropozitifliği ile kardiyovasküler risk faktörlerini inceleyen 1650 kişilik bir çalışma da Japonya'da yürütülmüştür. HP seropozitif bireylerde HDL'nin daha düşük olduğu izlenmiştir (11).

Bir çalışmada HP'nin lipid profili, CRP ile olan ilgisi araştırılmış ve HP seropozitifliğinin artmış serum kolesterol, LDL ve Apo B ile düşmüş HDL ve Apo AI oranları ile ilişkili olduğu yönünde saptanmış ayrıca HP ile CRP arasında ilişki bulunamamıştır. Çalışmanın diğer bir bulgusu da lipid profil değişikliklerinin HDL düşüklüğü dışında peptik ülser ile ilgisinin olmadığı saptanmıştır. Bu da HP enfeksiyonuna bağlı gelişen düşük düzeyde inflamasyonun bile aterosklerotik lipid profili oluşturabileceğini düşündürmektedir (12).

TNF- α 'nın LPL aktivitesini, enzim sentezini inhibe ederek azalttığı hayvan deneylerinde ortaya konmuştur (13). Ardından yapılan diğer araştırmalarda, TNF- α enjeksiyonun trigliserid düzeylerini yükselttiği gösterilmiştir. Enfeksiyonlar, kanser ve travma gibi insülin direncinin arttığı durumlarda TNF- α 'nın yüksek olduğu gözlenmiştir (14).

Çalışmamızda lipid profili açısından HP CagA pozitif ve negatif gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Parente ve arkadaşlarının, yaptığı prospektif bir çalışmada asemptomatik ardışık 494 kişide lipid parametreleri, hemostatik faktörler ve inflamasyon parametreleri HP CagA IgG seropozitifliği ile olan ilişkisi değerlendirmiştir. Bu parametreler ile CagA IgG arasında anlamlı fark saptanmamıştır (15).

Chimenti ve arkadaşları 211 sağlıklı bireyde HP CagA lipid profilini incelemiştir. HP CagA pozitif kişilerde lipid parametrelerinde değişiklik saptamazken, CagA negatiflerde kolesterol, LDL ve Kol/HDL oranında artış saptanırken lipoprotein a (Lp a)' da düşme izlenmiştir (16).

Salgado ve arkadaşları (17), HP lipopolisakaritlerini (LPS) virulans belirteci olarak test etmişlerdir. Sıçanlarda, değişik LPS'lerin TNF- α düzeyine, mitojenik aktiviteye ve dalak büyümesine olan etkilerini incelemeye çalışmışlardır. Araştırmacılar düşük aktivite ve yüksek aktivite gösteren iki farklı LPS grubu izole etmişlerdir. Daha belirgin epitelyum hasarı ve inflamasyon yaratan LPS'ler, düşük virulansa sahip olduğu düşünülen CagA negatif, S1bm2, s2m2 suşlarından elde edilmiş, en düşük LPS aktivitesi, ise virulansı yüksek kabul edilen CagA pozitif, s1m1 suşlarında izlenmiştir. Bu bulgular HP' de CagA ve VacA'nın

yanında halen tam olarak ortaya koyamadığımız farklı virulans belirteçleri olduğuna işaret edebilir. Bu bilgilerle uyumlu olarak, Sung ve arkadaşları (12), HP seropozitifliği sonrası gelişen lipid profil değişikliklerinden sadece HDL'nin peptik ülser hastalığı ile ilgili olduğunu, diğer lipid parametrelerinin ise peptik ülserden bağımsız olduğunu bildirmiştir. Bu durum peptik ülserle yakın ilgisi olan CagA'nın da lipid profil değişiklikleri ile çok yakın ilgisi olmadığını indirekt olarak gösterebilir.

CagA'nın lokal olarak daha yoğun inflamasyon yarattığı ve gastrik komplikasyonlar ile yakından ilişkili olduğu ortaya konmuştur (18). Schmuely ve arkadaşları (19), descending aortada transözefagial eko ile aterosklerotik plak varlığının CagA ile ilişkili olduğunu, CagA negatif grupta ilişki saptanmadığını belirlemiştir.

Çalışmamızın bazı limitasyonları mevcuttur. Birincisi HP CagA pozitif ve negatif gruplar arasında HDL kolesterol düzeylerinde ve diğer lipid parametrelerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Daha önceki çalışmalarda gözlenen HDL düşüklüğü veya LDL yüksekliğinin bu çalışmada saptanmamasının sebebi hasta sayımızın düşük olmasına veya bakterinin yaptığı düşük inflamasyon derecesine bağlı olabilir. İkinci olarak çalışmada kontrol grubu bakılamamıştır. Kontrol grubu bakılamamasının sebebi çalışma maliyetinin yüksek olmasından kaynaklanmaktadır.

Sonuç

Patojen olabileceği gösterilen HP CagA pozitif bakteriler, mide komplikasyonları ile yakın ilişkili olduğu kadar, mide dışı komplikasyonlar ile ilişkili olmayabilir. Bu konu ile ilgili yapılacak olan çalışmalar ileride daha iyi aydınlanmamıza olanak sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 323(8390):1311-1315.
2. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol ClinNorth Am* 1993; 22:5-19.
3. Pasceri V, Patti G, Cammarota G, Pristipino C, Richichi G, Di Sciascio G. Virulent strains of *Helicobacter pylori* and vascular diseases: a meta-analysis. *Am Heart J*. 2006; 6:1215-1222.
4. Stemme S, Faber B, Holm J, Wiklund O, Witztum JL, Hansson GK. T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:3893-3897.
5. Baskerville A, Newell DG. Naturally occurring chronic gastritis and *Campylobacter pylori* infection in the rhesus monkey. A potential model for gastritis in man. *Gut*. 1988; 29:465-472.
6. Vaira D, Holton J, Ricci C, Menegatti M. Review article: the transmission of *Helicobacter pylori* from stomach to stomach. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15(1):33-42.

7. Moran AD. Pathogenic properties of Helicobacter pylori. Scand J gastroenterol. 1996; 31 (suppl 215):22-31.
8. Niemela S, Karttunen T, Korhonen T, Laara E, Karttunen R, Ikaheimo M, Kesaniemi YA. Could Helicobacter pylori infection increase the risk of coronary heart disease by modifying serum lipid concentrations? Heart. 1996;75(6):573-575.
9. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? Lancet. 1997; 350(9075):430-436
10. Hoffmeister A, Rothenbacher D, Bode G, Persson K, Marz W, Nauck MA, Brenner H, Hombach V, Koenig W. Current infection with Helicobacter pylori, but not seropositivity to Chlamydia pneumoniae or cytomegalovirus, is associated with an atherogenic, modified lipid profile. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001; 21(3):427-432.
11. Takashima T, Adachi K, Kawamura A, Yuki M, Fujishiro H, Rumi MA, Ishihara S, Watanabe M, Kinoshita Y. Cardiovascular risk factors in subjects with Helicobacter pylori infection. Helicobacter 2002; 7(2):86-90.
12. Sung KC, Rhee EJ, Ryu SH, Beck SH. Prevalence of Helicobacter pylori infection and its association with cardiovascular risk factors in Korean adults. Int J Cardiol 2005; 102(3):411-417.
13. Fried SK, Zechner R. Cachectin/tumor necrosis factor decreases human adipose tissue lipoprotein lipase mRNA activity. J Lipid Res. 1989; 30(12):1917-1923.
14. Peraldi P, Spiegelman B. TNF-alpha and insulin resistance: summary and future prospects. Mol Cell Biochem. 1998; 182(1-2):169-175.
15. Parente F, Imbesi V, Cucino C, MacOni G, Russo U, Duca PG, Bianchi Porro G. Helicobacter pylori CagA seropositivity does not influence inflammatory parameters, lipid concentrations and haemostatic factors in healthy individuals. J Intern Med. 2000; 247(2):213-217.
16. Chimienti G, Russo F, Lamanuzzi BL, Nardulli M, Messa C, Di Leo A, Correale M, Giannuzzi V, Pepe G. Helicobacter pylori is associated with modified lipid profile: impact on Lipoprotein(a). Clin Biochem. 2003; 36(5):359-365.
17. Salgado F, Garcia A, Onate A, Gonzalez C, Kawaguchi F. Increased in-vitro and in-vivo biological activity of lipopolysaccharide extracted from clinical low virulence vacA genotype Helicobacter pylori strains. J Med Microbiol. 2002; 51(9):771-776.
18. Peek RM Jr, Miller GG, Tham KT, Perez-Perez GI, Zhao X, Atherton JC, Blaser MJ. Heightened inflammatory response and cytokine expression in vivo to cagA+ Helicobacter pylori strains. Lab Invest. 1995; 73(6):760-770.
19. Shmueli H, Passaro DJ, Vaturi M, Sagie A, Pitlik S, Samra Z, Niv Y, Koren R, Harel D, Yahav J. Association of CagA+ Helicobacter pylori infection with aortic atheroma. Atherosclerosis. 2005; 179(1):127-132.

Sorumlu yazar: Uzm. Dr. Narin Nasıroğlu İmga
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Kliniği
GSM: +905056492934
e.mail: xnarinx@yahoo.com

Öğretmenlerin Özgül Öğrenme Güçlüğü İle İlgili Bilgi Düzeyleri ve Damgalama: Çok Merkezli Bir Çalışma

The Misinterpretations And Stigmatization Of Teachers On Spesicif Learning Disorders: A Multi-Center Study

Hesna GÜL¹, Esra YÜRÜMEZ², Ahmet GÜL³, Hilal Tuğba KILIÇ⁴, Merve GÜNAY AY⁴

¹Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları,

²Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları,

³Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları,

⁴Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ABD

Geliş Tarihi : 23.02.2016

Kabul Tarihi : 30.03.2016

Özet

Amaç: Bu çalışmada, öğretmenler arasında Özgül Öğrenme Güçlüğü (ÖÖG) hakkındaki damgalama ve yanlış bilgilendirme düzeyini araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma Türkiye'nin farklı coğrafi bölgelerinde çalışan öğretmenlere ulaşabilmek amacıyla çok merkezli olarak yürütülmüş, ilköğretimde görev yapan öğretmenlere anket yoluyla ulaşılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya katılan öğretmenlerin %53.8'i kadın (n:92), %46.2'si erkektir (n:79). Kadınların %60.8'inin, erkeklerin %59.5'inin daha önce ÖÖG tanısını duymuş oldukları, kadınların daha çok doktor ve arkadaşlarından, erkeklerinse televizyondan duydukları saptanmıştır. Erkeklerin ÖÖG'yi daha çok dikkat eksikliğine, kadınlarınsa ailesel ve genetik faktörlere bağladığı, her iki grupta da katılımcıların ortalama %20'sinin ÖÖG olan çocuklarda zeka geriliği olduğuna inandıkları saptanmıştır. ÖÖG belirtilerinden en sık görülenlerin bilinme oranlarını da tarayan anket sonuçlarına göre; kadın öğretmenlerin %54.3'ünün erkek öğretmenlerinse %39.2'sinin tüm belirtileri bildiği, belirtilerden en sık tanınanların ise okuma hızının düşük olması ve harf karıştırma belirtileri olduğu belirlenmiştir. Kadın öğretmenlerin %39.1'inin, erkek öğretmenlerin %51.9'unun ÖÖG olan çocukların farklı sınıflarda okumaları gerektiğini düşündükleri, kadınların %26.1'inin, erkeklerin %24.1'inin kendi çocuklarının ÖÖG olan bir çocukla sınıf arkadaşı olmasını istemedikleri saptanmıştır.

Sonuç: ÖÖG olan çocuklara ilişkin öğretmenlerin bilgi düzeylerinin yeterli olmadığını ve pek çok yanlış değerlendirmenin öğretmenler arasında kabul gördüğünü gösterilmiştir. Öğretmenlere yönelik bilgilendirme ve damgalamayı azaltma yönünde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Damgalama, dışlama, öğretmen, Özgül Öğrenme Güçlüğü

Abstract

Aim: The purpose was to assess the stigmatization and misinterpretations of teachers on specific learning disorders (SLD).

Method: This was a multi-central study aimed to attain teachers from different regions. The questionnaires, including items about features of SLD and tendency to stigma, were attained to teachers by hand or online.

Results: 53.8% (n:92) of teachers were women and 46.2% (n:79) were men. The female (60.8%) and male (48.5%) teachers had known about SLD diagnose. They heard SLD from doctors and friends (for women) and television (for men). Female teachers thought genetic factors whereas males thought attention deficit caused SLD. Nearly 20% of them believed that mental retardation occurred with SLD. The symptoms of SLD were known by females (54.3%) and males (39.2%). The most known symptoms were reading problems and word confusion during writing. The necessity to train in special classes for students with SLD was supported by 39.1% of women and 51.9% of men. 26.1% of women and 24.1% of men did not prefer their children to be classmate of a SLD child.

Conclusion: The results showed that the misinformations and stigmatization about SLD are common among teachers. Education programmes for teachers are needed in order to minimise stigma.

Keywords: Exclusion, Specific Learning Disorders, stigma, teacher

Giriş

Özgül Öğrenme Güçlüğü (ÖÖG), DSM-5'te (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders/ Psikiyatri-k Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı) (1) bireyin okuma, yazılı anlatım ve/veya matematik alanında güçlükler gösterdiği nörogelişimsel bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır (Tablo I.). Bununla birlikte çocukluk döneminden itibaren motor becerilerde yetersizlik görülebilmektedir (2, 3). Akademik ya da günlük yaşamda sorunlara yol açabilen ÖÖG, sözlü ya da yazılı anlatımda dili anlama ve kullanma ile ilgili süreçlerde güçlüklerle karakterizedir. Bireyin dinleme, düşünme, konuşma, okuma, yazma, heceleme ve hesap yapma becerilerinde bozulmalar görülebilmektedir (4, 5).

Tablo I. DSM-V Tanı Ölçütleri (2013)

<p>A. Gerekli girişimlerde bulunulmuş olmasına karşın, en az altı aydır süren aşağıdaki belirtilerden en az birinin varlığı ile belirli, öğrenme ve okul becerilerini kullanma güçlükleri:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Sözcük okumanın yanlış ya da yavaş ve çok çaba gerektiriyor olması2. Okunanın anlamını anlama güçlüğü3. Harf harf söyleme/yazma güçlükleri4. Yazılı anlatım güçlükleri5. Sayı algısı sayı gerçekleri ya da hesaplama güçlükleri6. Sayısal akıl yürütme güçlükleri
<p>B. Etkilenen okul becerileri, kişisel olarak uygulanan geçerli başarı ölçümleri ve kapsamlı klinik değerlendirme ile doğrulandığı üzere, kişinin kronolojik yaşına göre beklenenden önemli ölçüde ve ölçülebilir derecede altındadır ve okul ya da işle ilgili başarıyı ya da günlük yaşam etkinliklerini ileri derecede bozar.</p>
<p>C. Öğrenme güçlükleri okul yıllarında başlar, ancak etkilenen okul becerileriyle ilgili gerçekler, kişinin sınırlı yeterliğini aşmadıkça tam olarak kendini göstermeyebilir.</p>
<p>D. Öğrenme güçlükleri, anlık yetiyitimleri, düzeltilmemiş görme ya da duyma keskinliği, diğer ruhsal ve sinirsel bozukluklar, ruhsal toplumsal güçlükler, okulda kullanılan dili tam bilmeme ya da eğitsel yönergelerin yetersizliği ile daha iyi açıklanamaz.</p>

ÖÖG olan öğrencilerin % 85-90'ının okuma ve dil sorunu yaşadığı ve bu öğrencilerde gözlemlenen en büyük sorunun okuma alanında olduğu belirtilmektedir (6, 7). Doğrudan entelektüel beceriler ya da genel gelişim ile ilgili sorunlara ya da nörolojik bozukluklara bağlı olmadığı bilinmektedir. Her ne kadar nörobiyolojik kökeni kabul görse de, genetik etkenlerin risk faktörleriyle etkileşimi etiyolojiyi daha iyi açıklamaktadır (8).

Eş hastalanım durumlarının çocuğun ÖÖG ile baş etmesini zorlaştırdığı düşünülmektedir (9). En sık eşlik eden hastalık Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu olmakla birlikte (10), ÖÖG tanısı alan çocuklarda anksiyete, depresyon belirtileri, düşük özgüven, duygusal çekilme, somatik yakınmalar çok sık görülebilmektedir. Bu nedenle ÖÖG bazı psikopatolojiler için risk faktörü olarak görülmektedir (11- 13).

Yaşam boyu süren ÖÖG'nin, okuma dışında yazma, matematik alanında güçlüklerle seyrettiği, ruh sağlığını tehdit ettiği, kişilerarası ilişkilerde, eğitimin sürdürülmesinde, meslek sahibi olmada olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir (14, 15).

Aile ve öğretmenler tarafından ÖÖG çoğu zaman zeka geriliği ile eş tutulmakta ve tedavisi olmayan bir hastalık olarak görülmekte, bu yaklaşım çocuğun arkadaşlarından farklı olarak algılanmasına yol açabilmektedir.

Bir bireyin "normal" çoğunluktan farklı bir özelliğe sahip olması nedeniyle sosyal olarak dışlanması damgalama (stigma) olarak tanımlanmıştır. Olumsuz değerlendirme ve yargılamalar sonucu damgalamanın içselleştirilmesi, bireyin örselenmesine yol açabilmektedir (16). Örselenmeye daha açık olunan çocukluk çağında öğretmen ve akranları tarafından damgalanma, dışlanma hissine yol açarak benlik algısına zarar verebilir.

ÖÖG olan öğrencilerin ders başarısında gösterdikleri gerilik yanı sıra sınıf ortamında daha az popüler oldukları ve düşük kabul düzeyine sahip oldukları, akranlarınca dışlandıkları (17, 18), reddedilme durumlarında yalnızlık hissederek daha uyumsuz davranışlar sergiledikleri gösterilmiştir (19). Dolayısıyla bu öğrencilerin dışlanma ve damgalanmaya daha duyarlı oldukları ve bununla baş etmekte zorlandıkları öngörülebilir.

Öğrenme güçlüğü yaşayan ergenlerle yapılan bir çalışmada, özel eğitim gereksinimi olduğu belirlenen öğrencilere yönelik damgalamanın etkileri araştırılmıştır. Damgalanan öğrencilerin okula olan ilgileri, akademik özgüvenleri, başarı algıları ve okul faaliyetlerine katılımının azaldığı saptanmıştır. Buna ek olarak erkek öğrencilerin daha fazla etkilendiği, olumlu ve destekleyici öğretmen ve ebeveyn tutumlarının koruyucu rol oynadığı belirlenmiştir (20).

Çocukluk çağının sık görülen psikiyatrik bozuklukları arasında yer alan ve hem ders başarısını hem de çocuğun benlik saygısını olumsuz yönde etkilediği bilinen ÖÖG'nin, farklı kültür ve toplumlarda hakkındaki bilgi düzeylerini ölçen çalışmalar oldukça azdır.

Okul yaşamının ilköğretim çağında, çocuğun akademik başarısının ötesinde kişilik gelişimine etkisi göz önünde bulundurulduğunda, sağlıklı nesillerin yetişmesinde eğitimcilerin rolü yadsınamaz. Bu bağlamda öğretmenlerin çocukların bilişsel ve sosyal alanlardaki eksiklerinden dolayı onları damgalama eğilimleri önem kazanmaktadır. Bu çalışmada, Türkiye'nin farklı coğrafi bölgelerinde çalışan öğretmenler arasında ÖÖG hakkındaki damgalama eğilimi ve yanlış bilgilenme düzeyinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç Ve Yöntem

İlköğretim düzeyinde görev yapan öğretmenler hem basılı olarak hem de internet aracılığıyla doldurulmak üzere hazırlanmış anketler yoluyla çalışmaya davet edilmiştir.

Araştırmanın yazarları tarafından oluşturulan anket, öğretmenlerin ÖÖG ile ilgili bilgi düzeylerini ve damgalama eğilimlerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Çalışmanın amacı ve içeriği anketin ön sayfasında bilgilendirme notu şeklinde yer almıştır.

Anket kişisel bilgileri içeren sorularla başlamaktadır. İlk bölümde, ÖÖG'yi daha önce duyup duymadıkları, hangi yolla duydukları, nedeni, belirtileri, hangi tedavi yöntemini bildiklerine yönelik çoktan seçmeli 5 soru içermektedir. Anketin 2. bölümünde sık bilinen yanlış değerlendirmelerin ("ÖÖG olan çocuklar her derste zorlanır", "ÖÖG zeka geriliği ile birlikte görülür", "ÖÖG dikkat eksikliği ile birlikte görülür", "ÖÖG tedavi edilemez", "ÖÖG olan çocuklar farklı sınıflarda okutulmalıdır") doğru ya da yanlış şeklinde işaretlenmesi istenmiştir. Sonraki bölümde damgalama ve dışlama eğilimi ("ÖÖG olan bir çocuk sizin çocuğunuzun sıra arkadaşı olsa bu sizi rahatsız eder miydi?", "ÖÖG olan çocuklar sizce sınıfın düzenini bozar mı?", "Özgül öğrenme güçlüğü tanısı alan çocuklar sizce

okullarda ek haklara sahip olmalı mıdır?", "ÖÖG olan çocukların ailelerinde başka psikolojik sorunlar bulunur mu?") evet-hayır seçenekleri ile sorgulanmıştır.

Türkiye'nin farklı coğrafi bölgelerinde çalışan öğretmenlere ulaşabilmek amacıyla çok merkezli olarak yürütülen bu çalışmada, anketin tamamını eksiksiz dolduran öğretmenler çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışma için yerel etik kurul onayı alınmış ve Helsinki İlkeler Deklarasyonuna uyularak gerçekleştirilmiştir.

Verilerin toplanmasının ardından, SPSS.18 paket programı ile veri girişi yapılarak istatistik analiz yapılmıştır. Bu çalışma temel olarak tanımlayıcı verilerden oluşmaktadır. Grup içi farkların araştırılması amacıyla yapılan değerlendirmelerde Fischer ve Ki-kare testleri kullanılmış, anketlerden elde edilen "yanlış değerlendirme" ve "damgalama" skor farkları t-testi ve ANOVA ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya 171 ilköğretim öğretmeni katılmıştır. Öğretmenlerin 92'si kadın (%53.8), 79'u erkektir (%46.2). Kadınların yaş ortalaması 32.3±7.2, erkeklerin yaş ortalaması 36.4±7.5'dir. Öğretmenlerin buldukları coğrafi bölgeler Tablo II.'de gösterilmiştir.

Tablo II. Demografik verilerin karşılaştırılması

Demografik Özellikler	Kadın		Erkek		İstatistik, p
	n	%	n	%	
Yaş ortalaması	32.3±7.2		36.4±7.5		0.80
Hangi Bölgeden Katılıyor					
• Marmara	17	18.5	0	0	
• Ege	18	19.6	47	59.5	
• Karadeniz	2	2.2	0	0	
• İç Anadolu	38	41.3	14	17.7	
• Akdeniz	13	14.1	8	10.1	
• Doğu Anadolu	1	1.1	9	11.4	
• Güney Doğu Anadolu	3	3.3	1	1.3	
Özgül öğrenme güçlüğü tanısını daha önce hiç duydunuz mu?					
evet	66	60.8	47	59.5	0.06
Gazeteden?					
evet	8	8.7	9	11.4	0.36
Televizyondan?					
evet	14	15.2	15	19	0.32
Bir doktordan?					
evet	21	22.8	8	10.1	0.02
Bir yakın/tanıdıktan					
evet	31	33.7	2	27.8	0.25

Kadın öğretmenlerin %60.8'inin, erkeklerin %59.5'inin ÖÖG tanısını daha önce duydukları, aradaki farkın istatistiksel olarak da anlamlı olduğu saptanmıştır (p:0.06). ÖÖG tanısını kadın öğretmenler daha çok doktorlardan ve arkadaşlarından, erkek öğretmenlerse televizyondan ve arkadaşlarından duyduklarını belirtmişlerdir. Daha az sıklıkla gazeteden ve bir doktordan duyduklarını ifade etmişlerdir. Doktordan duyma konusunda her iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p:0.02).

Erkeklerin ÖÖG'nin nedenini daha çok dikkat eksikliğine (p:0.01), kadınlarınsa ailesel ve genetik faktörlere bağladığı görülmüştür (p:0.05). Her iki grupta da katılımcıların

yaklaşık %10 oranında ÖÖG olan çocuklarda zeka geriliği olduğuna inandıkları saptanmıştır.

ÖÖG belirtilerinin sorgulanmış, kadın öğretmenlerin %54.3'ünün ve erkek öğretmenlerin %39.2'sinin tüm belirtileri tam olarak bildiği, belirtilerden en sık tanınanların ise her iki cinsiyet grubu içinde de okuma hızının düşük olması ve yazarken harf karıştırma olduğu belirlenmiştir. Yapılan karşılaştırmalarda cinsiyetler arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p:0.03).

Kadın (4.7±2.8) ve erkek öğretmenler (4.5±2.5) arasında ÖÖG ile ilgili genel bilgi düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p:0.25). Bilgi düzeyleri Tablo III.'te gösterilmiştir.

Tablo III. Öğretmenlerin ÖÖG bilgi düzeylerinin karşılaştırılması

ÖÖG Bilgi Düzeyi	Kadın		Erkek		İstatistik
	n	%	n	%	
Sizce özgül öğrenme güçlüğü'nün nedeni nedir?					
• Çocuğun zekasının iyi olmaması	11	12	15	19	0.14
• Ailesel, genetik geçiş	45	48.9	28	35.4	0.05
• Çevre kaynaklı bir sorun	12	13	15	19	0.19
• Dikkat eksikliği	31	33.7	40	50.6	0.01
• Diğer(doğum komplikasyonu, eğitimsiz kalmak..)	3	3.3	1	1.3	0.18
Sizce aşağıdakilerden hangisi ya da hangileri Özgül Öğrenme Güçlüğü'nün belirtilerindedir?					
• Okuma hızı düşüktür, okumayı sevmez.	41	44.6	49	62	0.01
• Yazı yazarken harf karıştırması, harfleri eksik yazma, satır atlama gibi hatalar yapar.	48	52.2	52	65.8	0.04
• El yazısı okunaksızdır, yavaş ve çirkin yazar.	39	42.4	44	55.7	0.05
• Gördüğü şeyleri aklında tutmakta zorlanır, bir şeklin benzerini bulmakta zorluk yaşar.	46	50	38	48.1	0.46
• Ne söylendiğini anlamakta güçlük yaşar.	41	44.6	44	55.7	0.09
• Sağını solunu, günlerin sırasını, saat ve para hesabını karıştırır.	37	40.2	36	45.6	0.29
• hepsi	50	54.3	31	39.2	0.03
Özgül öğrenme güçlüğü'nü tedavi eden en iyi yöntem nedir?					
• İlaç tedavisi	1	1.1	0	0	0.53
• psikoterapi	14	15.2	10	11.1	0.39
• Özel eğitim	74	80.4	69	87.3	0.15
• diğer	3	3.3	0	0	
• ÖÖG hakkında bilgi düzeyi (10 puan üzerinden)	4.7±2.8		4.5±2.5		0.25

Kadın öğretmenlerin %21.7'sinin, erkek öğretmenlerin ise %16.5'inin ÖÖG olan çocuklarda zeka geriliği olduğuna, kadın öğretmenlerin %27.2'sinin, erkek öğretmenlerin ise %30.4'ünün her derste zorlanacaklarına inandıkları görülmüştür. Cinsiyetler arası farka rastlanmamıştır ($p>0.05$). Beraberinde dikkat eksikliği olduğunu düşünen kadın öğretmen oranı (%78.3) ile erkek öğretmen oranı (%96.2) arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (<0.001). Hayat boyu devam ettiğini bilen kadın öğretmen sayısı (%52.2), erkek öğretmen sayısından (%29.1) daha fazla bulunmuştur ($p:0.002$).

Kadın öğretmenlerin %50, erkek öğretmenlerin %65.8 oranında çocukların ailelerinde başka psikiyatrik sorunlar olduğunu düşündükleri görülmüştür. Cinsiyetler arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p:0.03$).

Farklı sınıflarda okutulmaları gerektiği düşünen kadın öğretmen oranı %39.1, erkek öğretmen oranı ise %51.9'dur. Bu çocukların okulda ek haklara sahip olması gerektiğini belirten kadın öğretmen oranı %80.4, erkek öğretmen oranı ise %87.3'tür. Kadın öğretmenlerin %40.2'sinin, erkek öğretmenlerin %45.6'sının ÖÖG olan çocukların sınıf düzenini bozacağını düşündükleri, kadınların %26.1'inin, erkeklerin %24.1'inin kendi çocuklarının ÖÖG olan bir çocukla sınıf arkadaşı olmasını istemedikleri saptanmıştır. Yapılan karşılaştırmalarda cinsiyetler arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Kadın (14.1 ± 1.7) ve erkek öğretmenler (14.2 ± 1.8) arasında ÖÖG ile damgalama eğilimleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p:0.64$). Damgalamaya ilişkin sonuçlar Tablo IV'te verilmiştir.

Tablo IV. Damgalama ile ilgili sonuçların karşılaştırılması

Damgalama	Kadın		Erkek		p
	n	%	n	%	
Özgül öğrenme güçlüğü olan çocuklarda zeka geriliği de vardır.					
doğru	20	21.7	13	16.5	0.24
ÖÖG olan çocuklar her derste zorlanırlar.					
doğru	25	27.2	24	30.4	0.38
ÖÖG olan çocuklarda dikkat eksikliği de vardır.					
doğru	72	78.3	76	96.2	<0.001
ÖÖG tedavi edilse de tamamen iyileşmez, hayat boyu devam eder.					
doğru	48	52.2	23	29.1	0.002
ÖÖG olan çocuklar normal çocuklardan farklı sınıflarda okutulmalıdır					
doğru	36	39.1	41	51.9	0.06
Özgül Öğrenme Güçlüğü olan bir çocuk sizin çocuğunuzun sıra arkadaşı olsa bu sizi rahatsız eder miydi?					
evet	24	26.1	19	24.1	0.45
Özgül Öğrenme güçlüğü olan çocuklar sizce sınıfın düzenini bozar mı?					
evet	37	40.2	36	45.6	0.43
Özgül öğrenme güçlüğü tanısı alan çocuklar sizce okullarda ek haklara sahip olmalı mıdır?					
evet	74	80.4	69	87.3	0.18
Özgül öğrenme güçlüğü olan çocukların ailelerinde başka psikolojik sorunlar bulunur mu?					
evet	46	50	52	65.8	0.03
Damgalama Toplam Puanı (referans değer=10)	14.1±1.7		14.2±1.8		0.64

Tartışma

Çalışmamızda farklı bölgelerde çalışmakta olan öğretmenlerin, çocuğun akademik ve sosyal yaşantısına pek çok olumsuz etkisi olabilen ÖÖG ile ilgili bilgi düzeyleri ve damgalama eğilimleri araştırılmıştır.

Anket sonuçlarına göre, öğretmenlerin önemli bir kısmının ÖÖG ile ilgili yanlış bilgilere sahip oldukları görülmektedir. Yanlış bilgilendirme sonucu yanlış değerlendirme ve damgalama ihtimali de artmaktadır. Yapılan bir çalışmada yanlış bilgilendirme ve damgalanmanın çocuğun okula ilgisini olumsuz etkilediği, aynı zamanda tedavi sürecine de engel oluşturduğu bildirilmiştir (21).

Bilgi düzeyi ve damgalama açısından cinsiyetler arasında istatistiksel anlamda fark bulunmamıştır ancak erkek öğretmenlerin belirtileri tanıma konusunda daha çok zorlandıkları dikkat çekmektedir. Kadın öğretmenler ÖÖG'yi daha çok doktorlardan ve tanıdıklarından, erkek öğretmenlerse televizyon programları ve gazeteden duyduklarını belirtmişlerdir. Doktorlardan ÖÖG'yi dinleyen erkek öğretmen sayısının çok daha az olduğu dikkat çekmiştir. Özellikle televizyon medya kanalları arasında her kesime kolayca ulaşmak açısından önemli bir araç olmakla birlikte, her zaman doğru şekilde bilgilendirmemektedir. Psikiyatrik hastalıkların daha çok ilgi çeken yönleri vurgulanmakta, bu da damgalanmayı belirginleştirmektedir. Program ve haberlerin çoğu genel olarak kabul görmeyen ya da etkinliği tam olarak kanıtlanmamış tedavi yöntemleri ile ilgilidir (22, 23). Ağır olarak çocuk psikiyatristlerinin katılımıyla yanlış ve eksik bilgilendirmenin önüne geçilmesi hem öğretmenler hem de ebeveynler için yararlı olabilir. Ayrıca bu alanda öğretmenlere yönelik seminer ve eğitim programlarının ülke çapında düzenli olarak yapılmasına ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. Öğretmenlerin bilgi düzeyinin artması ailelerin farkındalık kazanması ve daha doğru yönlendirilmelerine de yardımcı olacaktır.

Aileler ve öğretmenlerin ÖÖG tedavisinde işbirliği içinde olmaları, çocuğun güçlü yönlerinin fark edilerek desteklenmesi ve uygun şekilde yönlendirilmesi, eksikliklerince giderilmesine yardımcı olunması esastır. Çalışmamızda öğretmenlerin önemli bir kısmının ÖÖG olan çocuklarda zeka geriliği olduğuna ve her derste zorlanacaklarına inandığı görülmektedir. Bu durum çocukların güçlü yanlarının fark edilmesini zorlaştırabilir, ihtiyaç duyduğu eğitime ulaşmalarını engelleyebilir. Sosyal açıdan ise öğretmen ve arkadaşları tarafından kabul görmemelerine, kayıtsız kalınmasına, hatta reddedilmelerine yol açabilir. Küçük yaşlarda yaşanan reddedilme deneyimleri, okul başarısının düşmesine,

okulun sevilmeyen bir yer olarak algılanmasına sebep olabilir. İlerleyen yaşlarda ise bu çocukların, okuldan kaçma, suça karışma ve madde kullanımı gibi davranışlarda bulunmalarına neden olmaktadır (24, 25).

Bilgi düzeyi ve damgalama eğilimini değerlendiren, geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmış bir ölçeğin kullanılmamış olması çalışmanın en önemli kısıtlılığıdır. Bu alanda daha geniş örneklem grubuyla yapılan, sadece öğretmenlerin değil, anne ve babaların da dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır. Böylelikle bilinçlendirmeye yönelik programların gerekliliği vurgulanabilir.

Bu çalışma Türkiye'de ÖÖG olan çocuklara ilişkin öğretmenlerin bilgi düzeylerinin yeterli olmadığını ve pek çok yanlış değerlendirmenin öğretmenler tarafından kabul gördüğünü göstermiştir. Sağaltımında eğitimcilere büyük görevler düşen ÖÖG'de, çocukların eğitsel ve sosyal ihtiyaçlarını anlama ve doğru şekilde yaklaşım konusunda öğretmenlere yönelik eğitimler düzenlenmesi hem bilgi hem de olumlu tutumları artıracaktır. Yalnızca ÖÖG için değil, çocukların yaşadığı pek çok güçlük için doğru bilgilendirme ve damgalamayı azaltma yönünde yapılacak çalışmaların önemi açıktır.

Kaynaklar

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Publishing, 2013.
2. Woodward RJ, Paul RS. The performance of fundamental movement skills by elementary school children with learning disabilities. *Physical Educator* 2001; 58:198-206.
3. Zhang J. Fundamental motor skill performances of children with ADD, LD, and MMR—a pilot study. *Palaestra* 2001; 7-9.
4. Katz L, Goldstein G & Beers SR. Learning disabilities in older adolescents and adults: clinical utility of the neuropsychological perspective. Kluwer Academic Publisher; New York; 2002.
5. McQuillan MK. Guidelines for identifying children with learning disabilities. Connecticut State Department of Education. USA; 2010. Online 07/07/2011[http://www.sde.ct.gov/sde/lib/sde/PDF/DEPS/Special/2010_Learning_Disability_Guide_lines_Acc.pdf].
6. Bender WN. Differentiating instruction for students with learning disabilities: New best practices for general and special educators. Corwin Press; 2012.
7. The International Dyslexia Association. *Dyslexia basics*. Baltimore, MD: Author; 2008.
8. Pennington BF. From single to multiple deficit models of developmental disorders. *Cognition* 2006; 101(2):385-413.
9. Carroll JM, Maughan B, Goodman R, & Meltzer H. Literacy difficulties and psychiatric disorders: Evidence for comorbidity. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2005; 46:524-532.

10. Beitchman JH, Young AR. Learning disorders with a special emphasis on reading disorders: a review of the past 10 years. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1997; 36:1020-1032.
11. Arnold EM, Goldston DB, Walsh AK, et al. Severity of emotional and behavioral problems among poor and typical readers. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2005; 33:205-217.
12. Dahle AE, & Knivsberg AM. Internalizing, externalizing and attention problems in dyslexia. *Scandinavian Journal of Disability Research* 2013;16:179-193.
13. Ingesson SG. Growing up with dyslexia interviews with teenagers and young adults. *School Psychology International* 2007; 28:574-591.
14. Shahim S, Sepehriyan AF. Intelligence assessment of a group of Azari children through scale of Good enough - Harris and Raven's Progressive Matrices. *New journal of Psychology and Educational Sciences* 2003; 5(27):2-42.
15. Carlton PM, Walkenshaw D. Diagnosis of Learning Disabilities in Postsecondary Institutions. *Journal of Postsecondary Education and Disability* 1991; 9:197-206.
16. Crocker J, Major B, Steele C. Social stigma. In: Gilbert DT, Fiske ST, Lindzey G, editors. *The handbook of social psychology* 1998; 2:504-553.
17. Valas H. Students with learning disabilities and low-achieving students: Peer acceptance, loneliness, self-esteem, and depression. *Social Psychology of Education* 1999; 3(3):173-192.
18. Vaughn S, Elbaum B. The self concept and friendships of students with learning disabilities: A developmental perspective. In: Gallimore R, Bernheimer LP, MacMillan DL, Speece DL, & Vaughn S, editors. *Developmental perspectives on children with high incidence disabilities*. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum; 1999. p. 81-107.
19. Margalit M, Tur-Kaspa H, Most T. Reciprocal nominations, reciprocal rejections and loneliness among students with learning disorders. *An International Journal of Experimental Educational Psychology* 1999; 19(1):79-90.
20. Kizzie KT. It's Just a Disability or Is It? Stigma, Psychological Needs, and Educational Outcomes in African American Adolescents with Learning-Related Disabilities. Unpublished Doctoral Dissertation, University of Michigan, Ann Arbor; 2009.
21. Prudent N, Johnson P, Carroll J, Culpepper L. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Presentation and Management in the Haitian American Child. *Primary Care Companion Journal of Clinical Psychiatry* 2005; 7:190-197.
22. Baumgaertel A. Alternative and controversial treatments for attention-deficit hyperactivity disorder. *Pediatric Clinics of North America* 1999; 46:977-992.
23. Chan E, Rappaport LA, Kemper KJ. Complementary and alternative therapies in childhood attention and hyperactivity problems. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics* 2003; 24:4-8.
24. Perren S, & Alsaker FD. Social behavior and peer relationships of victims, bully-victims, and bullies in kindergarten. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2006; 47(1):45-57.
25. Warr-Leeper G. A review of early intervention programs and effectiveness research for environmentally disadvantaged children. *Journal of Speech-Language Pathology and Audiology* 2001; 24(2):50-62.

Sorumlu Yazar: Yrd. Doç. Dr. Esra Yürümez
Adres: Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi
Gsm: 0506 626 8078

Kırıkkale Yöresinde Konjunktiva Lezyonlarının Histopatolojik Dağılımı

Histopathologic Distribution of Conjunctival lesions around Kırıkkale Province

Erhan YUMUŞAK¹, Zafer ONARAN¹, Kemal ÖRNEK¹, Mahi BALCI², Nesrin BÜYÜKTORTOP¹

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD

²Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji AD

Geliş Tarihi : 01.03.2016

Kabul Tarihi : 11.04.2016

Özet

Amaç: Üçüncü basamak bir sağlık merkezi olan Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde konjunktival kitle şikayetiyle müracaat eden hastalardan alınan insizyonel yada eksizyonel biyopsi materyallerinin histopatolojik olarak incelenmesi ve klinik özellikleriyle beraber değerlendirilmesi.

Gereç veYöntem: 2008-2016 yılları arasında konjunktiva lezyonu nedeniyle cerrahi uygulanan 80 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Klinik verilerhasta dosyalarından toplanarak elde edildi. Hastaların yaş ve cinsiyetleri ilelezyonun klinik ve histopatolojik özellikleri belirlendi.

Bulgular: Çalışmadaki hastalardan 52'si (%65) erkek, 28'i (%35) kadın idi. Hastaların ortalama yaşı 42±21,6 (aralık, 2-89) yıl idi. Seksen konjunktival lezyondan 21'i pterjiyum-pingeikula (%26), 17'si kronik inflamasyon (%21.25), 13'u nevüs(%16.25), 6'sı aktinikeratoz (%7.5), 4'ü papillom (%5.0), 4'ü hemanjiom (%5.0), 3'ü lipom(%3.75), 1'i elastofibrom (%1.25), 1'i verrucavurgaris (%1.25), 1'i epidermal kist (%1.25), 9'u malign olgulardan (%11.25) oluştu. Malign olgular ise 5 intraepitelyal neoplazi (Tüm lezyonların %6.25'i), 3 skuamoz hücreli karsinom(tüm olguların %3.75'i), 1 malignmelanom (tüm olguların %1.25'i) olarak sıralandı.

Sonuç: Çalışmamızda konjunktivanın en sık gözlenen lezyonu olarak pterjiyum benzeri lezyonlar bulunmuştur. Yaklaşık 8 olgudan birinde ise malign lezyon rapor edilmiştir.

Anahtar sözcükler: Konjunktiva; lezyonu; benign; malign

Abstract

Aim: To evaluate the histopathological and clinical features of conjunctival lesions treated in a tertiary center, Kırıkkale University School of Medicine.

Methods: Eighty patients who received conjunctival resection between 2008-2016 were evaluated retrospectively. Clinical data were obtained from the medical records. Demographic data and clinical outcomes of the patients were reviewed.

Results: In the study, there were 52 (65%) male and 28 (35%) female patients. Mean age of the patients was 42±21,6 (ranging, 2-89) years. Of the 80 cases, 21 were (26%) pterygium -pinguecula, 17 (21.25%) chronic inflammation, 13 (16.25%) nevus, 6 (7.5%) actinic keratosis, 4 (5.0%) papilloma, 4 (5.0%) hemangioma, 3 (3.75%) lipom, 1 (1.25%) elastofibrom, 1 (1.25%) verruca vulgaris, 1(1.25%) epidermal kist, and 9 (11.25%) malignant lesions. Malign cases were intraepithelial neoplasm in 5 eyes (6.25%), squamous cell carcinoma in 3 eyes (3.75%) and malignant melanoma in 1 eye (1.25%).

Conclusion: Pterygium constituted the most common lesion of the conjunctiva. Malign melanoma was the least one eighth of all.

Key Words: Conjunctival lesions, benign, malignant.

Giriş

Konjonktiva diğer muköz membranlar gibi göz kapağının iç yüzünü ve skleranın ön kısmını sarmalar. Konjonktiva epiteli hem enfeksiyonlara bir bariyer oluşturur, hem de ürettiği mukus salgısı ile gözyaşı filminin tabakalarından birini oluşturur (1).

Konjonktiva, epitel ve stromadan oluşmuştur. Konjonktiva epiteli keratinize olmayan çok katlı epitel ve goblet hücrelerinden meydana gelir. Stroma ise kapiller damar, sinir ve lenfatik damarlar içeren fibrovasküler bağ dokusundan oluşur (1). Konjonktiva tümörleri vücudun diğer bölgelerinden kaynaklanan muköz membran kaynaklı tümörlerine histopatolojik olarak benzer. Bu neoplastik lezyonlar epitelyal ve stromal yapılardan köken alır ve neoplastik olmayan benign tümörlerden görmeyi tehdit eden melanom ve kaposi sarkomuna kadar geniş bir spektrumda yer alır (2-6). Bazı çalışmalarda konjonktivada papilloma ve pigment hücre kaynaklı benign tümörlerin en sık görülen benign tümör olduğunu belirtilmiştir. (7). Bazı yazarlar ise bu tümörleri içeriklerine göre melanotik ve amelanotik kaynaklı olacak şekilde sınıflamıştır (4).

Bu çalışmanın amacı, 3. basamak sağlık kuruluşu olan Kırkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne 2008-2016 yılları arasında konjonktival kitle şikayeti ile başvuran 80 hastanın geriye dönük analizini sunmaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif çalışma 2008-2016 yılları arasında Kırkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na konjonktival kitle şikayeti ile başvurmuş ve kendilerinden biyopsi materyali alınan 80 vakanın histopatolojik analizinden oluşmuştur. Çalışma, Kırkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmış, Helsinki deklarasyonuna uygun olarak yapılmıştır.

Konjonktiva tümörlerine ait histopatolojik dökümler hastane kayıtlarından ve hasta dosyalarından elde edilmiştir. Lezyonlardan insizyonel veya eksizyonel biyopsi ameliyathane şartlarında aynı cerrah tarafından alınmıştır.

Olgular natürlerine göre benign ve malign olmak üzere iki ana başlıkta toplanmıştır.

Olguların değerlendirilmesinde SPSS istatistik programı kullanıldı. Tanımlayıcı değerler için, ortalama, ortanca, oran, ve standart sapma kullanıldı.

Sonuçlar

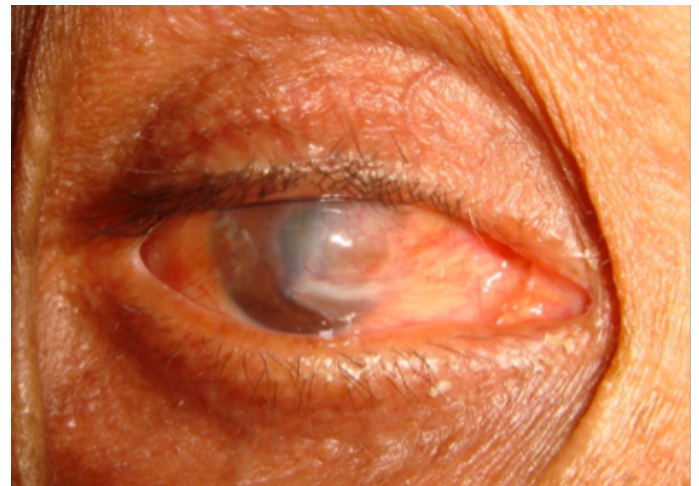
Toplam 75 hastadan alınan 80 materyal değerlendirme kapsamına alındı. Olguların 58'i erkek (%72.5), 28'i kadın (%27.5) hastalara aitti. Olguların 44'i sağ göz (%55) 36'sı i (%45) sol gözden oluştu. Çalışma grubumuzdaki 80 hastaya ait tanımlayıcı bilgiler Tablo 1'de verilmiştir.

Benign lezyonlar: Çalışma grubumuzda 71 olguyu (%88.75) kapsadı. (Tablo 1).

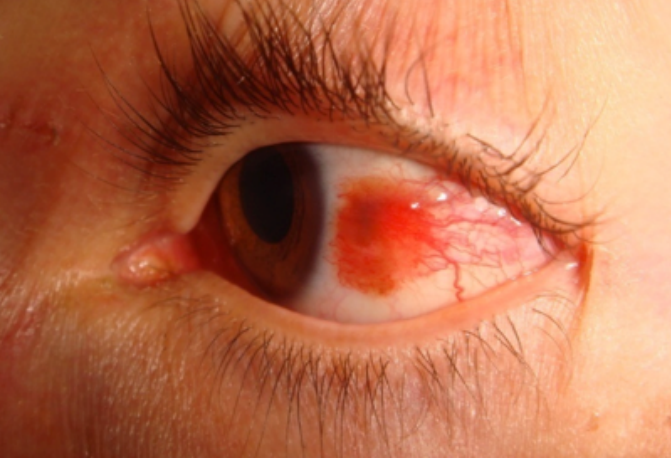
Tablo 1. Çalışma grubundaki benign ve malign olguların tanımlayıcı değerleri

Tanı	N (%)	YAŞ± STD.S	ARA- LIK	CİNS- K/E
Pterjium-Pingeikula	21 (%26)	52.7±1.5	27-77	6/15
Kronik İnflamasyon	17 (%21,25)	46,47±26,6	2-89	6/11
Nevüs	13 (%16.25)	37,5±24,6	11-79	5/8
Aktinik Keratoz	6 (%7,5)	60,5±16,7	38-85	0/6
Papillom	4 (%5.0)	55,2±30,0	29-86	2/2
Hemanjioma	4 (%5.0)	41,5±23,8	11-69	1/3
Lipoma	3 (%3.75)	40±24,2	12-54	1/2
Elastofibroma	1 (%1.25)	72	-	1/0
Verruca	1 (%1.25)	29	-	1/0
Vurgaris				
Epidermal Kist	1 (%1.25)	42	-	1/0
Benign Lezyonlar	71 (%88.75)	47.8±22.2	2-89	48/23
Toplam				
Malign Lezyonlar	9 (%11,25)	60,5±1.17	46-81	4/5
Genel Toplam	80 (%100)	42±21,6	2-89	28/52

Çalışmamızda 80 hastanın 21'i (%26) pterjiyum-pingeikula grubunda yer almıştır (11 pingeikula, 10 pterjiyum). (Resim1). 13'ünde (%16.25) nevüs ve hiperpigmente lezyonlar yer almıştır (Resim 2). Histopatolojik olarak bunların 8'i compaund nevüs (%61.5), 3'ü (23.07) konjonktival melanozis, 2'si (%15.38) Junctional nevüs olarak raporlanmıştır.



Resim 1. Pterjiyum

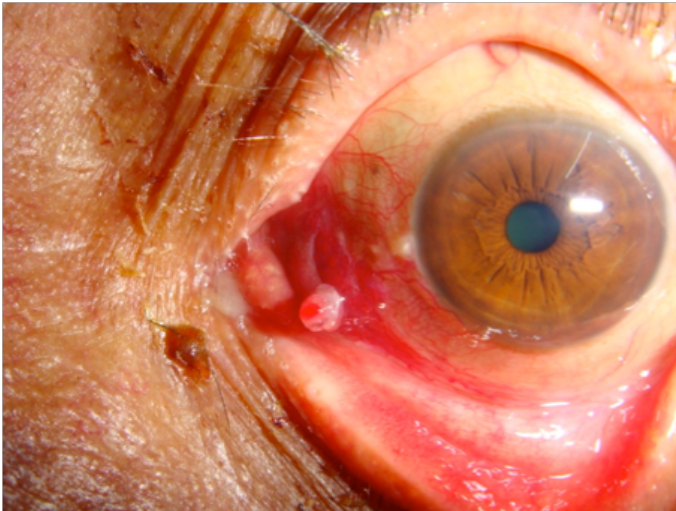


Resim 2. Konjonktival nevüs

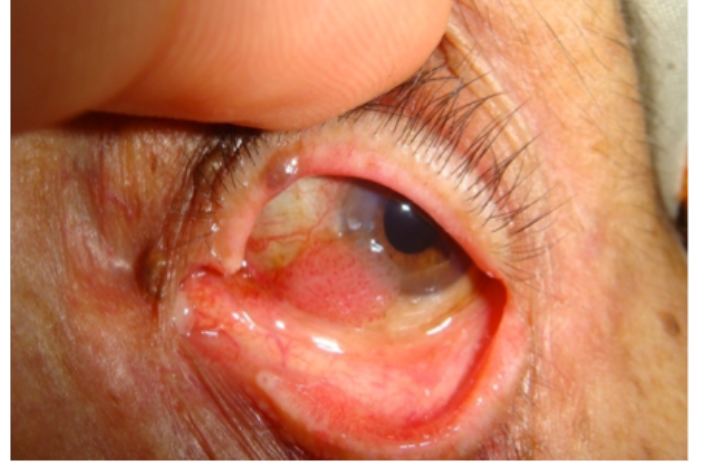
İnflamatuvar lezyonlar: 17 hasta bu grupta (%21.25) yer aldı. Bunlardan 12'si (%70.5) kronik inflamatuvar süreç, 2 si (%11.76) nonkazeifiye granülomatöz inflamasyon (sarkoidozla uyumlu), 1'i (%5.88) kronik lenfoid hiperplazi (reaksiyonel), 1'i (%5.88) fokal granülom (şalazyon), 1'i (%5.88) yabancı cisim reaksiyonu olarak rapor edildi.

Çalışmamızda 4 vasküler kaynaklı tümör rapor edildi. Bunların 2'si kavernoöz hemanjiom (%50). 2' si (%50) piyojenik granülomdu. (Resim3)

Malign tümörler: 9 olgu (%11,25) malign lezyon grubunu oluşturdu. (Resim 4-5) Bu grubu oluşturan lezyonların histopatoloji analizi Tablo 2.'de verilmiştir.



Resim 3. Piyojenik granülom



Resim.4 Konjonktival intraepitelyal neoplazi



Resim 5. Skuamöz Hücreli Karsinom

Tablo 2. Çalışma grubundaki malign konjonktiva olgularının tanımlayıcı bulguları

	N(%)	Yaş	Aralık	Cinsiyet(K/E)
İntraepitelyal neoplazi	5 (%55,6)	67.2 ± 9.9	57-81	4/1
Skuamöz hücreli karsinom	3 (%33,3)	54±9.16	46-64	0/3
Malign Mela-nom	1 (%11,1)	47	-	0/1
Toplam	9			4/5

Tartışma

Bu çalışmada Türkiye'nin Orta Anadolu bölgesinde yer alan Kırkkale ili ve çevresinde konjonktival kitle ile müracaat eden hastalardan elde edilen 80 olgunun geriye dönük analizi yapılmıştır. %26 olguda pterjium-pingeikula (n=21), %21,25 olguda kronik inflamasyon (n=17), %16,25 olguda nevüs (n=13), %7,5 olguda aktinik keratoz (n=6), %5,0 olguda papillom (n= 4), %5,0 olguda hemanjioma (n= 4), %3,75 olguda lipoma (n= 3), %1,25 olguda elastofibroma (n= 1), %1,25 verruca vulgaris (n= 1), %1,25 epidermal kist (n= 1) rapor edilmiştir. Olguların 9'u ise (%11,25) malign natürlü olarak belirtilmiştir. Benign olgu grubumuzun ortalama yaşı 47,8 iken malign olgu grubumuzun 60,5 idi. Olguların 51'i (%63,75) yukarıda tarif edilen ilk 5 lezyondan oluşmuştur.

Konjonktival kitlelerin histopatolojik oranları, çalışmanın yapıldığı coğrafya, sosyoekonomik ve yaşam şartları, iklim, ultraviyoleye maruz kalma, çalışılan yaş grubu, genetik yatkınlık hatta çalışılan kliniğin alışkanlıkları gibi çok farklı faktörden etkilenmiştir. Elshazly ve ark. (8) 192 olguluk çalışmasını Mısır'da gerçekleştirdi. Bu çalışma grubunun ortalama yaşı 27 idi. Buna göre piyojenik granuloma %30,7 ile ilk sırada yer almıştır (çalışmamızda bu oran %2,5 idi), Bunu %22,9 nevus, (çalışmamızda %16,25), Hemangioma %7,8 (çalışmamızda %5) takip etmiştir. Amoli ve ark. (9) İran-Tahranda gerçekleştirdiği 447 olguluk çalışmada nevüs %66,3 ilk sırada, papilloma %13,4 ile ikinci sıradaki benign lezyon olurken skuamoz hücreli karsinom (SCC) %25 ile oldukça yüksek bir oranda rapor edilmiştir. Bu çalışmada benign olguların ortalama yaşı 26, malign grubun ise 59 idi. Ceylan ve ark. (10) Türkiye- Ankara'da yaptıkları 164 olguluk çalışmada nevus %70, kronik inflamasyon %7,3, vasküler lezyonlar %6,8 olarak rapor edilirken SCC %2,1 oranında belirtilmiştir. Bu çalışmadaki ortalama yaş 26,4 olarak verilmiştir. Zimmerman ve ark. (11) çalışmada 14 yaş altı çocuklardaki lezyonlar değerlendirilmiştir. Bu çalışmada da en yüksek oran %30,9 ile melanositik lezyonlar iken epidermoid kist %7,2, vasküler lezyonlar %6,36 olarak bildirilmiştir.

Görülebileceği gibi genel olarak sonuçlar ve oranlar

bizim çalışmamızdan farklı olarak rapor edilmiştir. Biz çalışmamızdaki farklılığı çalışma grubumuzun yaş ortalamasının ileri olmasına bağlıyoruz. Çalışmamızda yaş grubu ortalaması 49,2 idi (benign olgu grubunda 47,8, malign olgu grubunda 60,5). Diğer çalışmalardaki ortalama yaşlar 20-30 arasında bildirilmiştir. Navahi ve ark. (12) çalışmada ise ortalama yaş 43,7 idi. Bu çalışmada bizim bulgularımıza benzer şekilde pterjium ve benzeri lezyonlar %56,6 ilk sırada belirtilmiştir. Bu çalışmada melanositik lezyonlar %12,5 ile 2. sırada malign lezyonlar ise %7,4 oranı ile 3. sıklıkta rapor edilmiştir.

Konjonktival SCC genellikle yaşlı insanlarda ortaya çıkar. Xeroderma pigmentosum olan hastalarda ve uzun süre güneş ışığına maruz kalanlarda daha sık görülür (9). Kongo, Uganda ve ABD yapılan çalışmalarda AIDS'in konjonktival SCC sıklığında artışa yol açtığı gösterilmiştir. (13-15)

Çalışmamızda 3 olguda SCC, (%3,75), 5 olguda da ca insitu (CIN=konjonktival intraepitelial neoplazi) rastlanmıştır. Bu oranlar literatür ortalamalarına yakındır.

Pterjium korneaya fibrovasküler dokunun yürümesidir. Aynı grupta değerlendirdiğimiz Pingeikula ile beraber olgularımızın %26 sını oluşturmuştur. Navahi ve ark. çalışmada intraepitelial neoplazili olguların (n=64) üçte birinin pterjium dokusundan kaynaklandığını ifade etmiştir. Oeller ve ark. (16) eksize edilmiş pterjium türü lezyonlarda oküler yüzey skuamoz neoplazi oranını %1,7, Hirst ve ark. (17) ise %9,7 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda eksize edilen pterjiumlarda böyle bir bulguya rastlamadık. Ancak literatür bulguları pterjium ve benzeri lezyonlara dikkat etmemiz gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızın en önemli kısıtı olgu sayımızın düşük olmasıdır. Ancak 8 sene gibi uzun bir sürede ve dengeli bir yaş ortalamasıyla oluşan çalışma grubu sebebiyle klinik uygulamalara faydalı veriler sunduğumuza inanıyoruz.

Sonuç olarak konjonktiva lezyonlarının histopatolojik analizi neticesinde ulaşılan nokta şudur: Olguların önemli bir kısmının benign natürlü olması bir avantaj olsa da 8' de bir gibi ciddi bir orana sahip malign lezyonların morbidite ve mortalite riskleri nedeniyle göz hekimleri ve pratisyen hekimlerin bu tür lezyonlara önem vermesini, özellikle vurgulamaktayız.

Kaynaklar

1. Chandler JW, Sugar J, Edelhauser HF: External disease; in Podos SM, Myron Yanoff (eds): Textbook of Ophthalmology. St. Louis, Mosby,1994, pp1.1–2.7.
2. Chi MJ, Baek SH. Clinical analysis of benign eyelid and conjunctival tumors. *Ophthalmologica* 2006; 220: 43-51.
3. Amoli FA, Heidari AB. Survey of 447 patients with conjunctival neoplastic lesions in Farabi Eye Hospital, Tehran, Iran. *Ophthalmic Epidemiol* 2006; 13: 275-279. 5
4. Shields CL, Demirci H, Karatza E, Shields JA. Clinical survey of 1643 melanocytic and nonmelanocytic conjunctival tumors. *Ophthalmology* 2004; 111:1747-1754.
5. Shields CL, Fasiuddin AF, Mashayekhi A, Shields JA. Conjunctival nevi: clinical features and natural course in 410 consecutive patients. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 167-175.
6. Shields CL, Shields JA. Tumors of the conjunctiva and cornea. *Surv Ophthalmol* 2004; 49: 3-24.
7. Welch RB, Duke JR: Lesions of the lids. *Am J Ophthalmol* 1958; 45: 415–416. 4
8. Elshazly LHM. A Clinicopathologic Study of Excised Conjunctival Lesions. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2011; 18 (1): 48–54.
9. Amoli FA, Heidari AB. Survey of 447 patients with conjunctival neoplastic lesions in Farabi Eye Hospital, Tehran, Iran. *Ophthalmic Epidemiol* 2006; 13: 275-279.)
10. Ceylan OM, Uysal Y, Erdurman FC, Gültekin K, Durukan AH, Köksal S, Mutlu FM, et al. Clinical and histopathological analysis of conjunctival tumors. *Gulhane Med J* 2010; 52 (4): 248-251
11. Zimmermann M A P, de la Riva J C G. Conjunctival tumors in children: histopathologic diagnosis in 165 cases. *Arq Bras Oftalmol*. 2015;78(6):337-9
12. Navahi R A, Ashraf M J, Seirfar N, Koohestani S, Abedi E. Conjunctival Lesions; a Histopathologic Review in Fars Province, Iran *J Ophthalmic Vis Res*. 2015;10(2):98-101.
13. Ateenyi-Agaba C, Weiderpass E, Smet A, et al. Epidermodysplasia verruciform is human papilloma virus types and carcinoma of the conjunctiva: A pilot study. *Br J Cancer* 2004;90: 1777-1779.
14. Kaimbo Wa Kaimbo D, Parys-Van Ginderdeuren R, Missotten L. Conjunctival squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia in AIDS patients in Congo Kinshasa. *Bull Soc Belge Optalmol* 1998; 268: 135-141.
15. Yoon YD, Grossniklaus H. Tumors of the cornea and conjunctiva. *Curr Opin Ophthalmol* 1997;8: 55-58.
16. Oellers P, Karp CL, Sheth A, Kao AA, Abdelaziz A, Matthews JL, et al. Prevalence, treatment, and outcomes of coexistent ocular surface squamous neoplasia and pterygium. *Ophthalmology* 2013;120:445-450.
17. Hirst LW, Axelsen RA, Schwab I. Pterygium and associated ocular surface squamous neoplasia. *Arch Ophthalmol* 2009;127:31-32.

Sorumlu Yazar: Erhan Yumuşak

Adres: Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Yenişehir Mah. Tahsin Duru Cad. No: 14 Yahşihan/Kırıkkale, 71450.

Telefon: +90 5323719210

Fax: +90 3182240796

E-mail: erhanyumusak@yahoo.com

Kan Donörlerinde HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV seroprevelansı: 6 yıllık bir çalışma

HBsAg, anti-HCV and anti-HIV Seroprevalence Among Blood Donors : A Six Year Study

Laser ŞANAL

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Transfüzyon Merkezi Ankara Türkiye

Geliş Tarihi : 17.03.2016

Kabul Tarihi : 10.04.2016

Özet

Amaç: Bu çalışmada, kan bağıışı için transfüzyon merkezimize başvuran kişilerde HBsAg, anti-HCV, anti-HIV seroprevalansının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada Ocak 2010- Aralık 2015 yılları arasında Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Transfüzyon Merkezine başvuran 28026 donöre ait kayıtlar retrospektif olarak incelenmiştir. HBsAg, HCV ve anti HIV testleri, makro ELISA yöntemi (Architect System, Abbott Diagnostics, Germany ve Cobas E 601, Roche Diagnostics, Germany) ve mikro ELISA yöntemi (Eti-Max 3000, Diasorin Diagnostics, Italy) ile çalışılmıştır.

Bulgular: Toplam 28026 donörün 7482'si(%26.7) kadın, 20544'ü(%73.3) erkek donörlerden oluşmaktaydı. Tüm donörlerde HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV için seropozitiflik oranları sırasıyla % 0.80, % 0.46 ve % 0.06 olarak tespit edilmiştir. Anti-HIV pozitif saptanan 11 donörün Western-blot ile yapılan doğrulama testleri negatif saptanmış olup, yalancı-pozitif kabul edilmişlerdir. HBsAg pozitifliği 2010 yılında % 0.87 iken, 2015 yılında% 0.79'a, anti-HCV pozitifliği ise 2010 yılında % 0.43 iken 2015 yılında %0.32'ye gerilemiştir.

Sonuç: Bulgulara göre, HBsAg ve anti-HCV seropozitiflik oranları altı yıllık periyod içinde (2010-2015) azalma göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Kan donörleri, HBV, HCV, HIV, seroprevelans

Abstract

Aim: In this study, we aimed to evaluate the seroprevalance of HBsAg, anti-HCV and antiHIV among blood donors who applied to our transfusion center.

Material and Methods: In this study, the records of 28026 donors applied to Türkiye Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Transfusion Center from January 2010 to December 2015 were evaluated retrospectively. HBsAg, HCV and anti HIV tests were screened by macro ELISA method (Architect System, Abbott Diagnostics, Germany and Cobas E 601, Roche Diagnostics, Germany) and micro ELISA method (Eti-Max 3000,

Results: Among total of 28026 blood donors, 7482 (26.7%) were female, 20544(73.3%) were male. The overall seropositivity rates for HBsAg, anti-HCV and anti-HIV were found as 0.80%, 0.46% and 0.06%, respectively. 11 donors were found seropositive for anti-HIV, but they were all accepted as false positive results, since the western blot confirmation tests were all negative. HBsAg seropositivity was 0.87% in 2010 and it regressed to 0.79% in 2015, anti-HCV seropositivity was 0.43% in 2010 and it regressed to 0.32% in 2015.

Conclusion: According to the findings, seropositivity rates of HBsAg and anti-HCV decreased in a six year (2010-2015) period of time.

Keywords: Blood donors, HBV, HCV, HIV, seroprevalence

Giriş

Günümüzde kan parenteral bir solüsyon olarak kullanılmaktan çıkmış, her bileşeni işe yarayan komplike bir ilaç haline gelmiştir. Dolayısıyla kan tıp için bir hammaddedir(1).

Günümüzde kan transfüzyonunun güvenilirliği; kan donörlerinin taranması sonucu infekte kan ürünlerinden kaçınılması, bu ürünlerin tespit edilmesi ve uzaklaştırılmasına bağlıdır. Kan ve kan ürünleri yoluyla bulaşan en önemli hastalık etkenleri arasında hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV) ve insan immün yetmezlik virusu (human immunodeficiency virus: HIV) yer almaktadır. HBV, HCV ve HIV'in en önemli bulaşma yollarından biri parenteral yol olduğundan, kan vericilerinde bu infeksiyonlar açısından tarama testlerinin doğru bir şekilde yapılması büyük önem taşımaktadır (2). Standart bağışçı tarama testleri tüm dünyada, ülkeden ülkeye değişmektedir. Bununla birlikte HBsAg taraması tüm ülkelerde, anti-HCV ve anti-HIV taramaları da çoğu ülkede zorunludur, zorunlu olmayan az sayıda ülkede de yaygın olarak taranmaktadır. Bugün ülkemizde kan bağışçılarının yasal olarak HBsAg, anti-HCV, anti-HIV 1/2 ve sifiliz açısından serolojik olarak değerlendirilmesi zorunluluğu bulunmaktadır(3). Bu çalışmanın amacı Transfüzyon Merkezi'ne başvuran donör bilgilerini retrospektif olarak inceleyerek HBsAg, anti-HCV, anti-HIV pozitiflik oranlarını tespit edip bir seroprevalans çalışması ortaya koymak ve pozitiflik oranlarının yıllara göre dağılımını incelemektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya yaşları 18-60 yaş arasında değişen 28026 donör dahil edilmiştir. Bağış öncesi donör sorgulama formu doldurulmuş, hemoglobin ölçümü, tansiyon ölçümü ve genel fizik muayene yapılmıştır. Transfüzyon Merkezi'nde donör muayenesi sonucu kan vericisi olarak uygun görülen 28026 donörün kayıtları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. HBsAg, HCV ve anti HIV testleri, makro ELISA yöntemi (Architect System, Abbott Diagnostics, Germany ve Cobas E 601, Roche Diagnostics, Germany) ve mikro ELISA yöntemi (Eti-Max 3000, Diasorin Diagnostics, Italy) ile çalışılmıştır. İlk çalışmada reaktif olarak belirlenen bağışlara ait örnekler, aynı testle yeniden 2 kez çalışılmıştır. Tekrar edilen testlerin herhangi biri reaktif bulunursa, test pozitif olarak kabul edilmiştir. Anti-HIV1/2 pozitif bulunan serumlar Western Blot doğrulama testi için Halk Sağlığı Kurumu Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı'na gönderilmiştir.

Bulgular

Ocak 2010 ile Aralık 2015 tarihleri arasında Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Transfüzyon Merkezine başvuran donörlerin yıllara göre toplam sayıları ve cinsiyet dağılımları Tablo 1'de görülmektedir. 18.11.2013 tarihinde hastanemiz ile Türk Kızılayı Orta

Anadolu Bölge Kan Merkezi Müdürlüğü arasında imzalanan sözleşme gereği, 11 Nisan 2007 tarih ve 5624 sayılı 'Kan ve Kan ürünleri Kanunu'na ve buna bağlı çıkarılan yönetmeliğe uygun olarak kan toplama çalışmalarımız acil durum esasları dışında sonlandırıldığından bu tarihten itibaren donör sayılarımızda ciddi oranda bir azalma söz konusu olmuştur(Tablo 1).

Tablo I. Kan donörlerinin yıllara ve cinsiyete göre dağılımı

Yıllar	Kadın n %	Erkek n %	Toplam n
2010	2607 29.1	6349 70.9	8956
2011	2175 28.5	5452 71.5	7627
2012	1812 30.4	4148 69.6	5960
2013	620 24.4	1920 75.6	2540
2014	89 11.1	706 88.8	795
2015	179 8.3	1969 91.6	2148
Toplam	7482 26.7	20544 73.3	28026

Taranan toplam 28026 donörün 227'inde (% 0.80) HBsAg pozitifliği, 129'unda (% 0.46) anti-HCV pozitifliği, 17'sinde (% 0.06) Anti-HIV pozitifliği saptanmıştır. Anti-HIV pozitif saptanan 11 donörün western-blot ile yapılan doğrulama testleri negatif saptanmış olup, yalancı-negatif kabul edilmişlerdir. Ayrıca yıllara göre HbsAg, anti-HCV ve anti-HIV pozitiflik oranları Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo II. Kan donörlerinin yıllara göre seropozitiflik oranları

Yıllar	HbsAg(+) n %	Anti-HCV(+) n %	Anti-HIV(+) n %
2010	78 0.87	39 0.43	4 0.044
2011	62 0.81	37 0.48	4 0.052
2012	48 0.80	31 0.52	3 0.050
2013	14 0.55	13 0.51	1 0.039
2014	8 1.006	2 0.25	4 0.5
2015	17 0.79	7 0.32	1 0.04
Toplam	227 0.80	129 0.46	17 0.06

Tartışma

Modern tıpta kan “tek kaynağı insan olan yaşamsal bir ilaç” olarak kabul edilmektedir. Tek kaynağı insan olan bu ilacın güvenli bir şekilde elde edilmesi ve uygulanması önemli hale gelmiştir. Güvenli kanın tanımını Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), “verildiği kişide herhangi bir tehlike ya da hastalık oluşturmeyen, enfeksiyon etkenlerini veya zararlı yabancı maddeleri içermeyen kan” olarak yapmaktadır(4).

Bir ülkede ihtiyacı olan hastaların transfüzyon tedavisi için, yeterli ve güvenli kan ve kan bileşeninin temin edilmesi, önemli ve öncelikli bir sağlık hizmetidir. Son yıllarda kan ürünlerinin güvenilirliği konusunda gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Donör tarama testlerinin duyarlılığı her geçen gün daha fazla artmasına rağmen yine de tanı konulamayan bir pencere döneminin varlığının söz konusu olması donör seçiminin önemini daha da artırmaktadır(5).

Pencere döneminde olup, antikoları henüz negatif olan vakaları saptayabilmek için bugün Nükleik Asit Amplifikasyon Teknolojisi(NAT) adı verilen testler üzerinde önemle durulmaktadır. NAT, pencere döneminde olup, serolojik (antikor yada antijen belirleyen) testleri negatif olguları saptamada kullanılır. Serolojik pencere döneminde tanı koymayı amaçlayan NAT testleri, virusa özel nükleik asit sekanslarını tespit ederek, DNA yada RNA moleküllerini milyonlarca kez kopyalayarak çoğaltırlar. Bunlar arasında Polimeraz Zincir Reaksiyonu’na dayanan testler, transkripsiyona dayalı testler, dallanmış problara dayalı sinyal çoğaltma yöntemleri ve nükleik asitlere dayalı sinyal çoğaltma testleri sayılabilir. Bu yöntemlerle HIV enfeksiyonunda HIV-RNA antijenden 6, antikordan 10-12 gün önce , HCV-RNA antikordan 40 gün önce, HBV-DNA’da HBsAg’den 25 gün önce serumda saptanabilmektedir. Bazı Avrupa ülkeleri ile Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) bu testlerin yerleştirilmesine çalışılmaktadır. Ülkemizde de konuyla ilgili çalışmalar devam etmektedir. NAT’ın gelişmiş ülkelerde zaten

oldukça düşük olan transfüzyon bulaş riskini birkaç misli daha azalttığı, ancak yine de sıfırlayamadığı, NAT’a rağmen enfeksiyon bulaşları bildirilmiştir(3,6,7).

Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan bir çalışmada tarama testleri negatif bulunan kanlarla enfeksiyon bulaşma riski , HIV için 1/493.000, HCV için 1/103.000 ve HBV için 1/63.000 olarak bulunmuştur. Alman Kızılhaç’ı Transfüzyon Servisinin yaptığı bir çalışmada, anti-HCV negatif kanlarla son beş yılda her 100.000 kandan 121’inin Hepatit C bulaştırdığı bildirilmiştir(3).

Transfüzyon sonucu bulaşabilen hepatit virüslerinin en yaygın olanı HBV’dir (8). Transfüzyonla ilgili hepatit ilk kez 1943 yılında hemofilili bir hastada tespit edilmiş olup, günümüzde halen en önemli transfüzyon komplikasyonlarından biri olarak varlığını sürdürmeye devam etmektedir(9). Dünya genelinde 450 milyon, Türkiyede üç milyon kadar HBV taşıyıcısı olduğu tahmin edilmektedir. Her alıcı için post transfüzyon B hepatiti olma olasılığı 2/10.000’dir(10).

Hepatit B’nin aşısının olması, aşının ülkemiz dahil pek çok ülkede rutin çocukluk aşı programlarına alınmış olması ve aşıli birey sayısının artması, HBV enfeksiyonlarının giderek azalmasını sağlamaktadır. Kızılıy başta olmak üzere Türkiye’deki kan merkezlerinde yapılan araştırmalar sonucunda 1985-1999 yılları arasında HBsAg pozitifliği % 5,2 iken, 2000-2005 yılları arasında % 2,97 olarak saptanmış, günümüze geldikçe HBsAg pozitiflik oranında azalma olduğu ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir(8,11). Şanlı ve arkadaşları 2003-2012 yılları arasındaki 10 yıllık süreçte 51.120 donörde HBsAg pozitifliğini % 2.03 olarak saptamış, 2003 yılında % 2.90 olarak saptanan pozitiflik oranının 2012 yılında % 1.10’a gerilediğini göstermişlerdir(10). Ülkemizde donörlerde farklı yıllara ait HBsAg pozitiflikleri Tablo 3’de görülmektedir. Bu çalışmada 227 (%0.80) donörde HBsAg pozitif olarak saptanmış olup son yıllardaki verilerle uyumlu bulunmuştur. 2010 yılında donörlerde HBsAg pozitifliği %0.87 iken bu oran 2015 yılında %0.79’a gerilemiştir.

Tablo III. 1995-2015 yılları arasında ülkemizde farklı merkezlerde kan donörlerinde belirlenen HBsAg, Anti HCV ve Anti HIV oranları

Araştırmacı	Yıllar	Donör sayısı	Merkez	HBsAg (%)	Anti-HCV (%)	Anti-HIV (%)
Dilek ve ark.	1995-2003	39.002	Van	2.55	0.17	0.036
Ulutürk R.	1998-2008	75.747	İstanbul	2.83	0.40	0.001
Alcalın ve ark.	1999-2007	50.521	Denizli	0.97	0.44	0
Altındıç ve ark.	2001-2005	37.253	Afyonkarahisar	1.91	0.33	0
Ağuş ve ark.	2002-2006	61.409	İzmir	2.0	0.54	0.028
Bulut ve ark.	2003-2010	15.696	Tekel	1.29	0.16	0
Kader ve ark.	2005-2009	16.362	Kastamonu	0.52	0.36	0.1
Çelikkol Y.	2007-2008	35.290	Kars	4.6	1.5	0.009
Demir T.	2007-2010	3475	Kırşehir	0.97	0.03	0.028
Karaçöz ve ark.	2009-2011	10.568	İstanbul	1.4	0.2	0.03
Şanlı ve ark.	2003-2012	51.120	İstanbul	2.03	0.44	0.06
Güreser ve ark.	2008-2013	13780	Çorum	0.99	0.34	0.08
Parlak ve ark.	2010-2015	27.365	Van	0.41	0.06	0.02
Bu çalışma	2010-2015	20026	Ankara	0.80	0.46	0.06

Dünyada HBV'ye göre daha düşük prevelans gösteren HCV bugün için bilinen hepatit virüsleri içinde kronikleşme riski en yüksek olan hepatit virüsüdür. HCV ile enfekte kan ve kan ürünleri alan bireylerin %90'ından fazlası bu enfeksiyonu kapma riskine sahiptir Dünya genelinde 210 milyon HCV ile enfekte hasta olduğu düşünülmektedir. Kronikleşen olgularda %20-30 siroz ve hepatosellüler karsinom gelişebilmektedir (8,10).

Kan vericilerinde HCV araştırılması 1989 yılında başlanmıştır. Hepatit C virüsünün taramasının yapıldığı günümüzde geçiş riski 1/100.000'dir. HCV'ye karşı antikorları taramaya yönelik başlangıçta I. ve II.kuşak ELISA testleri kullanılıyor iken günümüzde daha çok III. kuşak ELISA kitleri kullanılmaktadır. Kullanıma giren III. kuşak ELISA kitleri ile saptama oranlarında iyileşmeler olmuştur. HCV enfeksiyonunun başlangıcından antikor yanıtının ortaya çıkmasına kadar geçen süre (pencere dönemi) 12 haftadır ve bu süre altı aya kadar uzayabilir. İmmün yetmezliği olan hastalarda antikor yanıtı hiç ortaya çıkmayabilir. III.kuşak testler yüksek duyarlılıklarına

karşın bu olguların tanısında yardımcı olamaz. Son yıllarda bazı ülkelerde, yüksek duyarlılığa sahip NAT testleri rutin donör taramalarında kullanılmaktadır. Bu teknikte antikor oluşmadan önce genetik madde saptanabilmektedir(3,10). Ülkemizde farklı illerde yapılan çalışmalarda donörlerde anti-HCV pozitiflik oranları Tablo 3'de görülmektedir. Bu çalışmada ise 129 (%0.46) donörde anti-HCV pozitifliği saptanmış olup, 2010 yılında anti-HCV pozitifliği % 0.43 iken 2015 yılında % 0.32'e gerilemiştir.

Kazanılmış immün yetmezlik sendromunun (AIDS) ilk olarak 1981'de ayrı bir hastalık olduğu tanımlanmıştır. O zamandan beri, AIDS, dünyada önemli toplum sağlığı sorunlarından birisi olmuştur. HIV, AIDS'e neden olan etken olup, dünyada HIV ile enfekte 42 milyondan fazla insan olduğu tahmin edilmektedir. Enfeksiyon Afrika ve Asya ülkelerinde yayılmaya devam etmektedir ve bazı Afrika ülkelerinde nüfusun %30'u HIV ile enfektedir(12). Afrika ülkelerinde donörlerde de HIV pozitifliği yüksek oranda görülmektedir(Tablo 4).

Tablo IV. Dünyada farklı merkezlerde kan donörlerinde belirlenen HBsAg, Anti HCV ve Anti HIV oranları

Araştırmacı	Yıllar	Donör sayıları	Ülke	HbsAg (%)	Anti-HCV (%)	Anti-HIV (%)
Nagalo ve ark.	2009-2009	4520	Burkina Faso	14.96	8.69	2.21
Tessema ve ark.	2003-2007	6361	Etyopya	4.7	0.7	3.8
Matee ve ark.	2002-2002	147.271	Tanzanya	8.8	1.5	3.8
Buseri ve ark.	2007-2008	1410	Nijerya	18.6	6.0	3.1
Stokx ve ark.	2009-2009	750	Mozambik	10.6	8.5	-
Ymele ve ark.	2008-2008	4650	Kamerun	12.14	1.44	4.44
Shrestha ve ark.	2008-2008	21.716	Nepal	0.47	0.64	0.12
Agrawal ve ark.	2012-2012	12.811	Hindistan	1.5	0.8	0.8
Khattak ve ark.	1996-2000	103.858	Pakistan	3.3	4.0	0.007
Li ve ark.	2000-2010	4.366.283	Çin	0.86	0.51	0.08

HIV enfeksiyonu, Avrupa, Kuzey Amerika, Uzak Doğu Asya ve Afrika ülkelerine kıyasla çok daha az olmakla birlikte, ülkemizde de görülebilmektedir(3). Transfüzyon ile bulaşabilen enfeksiyon hastalıkları içinde belki de en önemlisi AIDS'e yol açan HIV'dir. Aslında günümüzde geliştirilen tarama testleri ile transfüzyon yoluyla HIV bulaş riski önemli oranlarda azalmış olmasına rağmen, en ileri test teknolojilerini kullanan gelişmiş ülkelerde dahi transfüzyon yoluyla geçen HIV olguları mevcuttur. Dünyadaki HIV olgularının % 3-5'i kan yolu ile bulaşmaktadır. Seronegatif olduğu saptanan bir bağışçıdan transfüzyon ile HIV bulaşma riski 1/36.000-225.000 arasında değişmektedir. Ayrıca bağışçıların bir kısmının pencere döneminde olma olasılığı vardır ve bunlar ciddi bir HIV kaynağı durumundadır. Ülkemizdeki kan bankalarında 1985 yılından itibaren anti-HIV taramaları

zorunlu hale getirilmiştir(3,8). Ülkemizde Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı, Zührevi Hastalıklar Birimi 2014 verilerine göre toplam 8105 HIV(+) kişi ve 1274 AIDS hastası vardır(13). Ülkemizde ve dünyada farklı ülkelerdeki donörlerin HIV seroprevelansları Tablo 3 ve Tablo 4'de gösterilmektedir (5, 10, 11,12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 ,21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31,32). Çalışmamızda kan donörlerinde anti-HIV pozitiflik oranı %0.06 olarak saptanmış olup, hiçbir WB ile doğrulanmamıştır.

Hastanemizde Haziran 2008-Haziran 2009 tarihleri arasında yapılan bir çalışmaya göre 3825 donörün 39'unda(%1) HBsAg, 23'ünde (%0.6) anti-HCV, 85'inde (%2.2) anti-HIV1/2 pozitifliği saptanmıştır. Ancak WB ile yapılan doğrulama testinde 85 hastanın tümü HIV açısından negatif bulunmuştur. Bu tarihler arasındaki verilerle

karşılaştırıldığında, mevcut çalışmada HBsAg ve anti-HCV oranlarında azalma olduğu dikkati çekmektedir(33). Çeşitli bakteriler, virüsler, parazitler, mantarlar ve prion gibi infeksiyon etkenleri transfüzyon yoluyla alıcılara bulaşabilmektedir. Transfüzyon öncesinde tümünün taranması mümkün olmadığı gibi, hiçbir tarama testi ile bulaş sınırlanamamıştır. Bu nedenle en iyi transfüzyonun yapılmamış transfüzyon olduğu ve mutlak endikasyon olmadığı sürece gereksiz transfüzyonlardan kaçınılması gerektiği ve riskli bağışçıların baştan elenmesi yani bağışçı seçiminin titizlikle yapılmasının önemi hatırdan çıkarılmamalıdır.

Kaynaklar

1. Tekin A. Kan ve Kan Ürünleri Nakli ile Bulaşan Enfeksiyonlar. Konuralp Tıp Dergisi 2011; 3 (2): 38-45.
2. Ocak S, Duran N, Savaş L, Önen Y, Dibek MA. Hatay Bölgesindeki Kan Donörlerinde HBV, HCV, HIV ve VDRL Seropozitifliği. Viral Hepatit Dergisi 2005; 10 (1): 49-53.
3. III. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbi Kongre Kitabı. Mikrobiyolojik Tarama Testleri. sayfa: 113-117.
4. Uluhan R. Güvenli Kan. Ankem Derg, 2007; 21 (Ek 2): 142-145.
5. Kader C, Erbay A, Birengel S, Gürbüz M. Seroprevalence of Hepatitis B Virus, Hepatitis C Virus, Human Immunodeficiency Virus Infections and Syphilis in Blood Donors. Klimik Dergisi 2010; 23 (3): 95-9.
6. Heper Y. Transfüzyonda Mikrobiyolojik Tarama Testleri. Ankem Derg. 2007; 21 (Ek 2): 146-152.
7. Kocazeybek B. Kan ve Kan Ürünleriyle Bulaşan İnfeksiyonlar: Rutin Tarama Testleri ve Moleküler Tanı Yöntemleri. Cerrahpaşa Tıp Dergisi 34 (3): 158-163.
8. Transfüzyonla bulaşan enfeksiyonlar. XVI. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbi Kursu. Antalya, Temel Kurs Kitabı, 2013; 154-160.
9. Mathur M, Wanjari K, Turbadkar D. Seroprevalence of HIV, hepatitis C and hepatitis B in multitransfused thalassemics. Indian J Med Microbiol 2008; 26: 205-6.
10. Şanlı K, Sarı ND, Hatipoğlu N. Kan Merkezimize Başvuran Donörlerin 10 yıllık Tarama Sonuçlarının Değerlendirilmesi. JOPP Derg 2013; 5 (3): 136-141.
11. Karagöz G, Kadanalı A, Bektaşoğlu MF, Dede B, Babacan Altuğ S. Seroprevalence of Hepatitis B, Hepatitis C, Human Immunodeficiency Virus and Syphilis Infections in Blood Donors. Viral Hepatitis Journal 2012; 18 (1): 26-8.
12. Parlak M, Özlük S, Demir C, Rağbetli C. Kan Donörlerinde HBsAg, Anti-HCV, Anti-HIV ve Sifiliz Seroprevalansı. KÜ Tıp Fak. Derg, 2015; 17 (3): 1-6.
13. Hacettepe Üniversitesi HIV/AIDS Tedavi ve Araştırma Merkezi(HATAM) 2014(www.hatam.hacettepe.edu.tr).
14. Dilek İ, Demir C, Bay A, Akdeniz H, Öner AF. Seropositivity rates of HBsAg, anti-HCV, anti-HIV and VDRL in blood donors in Eastern Turkey. Turkish Journal of Hematology 2007; 24 (1): 4-7.
15. Ulutürk R. The Evaluation of the Routine Screening Tests in Blood Donors for Eleven Years. Turkish Microbiological Society Journal 2010; 40 (1): 41-47.
16. Akalın S, Başkan B, Sacar S, Sayın-Kutlu S, Turgut H. Seroprevalence of HBsAg, Anti-HCV and RPR in Blood Donors in Denizli, Turkey. Klimik Journal 2011; 24 (2): 101-4.
17. Altındiş M, Kalaycı R, Koçoğlu F, Aktepe OC. An Investigation of Cause of Infection in Blood Donors in Afyonkarahisar for A Five Year. The Medical Journal of Kocatepe 2007; 8 (2): 1-4.
18. Ağuş N, Özkalay Yılmaz N, Cengiz A, Şanal E, Sert H. HBsAg, Anti-HCV and Anti-HIV Seroprevalence in Blood Donors. Ankem Journal 2008; 22 (1): 7-9.
19. Bulut N, Yenişehirlili G, Bulut Y. Seroprevalence of Hepatitis B, Hepatitis C, HIV and Syphilis in Blood Donors in Tokat. Viral Hepatitis Journal 2012; 18 (1): 11-4.
20. Çetinkol Y. HBsAg, Anti-HCV and Anti-HIV. Seroprevalence of the patients apply to Kars Public Hospital. Viral Hepatitis Journal 2012; 18 (2): 76-80.
21. Demir T. Evaluation of HBsAg, anti-HCV, anti-HIV 1/2 and Syphilis Seroprevalence of the Blood Donors in Kırşehir Region. Viral Hepatitis Journal 2010; 16 (3): 111-116.
22. Nagalo MB et al. Seroprevalence of human immunodeficiency virus,

- hepatitis B and C viruses and syphilis among blood donors in Koudougou (Burkina Faso) in 2009. *Blood Transfusion* 2011; 9 (4): 419-424.
23. Tessama B. et al. Seroprevalence of HIV, HBV, HCV and syphilis infections among blood donors at Gondar University Teaching Hospital, Northwest Ethiopia: declining trends over a period of five years. *BMC Infectious Diseases* 2010 ;10: 111.
24. Matee MI, Maqesa PM, Lyamuya EF. Seroprevalence of human immunodeficiency virus, hepatitis B and C viruses and syphilis infections among blood donors at the Muhimbili National Hospital in Dar es Salaam, Tanzania. *BMC* 2006; 30 (6): 21.
25. Buseri FI, Muhibi MA, Jeremiah ZA. Sero-epidemiology of transfusion-transmissible infectious diseases among blood donors in Osogbo, south-west Nigeria. *Blood Transfusion* 2009; 7 (4): 293-299.
26. Stokx J. et al. Seroprevalence of transfusion-transmissible infections and evaluation of the pre-donation screening performance at the Provincial Hospital of Tete, Mozambique. *BMC Infectious Diseases* 2011; 11: 141.
27. Ymele FF, Keugoung B, Fouedjio JH, Kouam N, Mendibi S, Mabou JD. High Rates of Hepatitis B and C and HIV Infections among Blood Donors in Cameroon: A Proposed Blood Screening Algorithm for Blood Donors in Resource-Limited Settings. *Journal of Blood Transfusion*, Volume 2012, Article ID 458372, 7 pages, doi:10.1155/2012/458372.
28. Shrestha AC, Ghimire P, Tiwari BR, Rajkarnikar M. Transfusion-transmissible infections among blood donors in Kathmandu, Nepal. *J Infect Dev Ctries* 2009; 3 (10): 794-797.
29. Agrawal VK, Sharma VP, Agrawal P, Gupta D. Sero-prevalence of transfusion transmissible infections among blood donors in urban area. *Asian Journal of Medical Research* 2012; 1 (3): 112-114.
30. Khattak MF, Salamat N, Bhatti FAT, Qureshi TZ. Seroprevalence of Hepatitis B, C and HIV in Blood Donors in Northern Pakistan. *Journal of Pakistan Medical Association* 2002; 52: 398.
31. Li C. et al. Prevalence and prevalence trends of transfusion transmissible infections among blood donors at four chinese regional blood centers between 2000 and 2010. *Journal of Translational Medicine* 2012; 10: 176.
32. Güreşer AS, Özçelik S, Boyacıoğlu Zİ, Özünel L, Yıldız Ü, Taylan-Özkan A. Çorum Bölgesi Kan Bağışçılarında HBsAg, anti-HCV, HIV ve VDRL pozitiflik oranları. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2015; 72 (2): 123 – 130.
33. Dinç B, Karabiber N, Yağcı S, Aykut-Arca E, Gürbüz A, Tolunay EA. Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde kan donörlerinin serolojik profili. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2011; 68 (1): 17-22.

Sorumlu Yazar: Laser ŞANAL

Adres: Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Transfüzyon Merkezi, Ankara-TÜRKİYE

Tel: 0312 3061492

Cep tel: 0536 3171219

e- mail adresi: lasersanal@gmail.com

Yeni Beliren Viruslarda Yönetim; Ebola ve MERS-CoV Deneyimi

Management of Emerging Viruses; Ebola and MERS-CoV Experience

Ferhat Gürkan ASLAN, Mustafa ALTINDIŞ

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Geliş Tarihi : 18.08.2015

Kabul Tarihi : 01.02.2016

Özet

Ebola virus hastalığı insanlarda ve hayvanlarda hemorajik ateşe neden olan ciddi bir hastalıktır. Günümüzdeki salgınını bazı Afrika ülkelerinde yapmıştır. Hastalığın görüldüğü ülkelerde önlemler alındığı sürece Ebola riski düşüktür. Virüsün etken olduğu yerlerde, enfekte kişilerle yakın temas en büyük risktir. Bu kişiler, laboratuvar çalışanları, hastane personeli ve hastalarla ilgilenen aile üyeleridir.

MERS (Middle East Respiratory Syndrome)-CoV, Coronavirus'un neden olduğu, yeni ortaya çıkan bir viral respiratuvar hastalıktır. Grip benzeri semptomlarla giden çok ciddi hastalığa neden olabilir. MERS-CoV günümüzde çoğunlukla Ortadoğu ülkelerine sınırlı olsa da Birleşik Devletler, Asya ve Avrupa'da en az 10 farklı ülkeden bildirilmiştir. Enfeksiyon kontrol önlemlerinin yetersizliğine bağlı MERS-CoV'un hastane kaynaklı bulaşı da meydana gelmiştir. Tanı için spesifik moleküler yöntemler mevcuttur. Günümüzde MERS-CoV önlenmesi veya tedavisi için ilaç bulunmamakta, aşı çalışmaları henüz erken aşamalarda.

Ebola ve MERS-CoV epidemiyolojisinin güncellenmesini sağlamak, sağlık uzmanları, halk sağlığı yetkililerini bilgilendirmek ve etkilenmiş bölgeler veya yakınındaki ülkelere, yakın dönemde seyahat yapmış kişilerde Ebola ve MERS-CoV enfeksiyonunun düşünülmesi için gerekli olan farkındalığın sağlanması bu derlemenin amacıdır.

Anahtar Kelimeler: Batı Afrika, Ebola, MERS-CoV, Ortadoğu

Abstract

Ebola virus disease is a severe disease that causes haemorrhagic fever in humans and animals. The current outbreak is in several African countries. As long as precautions are taken, there is low risk of contracting Ebola, even in a country where the disease is present. Where the virus is present, people who have close contact with infected humans are most at risk. These people include laboratory or quarantine facility workers, hospital staff, and family members caring for patients.

MERS CoV an emerging viral respiratory illness caused by a Coronavirus, it can cause more severe illness with flu-like symptoms. Although mainly currently restricted to Middle Eastern countries, MERS-CoV was reported from at least 10 other countries in Europe, Asia and the United States. Nosocomial transmission of MERS-CoV has occurred because of poor infection control measures. Specific molecular diagnostic tests are available. Currently, there are no specific drugs for prevention or treatment for MERS-CoV and vaccine development is in the early stages.

The purpose of this report is to provide a brief update on Ebola and MERS-CoV epidemiology and to notify health care providers, public health officials, and others and to maintain awareness of the need to consider Ebola and MERS-CoV infection in persons who have recently traveled from countries in or near the related areas.

It is not possible to be oblivious to an emerging infectious disease anywhere in the world that at this age that all kinds of communication and international travel increased. Therefore health care workers should follow closely to these important agents for both their health and public health.

Key Words: Ebola, MERS-CoV, West Africa, Middle East.

Ebola Virus

İsmi Zaire'deki bir nehirde bulunan Ebola virusu ilk tanımlandığı 1976 yılından günümüze kadar aralıklarla salgınlara ve ölümlere neden olmuştur. Günümüzde ise Batı Afrika, tarihin en büyük Ebola salgını deneyimini yaşamıştır. Fatalite oranı %50-90 arasında olan ve oldukça bulaşıcı olan salgın bu sıralar uluslararası en belirgin sağlık sorunudur. Salgınlar sırasında Ebola, aile içinde ve sağlık hizmeti uygulamaları sırasında hızlıca yayılabilmektedir. Bununla birlikte günümüzde Ebola Virus Hastalığı (EVH) için onay almış herhangi bir aşı mevcut değildir. Bu nedenle vakaların hızlı tanınması oldukça önemlidir.

Virolojik Özellikler:

Ebola virusu, Mononegavirales sınıfında, Filoviridae ailesi içerisinde Ebola virus genusuna bağlı olarak sınıflandırılmaktadır. Filamentöz yapıda ve lipid zarflı olan virus, tek iplikli, negatif polariteli, segmentsiz RNA içermektedir (1-4).

Ebola viruslarının çapları 80 nm olup boyları oldukça değişkendir ve bazılarında 1400 nm kadar uzun olabilir. Yapısal olarak 3 tabakadan oluşur, bunlar; yüzey glikoprotein tabakası, lipid membran zarf birimi ve bir internal tubuler helikal nükleokapsittir. Virusun yüzey tabakası, her biri 7-10 nm uzunluğunda ve 10 nm aralıklarla dizilen glikoprotein çubuklarından oluşur. Bu çubuklar, hücre membran füzyonu ve reseptör bağlanmasında medyatör gibi davranarak, virusun konak hücreye girişine yardım eder. İkinci tabaka olan lipid membran ise internal helikal nükleokapsidi çevreler. Üçüncü tabakada hücre içinde viral replikasyonu kontrol eden negatif zincirli viral genom bulunur. Genom yapısı 19 kb büyüklüktedir ve yedi okuma bölgesinden oluşmaktadır (1, 3, 4, 6).

Yüksek mortalite ile seyreden hemorajik ateş hastalığına neden olan Ebola virusları, virulans özelliklerinden dolayı biyogüvenlik risk grubu 4 ajan olarak sınıflandırılırlar. Ultraviyole ve gama ışınları, yağ çözücüler, çamaşır suyu ve fenolik dezenfektanlarla ve 60 °C'de 30 dk ısıtmakla enfeksiyözitelelerini kaybederler (1-4).

Klinik Özellikler:

Ebola virusunun neden olduğu Ebola hemorajik ateşi veya Ebola virus hastalığı (EVH), 4-10 gün (sıklıkla 7 gündür, bazen 21 güne kadar uzayabilir) arasında değişen inkübasyon periyodunu takiben belirti ve bulguların ani başlangıcıyla kendini gösterir (4, 7).

Ebola Virus Hastalığı Belirti ve Bulguları	
Ani başlayan ateş ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	Diyare
Oksipital bölgeye yayılan ciddi frontal baş ağrısı	Halsizlik
Abdominal ağrı	Güçsüzlük
Bulantı	İştahsızlık
Kusma	Kas ve eklem ağrısı

Başlangıç bulguları influenzaya benzemekle birlikte LAP eşlik eder. Klinik muayenede Ebola vakaları çok hasta ve sıklıkla letarjik görülürler. Tipik olarak "hayalet yüzle" kendini belli eder. Bu belirti ve bulguları, göğüste ağrı, yutma güçlüğü, hızlı ve ciddi kilo kaybı ve şiddetli hastalık semptomları takip eder. Vakaların yarısında makülopapüler döküntüler meydana gelir (3, 4, 7).

Daha ciddi vakalarda kanama belirtileri, şok ve diğer nörolojik semptomlar gelişir. Damardan kan alımı sırasında koagülasyon bozukluğu veya morarmalar fark edilir ve idrarda kan görülebilir. Vakaların %40-50'sinde kanamaların mukozal membran bölgelerinden olduğu bildirilmiştir. Kanamalar bazen sadece gastrointestinal sistemle sınırlıdır. Ölüm, genellikle klinik bulguların başlaması sonrasında 7-16 günde (özellikle 8. ve 9. gün), septik şok, multiple organ yetmezliği ve yaygın damar içi pıhtılaşma bozukluğu nedeni ile olmaktadır (2-4, 7, 8).

Epidemiyoloji:

Eskiden Ebola hemorajik ateşi olarak da bilinen ve yaklaşık 40 yıl önce tanımlanan Ebola virus hastalığı (EVH), aralıklarla yeniden ortaya çıkan zoonotik bir hastalıktır. İnsanlarda ve insan dışı primatlarda, ölümcül hemorajik ateşe neden olan Ebola virusu (EBOV) viral etkenlerin neden olduğu hemorajik ateşli hastalıklar içerisinde en yüksek mortalite oranına sahiptir (%25-90). İlk olarak 1976 yılında Sudan ve Zaire'de (Demokratik Kongo Cumhuriyeti) meydana gelen iki önemli hemorajik ateş epidemisi sırasında tanımlanmıştır. Bu ilk salgın sırasındaki mortalite oranı %71.59 olarak gözlenmiştir. Sonraki yıllarda Gabon (1994, 1996, 1997, 2002), Kongo Cumhuriyeti (1995, 2001, 2002, 2003), Güney Afrika (1996), Uganda (2000) ve Sudan'da (2004) birçok epidemiy görülmüştür. Tanımlandığı günden bugüne kadar olan Ebola salgınlarının ülkelere ve yıllara göre vaka sayıları Tablo 1'de görülmektedir (1, 2, 4, 7).

Tablo 1. 1976’ dan günümüze Ebola Zaire, Ebola Sudan ve Ebola Bundibugyo’nun insanlarda yaptığı salgınlar (7)

Salgın	Yıl	Ebola virüs	Doğrulanmış, olası ve şüpheli vaka sayısı
Yambuku, DKC*	1976	Zaire	318
Güney Sudan	1976	Sudan	284
Nzara, Sudan	1979	Sudan	34
Gabon	1994-1995	Zaire	49
Kikwit, DKC*	1995	Zaire	315
Maybout, Gabon	1996	Zaire	37
Booue, Gabon	1996-1997	Zaire	60
Güney Afrika	1996	Zaire	2
Gulu, Uganda	2000-2001	Sudan	425
KC** ve Gabon	2001-2002	Zaire	Gabon’da 65, Kongo’da 59
KC**	2002-2003	Zaire	143
Mbomo, KC**	2003	Zaire	35
Yambio, Güney Sudan	2004	Sudan	17
Etoumbi, KC**	2005	Zaire	12
Kasai Occidental, DKC*	2007	Zaire	264
Bundibugyo, Uganda	2007-2008	Bundibugyo	116
Kasai Occidental, DKC*	2008-2009	Zaire	32
Oriente, DKC*	2012	Bundibugyo	77
Kibaale, Uganda	2012	Sudan	24
Luwero, Uganda	2012-2013	Sudan	7
Equateur, DKC*	2014	Zaire	69
Batı Afrika***	2014-2015	Zaire	>26000

*DKC: Demokratik Kongo Cumhuriyeti

**KC: Kongo Cumhuriyeti

***Batı Afrika salgını şu ülkelerden vaka içermektedir: Gine, Liberya, Mali, Nijerya, Senegal, Sierra Leone, İspanya, Birleşik Krallık ve Birleşik Devletler.

Ebola viruslar ilk tanımlandıkları ülke ya da bölgeye göre isimlendirilen beş türden oluşmaktadır. Bunlar; Zaire Ebola virusu (ZEBOV), Sudan Ebola virusu (SEBOV), Tai Forest Ebola virusu (TEBOV), Bundibugyo Ebola virusu (BEBOV) ve Reston Ebola virusu’dur (REBOV). 1994 yılında Ivory Coast’tan, Tai Forest Ebola virus (TEBOV); 2007 yılında ise Uganda’dan Bundibugyo Ebola virus (BEBOV) bildirilmiştir. Afrika dışından bildirilen ilk EBOV Reston (Virjinya, ABD) olarak adlandırılmıştır (REBOV). İnsanlardaki yüksek fatalite hızı virus serotipine bağlı olarak değişmektedir. SEBOV ve ZEBOV insanlarda ölümcül salgınlara neden olduğundan önemlidirler (3, 4, 7).

Etkenin ilk tanımlandığı 1976 yılından günümüze, hem şüpheli ve hem de laboratuvar doğrulaması yapılmış EVH olgu sayısında artış saptanmıştır. Afrika’da 2012 yılına kadar, bu ölümcül virüs nedeniyle; 6458 ölüm, bunun dışında 12299 vaka bildirilmiş, görüldüğü 40 yıl süresince mortalite oranı %52.5 olarak açıklanmıştır. EBOV daha çok Afrika ülkele-

ri ile sınırlı olmakla birlikte, günümüzde, ticaretin küreselleşmesi, artan nüfus ve uluslar arası göçler sayesinde diğer ülkelerdeki insidansını artırmıştır. Global yayılımdan önce, Haziran 2014’te, özellikle Batı Afrika ülkelerinde (Gine, Sierra Leone, Mali, Senegal ve Liberya), Ebola, tarihinin en büyük salgınına neden olmuştur. Yaklaşık 900 sağlık personeli salgından etkilenmiş, etkilenen sağlık personellerinin 500’den fazlası hayatını kaybetmiştir (2, 4, 7, 8).

Aralık 2013’te başlayan salgında, CDC verilerine göre, dünya genelinde toplam 28652 kişi etkilenmiş (şüpheli, olası ve doğrulanmış vaka), bunların 15261’inde laboratuvar doğrulaması yapılmış, 11325’i ise ölümle sonuçlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2014 yılındaki Ebola’nın ilk global epidemisini, uluslar arası bir “toplum sağlığı acili” olarak açıklamıştır. Batı Afrika EVH salgınındaki en son, şüpheli vaka, laboratuvar doğrulaması yapılmış vaka ve ölüm sayıları Tablo 2’de verilmiştir (2, 4, 9, 10).

Tablo 2. Son Ebola virus hastalığı salgınında Ebola virus vaka sayısının güncel durumu (9)

Etkilenmiş Ülkeler	Tüm vakalar (şüpheli, olası ve doğrulanmış)	Laboratuvarca doğrulanmış vakalar	Toplam Ölümler
Batı Afrika			
Gine	3814	3358	2544
Liberya	10678	3163	4810
Sierra Leone	14124	8706	3956
Nijerya	20	19	8
Senegal	1	1	0
Mali	8	7	6
Toplam	28645	15254	11324
Diğer Ülkeler			
İspanya, US, UK, İtalya	7	7	1
Tüm Toplam	28652	15261	11325

(Son ulaşım 15 Nisan 2016)

Deri hücrelerinde yoğun olarak bulunması, deri temasının bulaş için etkili olabileceğini düşündürmüş olsa da esas bulaşma; enfekte canlıların doku/organ, kan ve diğer vücut sıvıları, kontamine çevresel materyal ile temas, ölünün temizlenmesi, defnedilmesi sırasında olduğu gibi hijyenik olmayan uygulamalar sırasındaki temaslar sonrası bulaştığı bilinmektedir. Sağlık çalışanları, özellikle enfeksiyondan korunma önlemlerini almadıklarında, hastalarla ve hasta vücut sıvıları ile yakın temasta olduklarından her salgın sırasında etkilenmişlerdir (1, 2, 4).

Genellikle büyük Ebola salgınları, enfeksiyonun bir hastadan diğerine bulaşmasını önleyici tıbbi önlem ve epidemik kontrol uygulamalarının yetersiz kaldığı yerlerde, enfekte hastalar sağlık birimine başvurduklarında meydana gelme eğilimi gösterirler. İyileşen hastalarda klinik bulguların gerilemesi sonrasında düşük miktarlarda da olsa vireminin devam ettiği, ek olarak vücut sıvılarında virüsün varlığı bilinmektedir. Bununla birlikte bu durumun ne kadar sürdüğü hakkında henüz kesin bir bilgi yoktur (3, 8).

Zoonotik olmasına rağmen filoviruslar, ne sürekli olarak

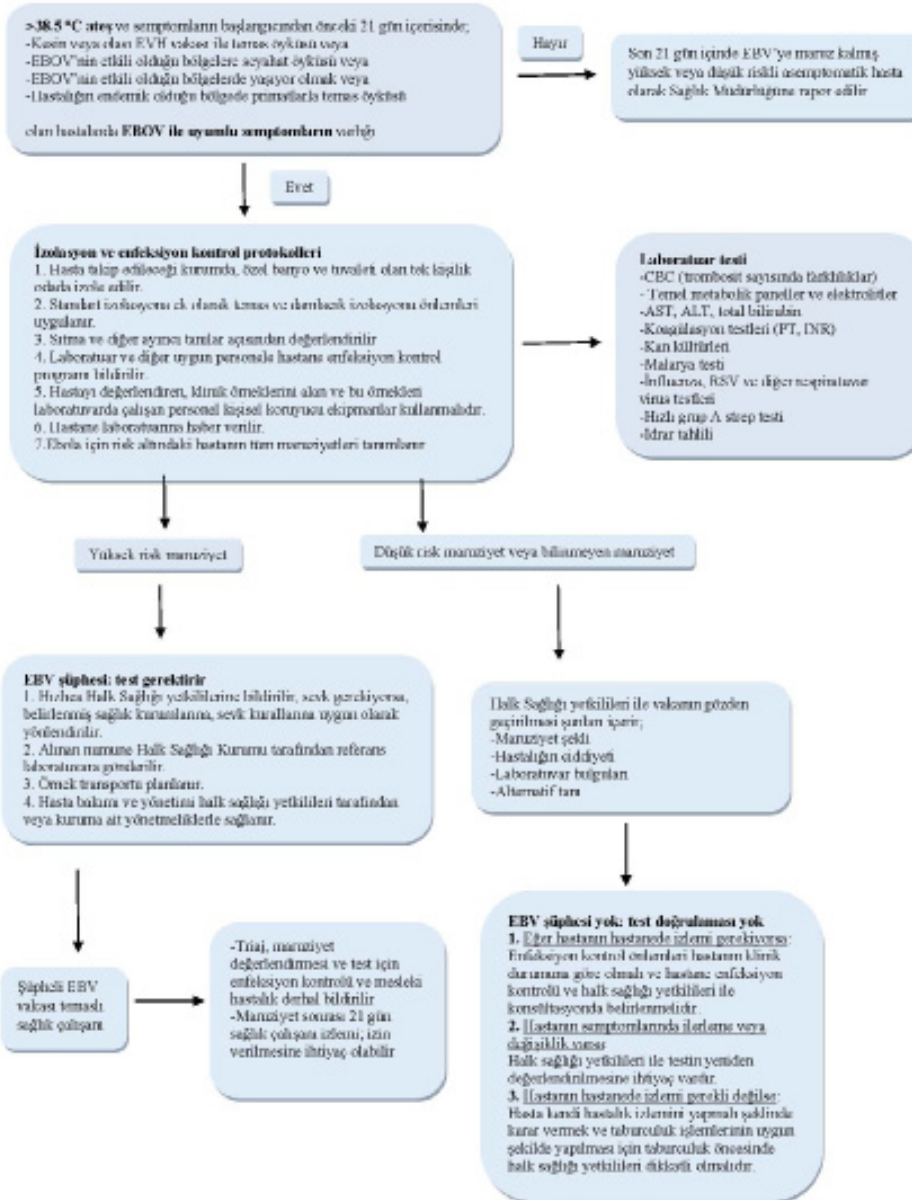
kişiden kişiye yayılır, ne de primatlarda latent olarak bulunurlar. Primat hücrelerinde üreyebilmesine rağmen artropod hücrelerinde ürememektedir. Yarasalar ve kemirgenlerden şüphelenirse de halen kesin olarak bilinen herhangi bir doğal konak ya da vektörleri bulunmamaktadır. Yarasaların uzun süren enfeksiyonları dışında bilinen başka bir taşıyıcı veya vektör bulunmamaktadır. Bununla birlikte şempanzeler, goriller, sinomolgus maymunu ve orman antilopları gibi insan olmayan primatların insana bulaşta olası vektör oldukları bildirilmiştir. ZEBOV'la enfekte goril ve şempanzelerin mortalitesindeki artış insanlardaki salgınlara bağlantılıdır ve insan dışı ölü primatlarla temas, avlanma ve meyve yarasalarının yenmesi insanlara EBOV'un bulaşında primer kaynak veya predispozan faktörler olarak desteklenmiştir (1-4, 7, 8).

Tanı:

Ebola virus hastalığı (EVH) tanısı antijen/virus ve antikor saptanması ve klinik semptomlar temelinde dayanarak yapılır. Virüsün laboratuvar tanısı kültür, ELISA, reverse transkriptaz (RT) PCR ve immünohistokimyasal yöntemler ile konulabilir. Kültür izolasyonu için primat hücreleri (Vero, MA-104) kullanılabilir. Viral antijen ve genomik RNA ise immünohistokimya, IFA, ELISA ve RT PCR teknikleri ile saptanabilir. Viral antijenlerin araştırıldığı direkt ELISA yönteminin özgüllük ve duyarlılığı kültür yöntemlerine benzemekle birlikte günümüzde rekombinant antijenler ile IgM ve IgG antikorlarının saptandığı testler geliştirilmiştir. Virüsün korunmuş bölgeleri olan glikoprotein, nükleoprotein ve polimeraz genlerini hedef alan RT PCR ile viral nükleik asidin saptanması da mümkündür. Elektron mikroskop kullanılarak virüs partikülleri direkt olarak tespit edilebilir. Ancak bulaş riski yüksek olduğundan ve özellikle insanlarda yüksek fatal doğasından dolayı, EBOV tehlikeli biyolojik silahlardan sınıf A ajanlar içerisinde kategorize edilmiştir. Bu ajanlarla kontamine olduğundan şüphelenilen biyolojik materyallerde yapılacak virüs çalışmaları, en üst düzeyde biyolojik güvenlik koşullarına sahip laboratuvarlar (biyogüvenlik seviyesi 4 (BSL-4)) ve oldukça özel laboratuvar ekipmanları gerektirmektedir (1, 3, 4, 7).

Şüpheli hastayı ve Ebola Virus (EBOV) hastası ile temas etmiş olan sağlık çalışanını değerlendirme algoritmi şema 1'de görülmektedir.

Şema 1. Şüpheli hastayı ve Ebola Virus (EBOV) Hastası ile temas etmiş olan sağlık çalışanını değerlendirme algoritmi ve enfeksiyon kontrol önerisi (8, 12).



Korunma ve Tedavi:

Birkaç aday tedavi seçeneği (monoklonal antikorlar, RNA modülatörleri, nükleozid analogları, konvalesan serum gibi) test ediliyor olmakla beraber henüz spesifik bir antiviral tedavisi veya immünizasyon stratejisi bulunmamaktadır. Semptomatik tedavi uygulanır; kanama ve şok gelişimiyle mücadele, optimal oksijen ve kan basıncı düzeylerinin korunmasını, elektrolit dengesi ve böbrek fonksiyonlarının korunması, süperenfeksiyonların tedavisi önemlidir (2, 3, 8).

Aşı geliştirme çalışmaları devam etmekte fakat henüz kullanıma sunulmuş bir aşı bulunmamaktadır. Bununla birlikte yakın zamanda Gine'de yapılan bir çalışmada, yeni

geliştirilen aşılardan umut verici olduğu ve yüksek derecede koruyuculuk gösterdiği bildirilmiştir. Bilinen doğal rezervuarları olmadığından kontrol önlemleri alınmamaktadır. Primat temasının önlenmesi, hijyen koşullarına uyulması korunma için önemlidir. Hastanelerde izolasyon birimlerinin oluşturulması salgınların önlenmesinde en geçerli yöntemdir. Enfekte vücut sıvıları, doku ve atıklar konusunda dikkatli olunmalı, sağlık personeli, hastadan bulaşı önlemeye yönelik kurallara bağlı kalmalıdır. Cilt ve mukozaları tamamen örtecek şekilde sıvı geçirilmeyen kişisel koruyucu ekipman kullanılmalıdır. Son olarak virüsün diğer kişilere bulaşını önlemek için ölen bireyler zaman kaybetmeden defnedilmelidir (2, 3, 8, 11).

MERS Coronavirus (MERS-COV)

İnsanlarda ciddi alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) günümüzde bir pandemi tehdidi olarak nitelenebilir. MERS-CoV, 2012’de tanımlandığından bugüne kadar 27 ülkede 1500’den fazla kişiyi etkilemiş, 500’den fazla ölüme neden olmuştur. Ortadoğu’da, özellikle de Suudi Arabistan’da görülmesi, her yıl binlerce hacı adayımızın bu ülkeye hac ziyareti yapmalarından dolayı ülkemizi de yakından ilgilendirmektedir.

Virolojik Özellikler:

Cornaviridae ailesi içerisinde sınıflandırılan Coronavirüslerin; Alfa, Beta, Gama ve Delta Coronavirüsler olarak adlandırılan başlıca dört türü bulunmaktadır. Coronaviridae ailesi üyesi olan MERS-CoV, insanlarda enfeksiyona neden olduğu bilinen, ilk C soyundan betacoronavirüstür. Tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsü olan Coronavirüsler RNA’ya bağlı RNA polimeraz enzimi içermezler ve bu enzimi 29.9kb büyüklüğündeki genomlarında kodlarlar (14, 15).

Elektron mikroskopik görüntülerinde viral membrandan çıkan golf sopası benzeri çubuksu uzantıları nedeniyle Latince’de “taç” anlamına gelen “corona” kelimesinden dolayı Coronavirus (taçlı virus) olarak isimlendirilmişlerdir. MERS-CoV akciğer hücrelerine giriş için konak proteazlarını kullanır. Viral zarf üzerindeki çubuk protein, furin olarak isimlendirilen proteaz ve virüsün konak hücrelerine girişini destekleyen membran füzyon mediatörleri tarafından aktive edilir. Sonuç olarak proteaz inhibitörleri MERS-CoV’un hücre içine girişini inhibe eder (14, 15).

Develer ve keçilerden elde edilmiş hücre kültürlerindeki replikasyonun, köpek, kedi, hamster gibi diğer türlerden elde edilen hücre kültürlerine göre daha işlevsel olması MERS-CoV’un türlerdeki bağlanma bölgelerinin farklı olabileceğini göstermektedir. İnsanlarda etkili MERS-CoV’un develerdeki ile %99.9 homoloji gösterdiği tanımlanmıştır (14).

Klinik Özellikler:

Coronavirüsler, insanlarda, basit soğuk algınlığından ciddi akut solunum yolu yetmezliği sendromuna kadar değişen hastalık tablolarına neden olmaktadır. İnkübasyon aralığı 2-15 gün arasında değişmekte olup, insandan insana bulaşa ortalama inkübasyon dönemi 5 gündür. MERS-CoV, SARS’a benzer semptomlara neden olur fakat; klinik gidişi farklıdır ve ölüm oranı yüksektir (%35-50). Önceden medikal rahatsızlığı olan erkeklerde MERS-CoV’dan ölüm oranı daha yüksektir. 45 yaş üzeri erkekler, öncesinde medikal rahatsızlığı olanlar ve sağlık çalışanları MERS-CoV enfeksiyonu için yüksek risk altındadır (14, 15).

MERS-CoV Semptom ve Bulguları	
Yüksek ateş (en sık görülen bulgu)	Boğaz ağrısı
Titreme	Halsizlik
Nonproduktif öksürük	Miyalji
Dispne	Bulantı-kusma
Baş ağrısı	Karın ağrısı
Baş dönmesi	Diyare

Dispne sık görülen şikayettir, hastaların çoğunda pnömoni gelişir (%70) ve en sonunda yoğun bakım izlemi gerektirir. Ateşin görülmediği hafif solunum yolu hastalığı veya pnömoni öncesinde diyare ortaya çıkması gibi atipik vakalar da olabilmektedir. Dolaşım bozukluğu, karaciğer fonksiyonlarında bozulma ve hematolojik bozukluklar kritik hastalarda yaygındır. 65 yaş üstü bireylerde, birlikte bulunan enfeksiyonlar ve albümin düşüklüğü ciddi enfeksiyon belirteci olarak tanımlanmıştır. MERS-CoV nedeniyle böbrek yetmezliği gelişebilir ve ölen hastaların önemli bir kısmında akut böbrek yetmezliği geliştiği tespit edilmiştir. Yoğun bakımdaki MERS-CoV hastalarında 90 günde mortalite %58’dir (14, 15).

MERS-CoV yetişkinlerde yaygınken, bugüne kadar, bir tanesi ölümcül olan bir düzine pediatrik vaka bildirilmiştir. Pediatrik vakaların çoğu asemptomatiktir ve hastane veya toplumda, MERS-CoV hastası, yakın aile bireyleri arasında temasın izlenmesi sürecinde saptanmıştır. Alttan yatan medikal problemi olan çocuklarda MERS-CoV enfeksiyon riski de yüksektir (14).

Epidemiyoloji:

Öncesinde insanlarda veya hayvanlarda varlığı bilinmeyen MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus), Ortadoğu respiratuvar sendromu olarak isimlendirilen bir viral solunum yolu hastalığına neden olmaktadır. İlk kez Haziran 2012’de, Zaki ve arkadaşları tarafından, Suudi Arabistan’da (Cidde), öncesinde sağlık problemi olmayan 60 yaşında bir erkekte saptanmıştır. Ateş, öksürük, balgam ve solunum sıkıntısı olan hasta, tanı konulduktan 11 gün sonra solunum ve böbrek yetmezliği nedeniyle kaybedilmiştir. Sonrasında yapılan araştırmalarda ise; ilk vakaların aslında Ürdün Zarqa’da Nisan 2012’de görüldüğü belirlenmiştir. Solunum yolu enfeksiyonu belirtileri olan 13 hastanın serum örneklerinde geriye yönelik yapılan çalışmada 2 hasta örneğinde virus tespit edilmiş ve bu iki hasta kaybedilmiştir. Bu hastaların aile bireylerinde ve sağlık hizmeti sırasında temas eden çalışanlarda da solunum semptomları gelişmiştir (14-17).

MERS-CoV ile enfekte insan vakalarının %65’i erkek ve yaş ortalaması 50 yıl (9 ay-99 yıl; 1365) olarak tespit edilmiştir. İlk kez saptandığı Haziran 2012’den 7 Temmuz 2015’e kadar toplam 26 ülkeden laboratuvar doğrulaması yapılmış 1368 vaka olduğu, 487’sinin ölümle sonuçlandırıldığı, vakaların büyük kısmının (%75) Suudi Arabistan’dan olduğu bildirilmiştir. (Tablo 3). Buna rağmen DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) ve CDC (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi) Arap Yarımadası’na seyahat için herhangi bir kısıtlama getirmemiştir. Öyle ki 2012 ve 2013 yıllarında, hac mevsiminde Suudi Arabistan’a giden hacılar arasında MERS-CoV vaka bildirimleri olmamıştır. 3 Haziran 2015’te Kore Cumhuriyeti’nde, Ortadoğu’ya (Suudi Arabistan, Katar, Birleşik Arap Emirlikleri ve Bahreyn) seyahat eden bir kişinin neden olduğu bir salgın bildirilmiş olup; bu

MERS-CoV'un Ortadoğu dışındaki en büyük salgınıdır. Sağlık çalışanları bu virusa bağlı enfeksiyon meydana gelme olasılığı konusunda bilgilendirilmiş ve şüpheli vakalarda yapılması gerekenler yerine getirilmiş olmalıdır. Klinisyenler MERS-CoV'un neden olduğu ciddi enfeksiyonun sonucu olarak akut respiratuvar yetmezlik ve septik şoklu hastaların uygun klinik yönetimi konusunda bilgilendirilmeli, sağlık uygulamalarında yayılımın önlenmesine özellikle dikkat etmelidirler (15, 16, 18, 19).

Tablo 3. MERS-CoV vakalarının ülke ve yıllara göre sayıları (7 Temmuz 2015 itibariyle) (18)

Ülke	2012	2013	2014	2015	Toplam
Cezayir	0	0	2	0	2
Avusturya	0	0	1	0	1
Çin	0	0	0	1	1
Mısır	0	0	1	0	1
Fransa	0	2	0	0	2
Almanya	1	1	0	1	3
Yunanistan	0	0	1	0	1
İran	0	0	5	1	6
İtalya	0	1	0	0	1
Ürdün	2	0	10	0	12
Kuveyt	0	2	1	0	3
Lübnan	0	0	1	0	1
Malezya	0	0	1	0	1
Hollanda	0	0	2	0	2
Umman	0	1	1	4	6
Filipinler	0	0	0	2	2
Katar	0	7	2	4	13
*Kore	0	0	0	185	185
**Suudi A.	5	136	679	217	1037
Tayland	0	0	0	1	1
Tunus	0	3	0	0	3
Türkiye	0	0	1	0	1
***BAE	0	12	57	7	76
****BK	1	3	0	0	4
ABD	0	0	2	0	2
Yemen	0	0	1	0	1
Toplam	9	168	768	423	1368

*Kore Cumhuriyeti **Suudi Arabistan ***Birleşik Arap Emirliği
****Birleşik Krallık

DSÖ'nün son verilerine göre ise, bugüne kadar 27 ülkenin etkilendiği, laboratuvar doğrulaması yapılmış 1733 vaka ve ölümle sonuçlanan 628 vaka olduğu bildirilmiştir (20).

MERS-CoV salgını SARS epidemisinin 10 yıl sonra başlamıştır. SARS'tan farklı olarak, SARS bir yıl içinde kaybolurken MERS-CoV epidemisi devam etmiştir. Bu iki önemli Coronavirusun fatalite oranı, SARS için %11 iken MERS-CoV için %35-50 olarak bildirilmiştir. Diabet, kanser, akciğer hastalıkları gibi kronik bir rahatsızlığı olanlarda görülmesi MERS-CoV'un SARS'a göre daha mortal olmasının nedenlerinden biri olarak düşünülmüştür (14, 15).

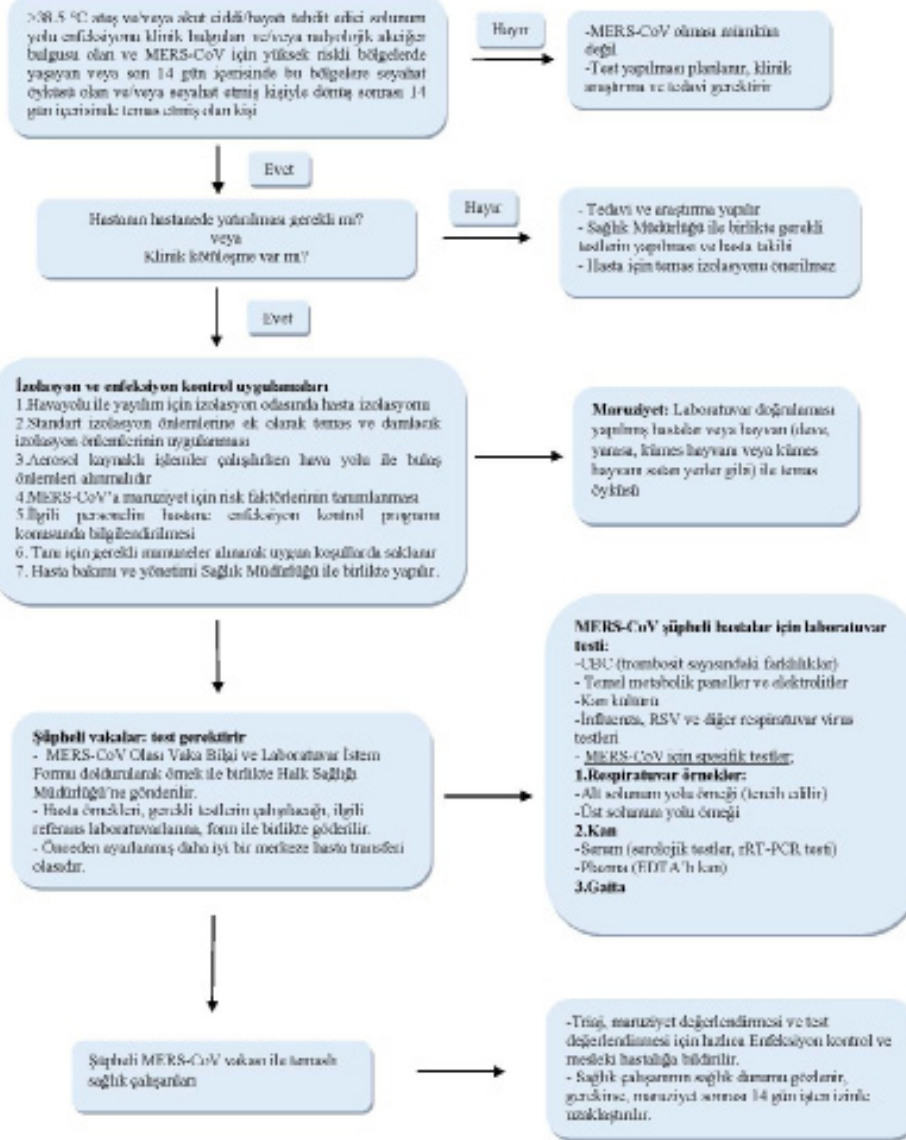
Kesin kaynak ve enfeksiyon tarzı netlik kazanmamıştır. MERS-CoV'un zoonotik kaynaktan insana geçişi hala tam olarak bilinmemekte olup tek hörgüçlü develerin MERS-CoV için bir ara konak olabileceği düşünülmektedir. Bazı bilimsel çalışmalar develerin MERS-CoV için önemli bir rezervuar ve insanlardaki enfeksiyonun kaynağı olduğunu ileri sürmektedir. Bununla birlikte bulaşta develerin spesifik rolü ya da bulaşın kesin yolu/yolları bilinmemektedir (14, 15, 17). MERS-CoV enfeksiyonlu hastalarda, ev halkı arasında temasla ikincil bulaşım oranı yaklaşık %5 civarındadır. Hastane kökenli bulaş toplum kökenli bulaştan 4 kat yüksektir. Düşük nem ve yüksek sıcaklık gibi diğer risk faktörleri de önemlidir. Ciddi MERS-CoV hastalığı gelişimi için risk faktörleri; obezite, diabet, immünyetmezlik durumu, kardiyak ve pulmoner hastalık gibi birlikte başka bir hastalığın bulunmasıdır. 65 yaş ve üzeri olmak ise mortalitenin tek belirteci olarak bildirilmiştir (14-17).

Tanı:

Tanıda kullanılan laboratuvar testleri; serolojik testler, moleküler testler ve viral kültürdür. MERS-CoV antikorlarının saptanması için geleneksel ve hızlı immünofloresan testleri vardır. Bir anti-MERS-CoV indirekt immünofloresan yöntemi kullanılarak serum örneklerinde IgG ve IgM antikorları belirlenebilir. Ek olarak ELISA, protein microarray teknolojisi ve mikro-nötralizasyon (MN) yöntemleri de geliştirilmiştir ve MERS-CoV antikorlarının saptanmasında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptirler. MERS-CoV'un serolojik tanısında Western Blotting testi de kullanışlıdır. Bununla birlikte serolojik testler valide olmayabilir ve diğer coronaviruslarla çapraz reaksiyon verebilirler. En yaygın kullanılan yöntem PCR'dir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve konusunda uzman kişilere göre Up E genini hedef alan reverse transkriptaz (RT) PCR taraması şüpheli MERS hastalarının örneklerinde uygulanmalıdır. Tüm pozitif örnekler ORF 1a, ORF 1b veya N geninin hedeflendiği doğrulama testine tabi tutulmalıdır. Viral yük ve genom parçaları alt solunum yolu örneklerinde daha çok olduğundan tanı için trakeal aspirat ve bronkoalveoler lavaj örnekleri alınmaya çalışılmalıdır. Sekanslama verisi, farklı ara konaklarda virüsler arasındaki genetik uzaklığın ölçülmesi yerine filogenetik ağacın oluşturulmasında kullanılabilir (14, 15).

Şüpheli hastayı ve MERS-CoV ile temas etmiş olan sağlık çalışanını değerlendirme algoritmi şema 2'de görülmektedir.

Şema 2. Şüpheli hastayı ve MERS-CoV ile temas etmiş olan sağlık çalışanını değerlendirme algoritmi ve enfeksiyon kontrol önecisi (12, 15)



Korunma ve Tedavi:

Bugüne kadar MERS-CoV enfeksiyonunun klinik özellikleri hakkındaki bilgi sınırlıdır ve virusa yönelik onaylı, spesifik bir tedavi veya önlem (aşı, antiviral) bulunmamaktadır. İn vitro deneyler veya SARS deneyimlerine dayalı çeşitli tedavi uygulamaları denenmiş ve önerilmiştir. Bazı ajanların (interferonlar, siklosporin A, mikofenolikasid gibi) hücre kültürlerinde MERS-CoV'a karşı bazı inhibitör etkileri olduğu gösterilmiştir. İn vitro çalışmalar, ribavirin ve IFN α -2b kombinasyon tedavisinin önemli antiviral etkileri olduğunu desteklemektedir. IFN α -2b ve ribavirin kombinasyonu, rhesus maymunlarına, MERS-CoV'la enfekte edildikten sonra 8 saat içerisinde uygulandığında, akciğer hasarını ve daha az olarak da viral replikasyonu azaltmıştır (14, 16, 17).

MERS-CoV'un kontrolü primer olarak vaka gözetimine dayanır. Enfeksiyondan şüphelenildiğinde erken tanı önemlidir. Vakalar her zaman şüphe uyandırmaz ya da erken tanınmaz. Bundan dolayı, enfeksiyonun kontrolü ve önlenmesinde tedbir olarak alınan kurallara sıkı sıkıya uymak gereklidir. Henüz virus yayılım ve bulaştırıcılık süreleri bilinmediğinden hasta sağlık kurumunda kaldığı sürece temas ve damlacık izolasyonu uygulanmalıdır. N95 ve cerrahi maskeler gibi koruyucu ekipmanların rolü tartışılmış fakat henüz kanıtlanmamıştır. MERS-CoV farkındalığının artırılması, MERS-CoV salgını konusunda bilgisi olmayan birçok seyahat eden olması gerçeğinden ötürü önemlidir. Sağlık çalışanları da, MERS-CoV şüpheli hastalarla temas ettiklerinde, göz koruyucu ve diğer kişisel koruyucu ekipmanların kullanılması gibi sıkı önlemler alınmalıdır (14-16).

Sonuç

Yeni ortaya çıkan bazı viral enfeksiyonlar insan sağlığı üzerinde yeni tehditler oluşturmakta ve günümüz koşullarında küçülen dünyada daha geniş alanlara yayılabilmekte ve salgınlara neden olmaktadır. Bununla birlikte sağlık çalışanları hizmet sunumu sırasında bu etkenlere maruz kalabilmekte ve bu konuda büyük risk taşımaktadırlar. Özellikle sağlık çalışanları, değişen dünya düzeninde yeni enfeksiyonlar konusunda yeterli bilgi sahibi olmalı, hem kendilerini olası bulaşlardan korumalı hem de toplumu bu konuda doğru şekilde yönlendirmelidirler.

Kaynaklar

1. Us AD, Ergünay K. Viral Zoonozlar, pp: 393-425. In: Us AD, Ergünay K (eds) Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji. 2012. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara.
2. Badur S. Eklembacaklı ve Kemirgen Kaynaklı Viral Hastalıklar, pp: 553-75. In: Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Mitzner TA (eds). Yenen OŞ (Çeviri ed) Jawetz, Melnick ve Adelberg Tıbbi Mikrobiyoloji. 2014, 26th ed. Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd.Şti, İstanbul.
3. Matua GA, Van der Wal DM, Loozin RC. Ebolavirus and Haemorrhagic Syndrome. SQU Medical Journal. 2015 May; 15(2): 171-76.
4. Dhama K, Malik YS, Malik SVS, Singh RK. Ebola from Emergence to Epidemic: The Virus and The Disease, Global Preparedness and Perspectives. The Journal of Infection in Developing Countries. 2015 April; 9(5): 441-455. doi: 10.3855/jidc.6197.
5. <https://web.stanford.edu/group/virus/filo/ebola.html> (Last accession: 12.08.2015)
6. Feldman H, Geisbert TW. Ebola Haemorrhagic Fever. Lancet. 2011; 377: 849-62. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60667-8.
7. Van Kerkhove MD, Bento AI, Mills HL, Ferguson NM, Donnelly CA. A Review of Epidemiological Parameters from Ebola Outbreaks to Inform Early Public Health Decision-making. Scientific DATA. 2015 May; 2(150019). doi: 10.1038/sdata.2015.19.
8. Ebola Virus Hastalığı Vaka Yönetim Rehberi. 2015 Haziran. Ankara. <http://www.tkhk.gov.tr/Dosyalar/d72004f3f8444dbe860dc70dfc79ca4e.pdf> adresinden ulaşabilirsiniz.(Last accession: 22.07.2015).
9. <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/2014-west-africa/case-counts.html> (Last accession: 15.04.2016).
10. <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/2014-west-africa/> (Last accession: 15.04.2016)
11. Henao-Restrepo AM, Longini IM, Egger M, Dean NE, Edmunds WJ, Camacho A, et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine expressing Ebola Surface Glycoprotein: Interim Results From The Guinea Ring Vaccination Cluster-Randomised Trial. www.thelancet.com Published online. 2015 July. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61117-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61117-5).
12. Suwantarant N, Apisarnthanarak A. Risks to Healthcare Workers with Emerging Diseases: Lessons from MERS-CoV, Ebola, SARS, and Avian Flu. Curr Opin Infect Dis. 2015 August; 28(4): 349-61. doi: 10.1097/QCO.000000000000183.
13. <https://www.flickr.com/photos/niaid/8225159754/in/photostream/> (Last accession: 15.08.2015)
14. Banik GR, Khandaker G, Rashid H. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus “MERS-CoV”: Current Knowledge Gaps. Paediatric Respiratory Reviews. (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2015.04.002>.
15. MERS-CoV Hastalığı Sağlık Çalışanları Rehberi (Bilim Kurulu Çalışması) T.C. Sağlık Bakanlığı 2014. http://thsk.saglik.gov.tr/eDosya/02/mers_rehberi.pdf (Last accession: 15.08.2015).
16. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=30522&lang=en (Last accession: 22.07.2015).
17. Hui DS, Zumla A. Emerging Respiratory Tract Viral Infections. Wolters Kluwer Health, Inc. 2015 May; 21(3): 284-92. doi: 10.1097/MCP.000000000000153.
18. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/179184/2/WHO_MERS_RA_15.1_eng.pdf?ua=1 (Last accession: 22.07.2015).
19. <http://www.who.int/mediacentre/news/mers/briefing-notes/update-1-july-2015/en/> (Last accession: 22.07.2015).
20. <http://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/> (Last accession: 17.05.2016)

Sorumlu Yazar: Dr. Ferhat Gürkan ASLAN
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Sakarya/ANKARA
E-mail: ferhatgurkan33@hotmail.com

Hepatik Ensefalopati

Hepatic Encephalopathy

Mustafa AKAR¹, Serhat ÖZÇİFTÇİ²

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Kliniği, KAYSERİ

²Nevşehir Devlet Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, NEVŞEHİR

Geliş Tarihi : 02.05.2014

Kabul Tarihi : 25.03.2016

Özet

Hepatik ensefalopati (HE) akut veya kronik karaciğer hastalığına ve/veya porto-sitemik şanta sahip olan hastalarda görülen nöropsikiyatrik bir bozukluktur. Amonyak HE patogenezinde önemli bir role sahiptir, fakat inflamasyon, nörosteroidler, oksidatif stres ve manganez de bu hastalığın gelişiminde etkilidir. HE aşikar ve minimal olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Aşikar HE klinik olarak teşhis edilebilir ve sirozlu ayaktan hastaların önemli bir kısmında bu hastalığın hafif-orta dereceleri görülebilir. Minimal HE'li hastalarda klinik muayenede mental ve nörolojik durum normaldir, fakat bazı özel psikometrik testler anormal sonuç verir. Amonyak seviyeleri hastalık şiddetini gösterebilen bir belirteç olmasına rağmen, HE teşhisinde sınırlı değere sahiptir. HE tedavisinin en iyi yöntemi altta yatan sebepleri tedavi etmektir. HE'nin başlangıç tedavisinde rifaksim ve laktuloz gibi amonyağın üretimini ve gastrointestinal sistemden emilimini azaltan farmakolojik ajanlar esas olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Hepatik ensefalopati, akut karaciğer hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, portal hipertansiyon

Abstract

Hepatic encephalopathy (HE) is a neuropsychiatric disorder seen in patients with acute or chronic liver disease and/or porto-systemic shunt. Ammonia has an important role in the pathogenesis of HE, but other factors such as inflammation, neurosteroids, oxidative stress, and manganese are also implicated in the development of the disease. HE can be classified as either 'overt' or 'minimal'. Overt HE can be diagnosed clinically and mild to moderate grades of the disease might be present in a considerable proportion of ambulatory patients with cirrhosis. The patients with minimal HE present with normal mental and neurological status upon clinical examination, but specific psychometric tests yield abnormal results. Serum levels of ammonia have limited value in the diagnosis of HE, despite being an indicator of disease severity. The best management of HE treatment is to treat the underlying causes. The initial treatment of HE is based on the principle of reducing the production and absorption of ammonia in the gut through administration of pharmacological agents such as rifaximin and lactulose.

Key Words: Hepatic encephalopathy, acute liver disease, chronic liver disease, portal hypertension

Giriş

Kronik karaciğer hastalığı ve siroz tüm dünyada milyonlarca insanı etkileyen bir hastalıktır. Metabolik sendromun dünya genelinde artışına bağlı olarak sıklığı artan non-alkolik steatohepatit (NASH) vakaları sirozlu hasta havuzunu gittikçe büyütülmektedir (1). Sirozlu hastaların çoğunda nihai olarak portal hipertansiyona bağlı özofagus varis kanamaları, asit, hepatorenal sendrom gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bu komplikasyonlardan birisi de tekrarlayıcı ve tedaviye dirençli nitelikte olan hepatic ensefalopatidir (HE).

Hepatik ensefalopati, akut veya kronik karaciğer yetmezliğinin nöropsikiyatrik ciddi bir komplikasyonudur (2). HE kliniği subklinik nöropsikiyatrik bozukluktan komaya kadar varan geniş bir spektrumu kapsar. Bu nöropsikiyatrik disfonksiyonun oluşum mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir (3,4). HE klinik açıdan yatak başı testler ile tanısı konulabilen "aşikar HE" (AHE) ve özel psikometrik testler neticesinde tanımlanabilen "minimal HE" (MHE) şeklinde iki gruba ayrılabilir. Minimal düzeyde HE olan hastalarda bile, hayat kalitesi bozulmakta ve özellikle trafik kazalarında risk artmaktadır (5). Bu nedenle MHE'nin tanısının konulması ve AHE'ye gidişi

durdurmak önemlidir. Yapılan çalışmalar sirozlu hastaların %30-40 kadarında AHE ve daha yüksek oranlarda ise MHE görüldüğünü ortaya koymuştur (6,7). Tablo-1’de 11. Dünya Gastroenteroloji Kongresi’nde yapılmış olan HE sınıflaması görülmektedir (2).

Tablo-1: Hepatik ensefalopatinin sınıflandırılması

TİP A: Akut karaciğer yetmezliğine bağlı gelişen HE
TİP B: İntrinsik karaciğer hasarı olmaksızın porto-sistemik By-pass neticesinde gelişen HE
TİP C: Siroz (Cirrhosis) ve portal hipertansiyon / porto-sistemik şantlara bağlı gelişen HE
1.Episodik: Presipite bir faktör ile gelişen, spontan gelişen ve rekürren olan
2.Persistan: Orta, ağır ve tedavi bağımlı
3.Minimal

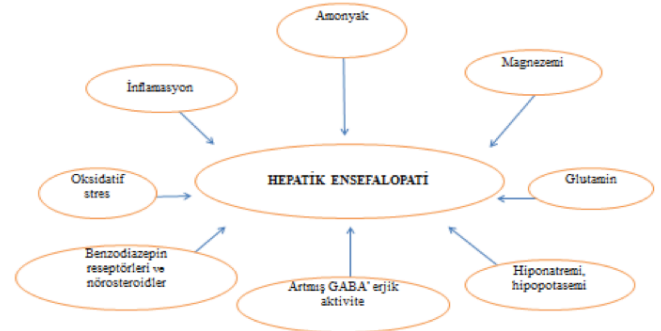
Patogenez

Karaciğer gastrointestinal sistemden (GİS) absorbe edilen ve normal metabolizma sonucu açığa çıkan birçok toksik maddeleri detoksifiye edebilme kapasitesine sahiptir. Bu toksinlerin çoğu karaciğere portal ven yoluyla gelir ve hepatositler tarafından detoksifiye edilir. Karaciğerde oluşan fibrozis artışı ve siroz gelişimi karaciğere portal ven yoluyla gelen kan akımına karşı ciddi bir direnç oluşturur. Bunun neticesinde ise porto-sistemik şantlar oluşur. Böylece karaciğerde detoksifiye olmadan sistemik dolaşıma karışan ve oranı gittikçe artan toksinler beyin ve diğer organları etkilemeye başlar. Ayrıca siroza bağlı olarak sayısı azalan hepatositler daha az miktarda toksik maddeyi detoksifiye ederler. Bu da HE gelişimine katkıda bulunur (8).

Hepatik ensefalopati durumunda normal beyin fonksiyonları için gerekli olan anatomik beyin bütünlüğü, yeterli enerji üretimi ve sinaps nörotransmisyonu bozulmaktadır. Bunun nedeni henüz tam olarak bilinmemektedir. Fakat birçok faktör bir araya gelerek santral sinir sistemini (SSS) klinik olarak farklı derecelerde etkilemektedirler (6,9).

Geçmişte HE’nin patogenezinde kanda amonyak artışı ile izah ediliyordu. Fakat son on dekatta inflamatuvar ve metabolik diğer nedenlerin de HE patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. Bunlar arasında manganez akümüasyonu, inflamatuvar sitokinler ve merkaptanların artışı yer almaktadır. Ayrıca otopsi ve hayvan çalışmaları, HE’de hippokampus ve frontal kortekste nörosteroid, monoamin ve opioidler gibi nörotransmitter sistemlerde bir takım değişiklikler olduğunu göstermiştir. İnflamasyon ve sepsisin de HE’yi tetiklediği, hatta klinik gidişatı olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (10-14).

Multipl faktörlere bağlı gelişebilen HE etyopatogenezini Şekil-1’de olduğu gibi özetlenebilir.



Şekil 1: Hepatik ensefalopati etyopatogenezini

Amonyak

Amonyak nitrojen içeren bileşiklerin metabolizması sonucu açığa çıkmaktadır. Amonyakın yüksek konsantrasyonları toksik olup vücuttan uzaklaştırılmalıdır (15,16). Memelilerde amonyak karaciğerde üreye dönüştürülerek elimine edilir. Üre suda çözünebilir non-toksik bir madde olup böbrekler vasıtasıyla vücuttan atılır. Akut karaciğer yetmezliği olan hastalarda beyin ve kas hücreleri normalden daha fazla amonyak metabolizmasına iştirak ederler (16). Amonyak SSS’de uyarıcı bir nörotransmitter olan glutamatla birleşerek glutamini oluşturur ve glutamatın azalmasına yol açar (17,18).

Nencki, Pavlov ve Zaleski 18. yüzyılda deneysel amaçlı cerrahi olarak porto-kaval fistül oluşturdukları köpeklerde HE semptomlarının oluştuğunu göstermişlerdir (19). Ayrıca köpeklerin et yedikten sonra nöropsikiyatrik semptomlarının kötüleştiği gösterilmiştir (20). 20.yüzyılda Phillips ve arkadaşları karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda davranışsal bozukluklar tanımlamışlardır (21). 1991 yılında Lockwood ve arkadaşları nitrojen işaretli radyonüklit madde kullanarak çektiği PET görüntülerinde HE’de amonyağın rolünün olduğunu göstermişlerdir (22).

Beyinde amonyağı metabolize eden tek hücre astrositlerdir (16). Astrositler endoplazmik retikulumda bulunan glutamin sentetaz enzimi vasıtasıyla amonyak ve glutamat kullanılarak glutamin oluşturulmaktadır (18). Karaciğer yetmezliğinde amonyak artışına bağlı olarak intraselüler glutamin artmaktadır (23). Glutamin ise ozmotik etkisine bağlı olarak hücre içerisine su çeker ve böylece astrositlerde şişme meydana gelir. Astrositlerin şişmesi serebral ödeme ve intrakranial basınç artışına neden olur (24,25). Deneysel hayvan çalışmalarında glutamin sentetaz inhibitörü olan metionin sülfoksiminin astrosit şişmesini önlediği gösterilmiştir (26,27). İn vitro olarak astrositlerde ani amonyak artışı (akut karaciğer yetmezliğindeki artan oranda) glutamat salınımına neden olmaktadır (28-30).

Glutamat ise SSS’de uyarıcı etkiye sahip bir nörotransmitter olduğundan tip A HE’li hastalarda görülen ajitasyon, konfüzyon ve koma kliniğine neden olur.

Düşük derecede beyin ödemi ve nöroinhibitör durum daha hakim olduğu zaman kronik karaciğer hastalığı ile ilişkili tip C HE gelişmektedir (31-33). Uzun süreli yüksek amonyak konsantrasyonuna maruz kalan astrositlerde bir takım değişiklikler meydana gelir. Astrosit şişmesini kompanse edebilmek için hücre içerisinden miyoinozitol ve taurin gibi osmolar maddeler salınır (31). Bu hemostatik mekanizma hücre içi miyoinozitol azalmasına neden olur. Düşük intraselüler miyoinozitol seviyeleri ise, HE’deki ani oryantasyon bozukluğu riskini artırır (34). Post-sinaptik aralıkta glutamat reseptör aktivitesi azalır ve astrosit hücre membranındaki glutamat taşıyıcıları inaktive olurlar (35). Zaman içerisinde bu hücrelerin bazılarının tip II Alzheimer hastalığındaki astrositlere dönüştüğü in vitro çalışmalarda ve insan otopsi örneklerinde gösterilmiştir (36,37).

İnflamasyon

Amonyak metabolizmasındaki bozukluk HE hastalarındaki nörolojik değişiklikleri izah etmede yetersiz kalmaktadır (38). Sepsisin daha önceden kompanse siroz ile takip edilen hastalarda dekompanasyonu tetiklediği bilinmektedir. Shawcross ve arkadaşları sistemik immün cevap sendromu (SIRS) kliniği ile hastaneye başvuran sirozlu hastalarda amonyak artışının etkilerini araştırmışlardır (11). SIRS kliniğine sahip olan hastalara amonyak düzeyini artırmak için oral aminoasit solüsyonu verilmiş ve bunun sonucunda psikometrik testlerin bozulduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada, SIRS veya enfeksiyon kliniği tedavi ile düzeldikten sonra amonyak artışının bu testleri etkilemediği gösterilmiştir. Benzer sonuçlar daha geniş hasta popülasyonu içeren sirozlu hasta çalışmalarında da gösterilmiştir (10). MHE varlığı veya ciddiyeti ile amonyak düzeyi ve karaciğer hastalığının şiddeti arasında ilişki bulunmamasına rağmen, bu hastalarda C-reaktif protein (CRP), lökosit sayısı ve interlökin (IL)-6 gibi inflamatuvar belirteçler MHE olmayan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (10).

İnfeksiyon ve inflamasyona yanıtta beyin ile periferel immün sistem arasında bir bağlantı vardır. Astrositler ve mikroglial hücreler travma veya inflamasyona yanıtta çeşitli sitokinler açığa çıkarırlar (39). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada inflamasyonun uyarılması esnasında artan tümör nekrozis faktör (TNF) düzeyleri glial hücrelerden IL 1 ve 6 sekresyonuna neden olmaktadır (40). TNF ve IL-6’nın ise in vitro ortamda beyin endotelial hücrelerinde permeabiliteyi bozduğu ve astrositler içerisine amonyak difüzyonunu kolaylaştırdığı gösterilmiştir (41).

Nörosteroidler

Hepatik ensefalopatili hastalarda inflamasyon ile aktive olan mikroglial hücrelerde periferel tip benzodiazepin reseptör-

leri ekspresyonunda up-regülasyon olduğu düşünülmektedir. Bu reseptörlerdeki ekspresyon artışı ise, nörosteroidler olarak bilinen nöroaktif steroidlerin mitokondriyal artışına neden olmaktadır (42).

Nörosteroidlerin HE patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir (43). Bu bileşikler santral veya periferel sinir sisteminde kolesterol veya steroid prekürsörü olan maddelerden sentezlenmektedirler. Nörosteroidler beyinde başlıca astrositler gibi miyelinize olan hücrelerden üretilmektedirler (44). Karaciğer yetmezliğinde oranı artan amonyak ve manganezin periferel tip benzodiazepin reseptörlerinde artışa neden olduğu düşünülmektedir (14). Nörosteroidler gama amino bütirik asit-A (GABAA) reseptörlerinin pozitif allosterik modülatörü olup, SSS’de inhibitör etkiye sahip olan GABAerjik aktivitenin artışına neden olmaktadır. Bunun da Tip C HE’li hastalardaki klinik değişikliklerden sorumlu olduğu düşünülmektedir (45).

Oksidatif stres ve manganez

Oksidatif streste açığa çıkan serbest oksijen radikallerinin ve manganezin de HE patogenezinde rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (46,47).

Klinik Özellikler

İleri karaciğer fonksiyon bozukluğunda birçok sistem ve organ fonksiyonları etkilenmektedir. SSS’nin etkilenmesine bağlı olarak HE kliniği gelişmektedir. HE’nin erken evrelerinde bu etkilenme minimaldir ve bu durum uzun bir süre subklinik olarak devam edebilir. Tablo-2’de sirozlu hastalarda HE kliniğini tetikleyen faktörler gösterilmektedir (48).

Tablo-2: HE’yi tetikleyen faktörler

1.Nitrojen yükündeki artış
GİS kanaması, konstipasyon, böbrek yetmezliği, kan transfüzyonu
2.Metabolik nedenler
Hipovolemi, hipokalemi, metabolik alkaloz, hiponatremi, hipoksi, hipotansiyon, anemi, hipoglisemi, karaciğer fonksiyonlarının daha fazla bozulması, hepatoselüler karsinom gelişimi
3.Sistemik strete artış
İnfeksiyon (spontan bakteriyel peritonit ve viral hepatitler), cerrahi
4.Vasküler nedenler
Porto-sistemik şant (spontan, cerrahi veya TIPS ile), vasküler oklüzyon (hepatik veya portal ven trombozu)
5.İlaçlar
Sedatifler, tranklizanlar, narkotik analjezikler, hepatotoksik ajanlar

Hepatik ensefalopatideki klinik semptomlar hastalığın şiddetine göre değişiklik göstermektedir. MHE’li hastalarda hiçbir klinik semptom görülemeyeceği gibi, AHE’li

hastalar koma kliniği ile de başvurabilirler. MHE kliniğine sahip hastalarda teşhis ancak özel nöropsikiyatrik ve psikomotor testler ile konulabilir. HE'nin en sık ve erken görülen klinik semptomu, melatonin sekresyonunun etkilenmesine bağlı olarak diüurnal uyku ritminin bozulmasıdır. İlerleyen aşamalarda ise bradikinezi, asteriks (flepping tremor), hiperrefleksi ve geçici deserebre postür görülebilir. Nadiren hemipleji şeklinde kendini gösteren geçici nöronal defisitler de görülebilir. Asteriks HE'de yaygın görülmesine rağmen spesifik bir semptom değildir. Çünkü asteriks üremi, solunum yetmezliği ve barbitürat toksisitesi gibi metabolik ensefalopatilerde de görülebilir. Tablo-3'te HE'de ayırıcı tanı için akılda bulundurulması gereken tanımlar gösterilmektedir (49).

Tablo-3: HE'de ayırıcı tanımlar

1. Metabolik ensefalopatiler: Üremi, sepsis, hipoksi, hipoglisemi, ketoasidoz, hiperkapni, tiroid fonksiyon bozukluğu, serebral ödem
2. İntrakranial kanama: Subdural hematoma, intrakranial hemoraji
3. İskemik beyin hastalıkları: Geçici iskemik atak, iskemik strok
4. Santral sinir sistemi enfeksiyonları: Apse, ensefalit, menenjit (bakteriyel, viral, fungal)
5. Santral sinir sistemi tümörleri
6. Deliryum tremens
7. Alkolizm
8. Postiktal dönem

Aşık HE klinik açıdan West Haven kriterleri ile sınıflandırılmaktadır (50). Tablo-4'te West Haven HE klinik sınıflaması gösterilmektedir.

Tablo-4: West Haven HE klinik sınıflaması

- Grade 0: Minimal hepatik ensefalopati. Saptanabilir bir anormallik yok.
- Grade 1: Hafif konfüzyon, dikkat azalması, mental görevlerde yavaşlama ve uyku paterninin bozulması. Asteriks görülebilir.
- Grade 2: Letarji veya apati görülür. Oryantasyon bozukluğu, uygunsuz davranışlar, uykululuk hali, mental görevleri yapmada ciddi bozulma ve kişilik değişikliği. Aşık asteriks görülür.
- Grade 3: Somnolans görülür. Mental görevleri yapamaz, yer-zaman oryantasyonu bozulmuştur, belirgin konfüzyon ve aşık asteriks vardır.
- Grade 4: Ağrılı uyarılara cevabı olan veya olmayan koma hali. Asteriks yoktur.

Tanı

Teşhis öncelikle tablo-3'te görülen ensefalopati yapan diğer nedenlerin dışlanması esasına dayanır. Daha sonra tablo-2'de belirtilen tetikleyici faktörlerin araştırılması gerekmektedir. Ayrıca HE'ye yönelik başlanan ampirik tedaviye

(oral laktuloza ilaveten oral rifaksimim) hızlı cevap alınması tanıyı destekler. Ampirik tedaviden 72 saat sonra hala cevap alınmıyorsa ileri tedavi seçenekleri düşünülmelidir (51).

Biyokimyasal ve hematolojik testlerdeki (AST, ALT, ALP, GGT, PT, INR, bilirübinler, albümin, elektrolit düzeyleri ve trombosit sayısı) bozukluklar ensefalopatinin hepatik kaynaklı olduğunu destekler (48).

Arteriyel veya venöz amonyak düzeyleri HE ciddiyeti ile pozitif bir korelasyona sahiptir (52). Fakat amonyak düzeyi sonuçları HE'de teşhis ve tedavi yönetimini değiştirmedikleri için rutin olarak bakılması önerilmemektedir. Ayrıca alınan kan örneğinin soğuk zincirde 20 dakika içerisinde laboratuvara ulaştırılması ve kanın hemolizsiz olması için turnikesiz alınması gerektiği de bu testin diğer dezavantajlarıdır (51).

Hepatik ensefalopatinin teşhisinde bir çok spesifik psikometrik ve nöropsikiyatrik testler kullanılabilir. Fakat bu testler klinik pratikte çabuk ulaşılabilir ve uygulanabilir testler olmadığından genellikle araştırmalarda kullanılırlar. Bu testlerin diğer bir dezavantajı ise, sadece HE'ye spesifik olmamalarıdır. Bu nedenle Ferenci ve arkadaşlarının önerdiği yatak başı testler (son olayların hatırlanması, yazma-çizme, şekil yapma, sayı birleştirme ve benzeri testler) klinik pratik için daha kolay uygulanabilir niteliktedir (2).

Tedavi

Aşık HE için birçok tedavi yöntemi mevcuttur. Fakat MHE'nin tedavi edilmesi gerektiği hakkında yeterli kanıt yoktur. Ampirik tedavi ile birlikte altta yatan nedene yönelik tedavi başlanması 24-48 saat içerisinde birçok hastanın HE semptomlarında düzelme sağlar. Amonyak düzeylerindeki düzelme klinik cevaptan daha sonra görülür. 72 saatlik tedaviye rağmen HE kliniği devam ediyorsa; yetersiz tedavi, tetikleyici başka faktörlerin varlığı ve ensefalopati yapabilecek diğer nedenler akla gelmelidir (51). West Haven HE klinik sınıflamasına göre grade 3 ve üzeri HE kliniğine sahip olan hastalar yoğun bakım ünitesinde takip edilmelidir (53).

Farmakolojik tedavi

Hepatik ensefalopatiyi tetikleyen nedenlere yönelik tedavi başlanması tek başına kliniği düzeltebilir. Fakat hastanın tedaviye vereceği cevabı önceden belirlemek zordur. Tedaviye yetersiz cevap birçok sebebin bir araya gelmesinden kaynaklanabilir. HE şüphesi olan bütün hastalara ensefalopati yapan muhtemel diğer nedenler dışlanana kadar oral laktuloz ve/veya rifaksimim ile ampirik tedavi başlanmalıdır. Ampirik tedavi tablo-5'te

özetlendiği gibi amonyağın üretimini ve GİS'den emilimini azaltmaya yönelik ajanlarla olmalıdır (51).

Tablo-5: HE'ye yönelik ampirik tedaviler

- Oral laktuloz (15-30 ml, günde 2 kez)
- Oral rifaksimin (550 mg, günde 2 kez)
- Çinko replasmanı (çinko sülfat ve çinko asetat, 600 mg oral doz)
- Bromokriptin (günlük oral 15-60 mg)
- Sodyum benzoat (oral 5 mg, günde 2 kez)
- L-ornitin L-aspartat (oral 6 gr, günde 3 kez)
- Bitkisel kaynaklı protein alımı
- Dallı zincirli aminoasit alımı

Laktuloz ve analogu olan laktilol gibi GİS'den absorbe olmayan disakkaridler laksatif özellikte olup kolonik pH'yı düşürürler ve GİS'den glutaminin mukozal uptake'ini engellerler. Bu da amonyak sentez ve absorpsiyonunda azalma sağlar (54). HE'de birinci sıra tedavide laktuloz önerilmektedir. Normal dozda kullanılan laktulozun başlıca yan etkileri karında şişlik ve ağızda şekerli tat hissidir (55). Doz titrasyonu günlük 2-3 kez yumuşak defakasyon olacak şekilde ayarlanabilir. Aşırı doz laktuloz kullanımının en önemli yan etkisi, özellikle yoğun bakımda tedavi gören hastalarda gelişen hiponatremi, dehidratasyon ve HE kliniğinin kötüleşmesidir (56).

Hepatik ensefalopatinin tedavisinde rifaksimin (2x550 mg), neomisin (4x500 mg), vankomisin (4x250 mg) ve metronidazol (4x250 mg) gibi antibiyotikler oral yol ile kullanılabilir (51). Rifaksimin çok az miktarda emilen, çok az yan etki profiline sahip olan ve ilaç-ilac etkileşmesi olmayan bir antibiyotiktir. Yapılan çok merkezli ve geniş hasta popülasyonu içeren bir çalışmada; rifaksimin tedavisi alan hastalarda HE klinik remisyonunun almayanlara göre anlamlı olarak daha uzun sürdüğü gösterilmiştir (57). Neomisin HE tedavisinde kullanılan ilk antibiyotiklerden birisidir. Neomisin başlıca intestinal mukozal glutaminaz enzimini inhibe eder ve amonyak üretimini azaltır (50). Ayrıca neomisin üreaz aktivitesine sahip koliform bakterilerin üremesini de baskılar. Neomisin nefrotoksik, ototoksik ve intestinal emilimi olduğu için son yıllarda yerini daha güvenilir olan rifaksimin gibi antibiyotiklere bırakmıştır (51).

Beslenme değişiklikleri

Kronik karaciğer hastalığında iskelet kaslarında yıkım olur ve amonyak açığa çıkar. Bu da beyinde amonyak artışına ve HE kliniğinin kötüleşmesine neden olur. Bu nedenle sirozlu hastalarda kas katabolizmasının engellenmesi için bol protein ile beslenilmesi görüşü şu an için en güçlü konsensustur (16). 2006'daki Avrupa Parenteral ve Enteral Nutrisyon Komitesi sirozlu hastaların günlük en az 1,2 gr/kg protein almasını önermektedir. Ayrıca bu komite sirozlu hastalarda HE kliniği geliştiğinde, protein ihtiyacının dallı zincirli aminoasit ve bitkisel kaynaklı proteinlerden elde edilmesini gerektiğini önermektedir (58).

Amerikan karaciğer hastalıkları çalışma grubuna (AASLD) göre; kronik karaciğer hastalığına bağlı HE gelişen hastalarda ideal vücut ağırlığı dikkate alınmak şartı ile enerji alımının 35-40 kkal/kg/gün, protein alımının 1.2-1.5 gr/kg/gün olması gerektiği ve diyet proteinini tolere edemeyen hastalarda dallı zincirli aminoasit desteği yapılabileceği belirtilmektedir (59).

Hepatik ensefalopatide uzun dönem tedavi yönetimi

Hepatik ensefalopati hayat kalitesini önemli ölçüde bozan nöropsikiyatrik klinik bir durumdur. Bu nedenle bir kez HE atağı geçiren kronik karaciğer hastalığına ve/veya kalıcı porto-sistemik şanta sahip olan hastalara yeni bir HE atağını önlemek için ampirik tedavi verilmelidir (53). Bu konuda laktuloz ve rifaksimin en iyi ajanlar olarak gözük-mektedir. Persistan HE'de ise en iyi tedavi seçeneği ortotopik karaciğer transplantasyonudur (51).

Kaynaklar

1. Sanyal A.J., Mullen K.D., Bass N.M. The treatment of hepatic encephalopathy in the cirrhotic patient. *Gastroenterol Hepatol* (N Y); 6 (4 Suppl 8):1-12 (2010).
2. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei A.T. Hepatic encephalopathy—definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, vienna, 1998. *Hepatology* 35,716-721 (2002).
3. Seyan A.S., Hughes R.D., Shawcross D.L. Changing face of hepatic encephalopathy: Role of inflammation and oxidative stress. *World J Gastroenterol.*;16:3347-57 (2010).
4. McPhail M.J., Bajaj J.S., Thomas H.C., Taylor-Robinson S.D. Pathogenesis and diagnosis of hepatic encephalopathy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.*; 4:365-78 (2010).
5. Groeneweg M, Quero J.C., De Bruijn I, et al.. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology* 28, 45-49 (1998).
6. Bismuth M, Funakoshi N, Cadranel J.F., Blanc P. Hepatic encephalopathy: From pathophysiology to therapeutic management. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23:8-22.
7. Butterworth R.F. Editorial: Rifaximin and minimal hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol.*;106:317-8 (2011).
8. Blauenfeldt R.A, Olesen S.S, Hansen J.B., Graversen C, Drewes A.M. Abnormal brain processing in hepatic encephalopathy: Evidence of cerebral reorganization? *Eur J Gastroenterol Hepatol.*; 22:1323-30 (2010).
9. Wright G, Noiret L, Olde Damink S.W., Jalan R. Interorgan ammonia metabolism in liver failure: The basis of current and future therapies. *Liver Int.* ;31:163-75 (2011).
10. Shawcross D.L., Wright, G., Olde Damink S.W. & Jalan R. Role of ammonia and inflammation in minimal hepatic encephalopathy. *Metab. Brain Dis.* 22, 125-138 (2007).

11. Shawcross D.L., Davies, N.A., Williams, R. & Jalan, R. Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis. *J. Hepatol.* 40, 247–254 (2004).
12. Norenberg M.D., Jayakumar, A.R., Rama Rao, K. v. & Panickar, K. S. New concepts in the mechanism of ammonia-induced astrocyte swelling. *Metab. Brain Dis.* 22, 219–234 (2007).
13. Schliess F., Gorg B. & Haussinger D. Pathogenetic interplay between osmotic and oxidative stress: the hepatic encephalopathy paradigm. *Biol. Chem.* 387, 1363–1370 (2006).
14. Ahboucha S. & Butterworth R.F. The neurosteroid system: an emerging therapeutic target for hepatic encephalopathy. *Metab. Brain Dis.* 22, 291–308 (2007).
15. Zieve L. Pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Metab. Brain Dis.* 2, 147–165 (1987).
16. Cooper A.J. & Plum F. Biochemistry and physiology of brain ammonia. *Physiol. Rev.* 67, 440–519 (1987).
17. Ytrebo L.M., Sen S., Rose C. et al. interorgan ammonia, glutamate, and glutamine trafficking in pigs with acute liver failure. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 291, G373–G381 (2006).
18. Olde Damink S.W., Jalan R. & Dejong C.H. interorgan ammonia trafficking in liver disease. *Metab. Brain Dis.* 24, 169–181 (2009).
19. Hahn M., Massen O., Nencki M. & Pavlov, İ. Die Eck'sche fistel zwischen der unteren hohlvene und pfortader und ihre folgen für den organismus [German]. *Arch. Exp. Pathol. Pharm.* 32, 161–210 (1893).
20. Shawcross D.L., Olde Damink S.W., Butterworth R.F. & Jalan R. Ammonia and hepatic encephalopathy: the more things change, the more they remain the same. *Metab. Brain Dis.* 20, 169–179 (2005).
21. Phillips G., Schwartz R., Gabuzda G. & Davidson C. The syndrome of impending hepatic coma in patients with cirrhosis of the liver given certain nitrogenous substances. *N. Engl. J. Med.* 247, 239–246 (1952).
22. Lockwood A.H., Yap E.W. & Wong W.H. Cerebral ammonia metabolism in patients with severe liver disease and minimal hepatic encephalopathy. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 11, 337–341 (1991).
23. Thomas J.W., Banner C., Whitman J., Mullen K.D. & Freese E. Changes in glutamate cycle enzyme mRNA levels in a rat model of hepatic encephalopathy. *Metab. Brain Dis.* 3, 81–90 (1988).
24. Haussinger D., Kircheis G., Fischer R., Schliess F. & vom Dahl, S. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: a clinical manifestation of astrocyte swelling and low-grade cerebral edema? *J. Hepatol.* 32, 1035–1038 (2000).
25. Cooper A.J., McDonald J.M., Gelbard A.S., Gledhill R.F. & Duffy T.E. The metabolic fate of ¹³N-labeled ammonia in rat brain. *J. Biol. Chem.* 254, 4982–4992 (1979).
26. Haussinger D. & Schliess F. Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy. *Gut* 57, 1156–1165 (2008).
27. Tanigami H., Rebel A., Martin L.J., et al. Effect of glutamine synthetase inhibition on astrocyte swelling and altered astroglial protein expression during hyperammonemia in rats. *Neuroscience* 131, 437–449 (2005).
28. Rose C., Kresse W. & Kettenmann H. Acute insult of ammonia leads to calcium dependent glutamate release from cultured astrocytes, an effect of pH. *J. Biol. Chem.* 280, 20937–20944 (2005).
29. Rose C. Effect of ammonia on astrocytic glutamate uptake/release mechanisms. *J. Neurochem.* 97 (Suppl. 1), 11–15 (2006).
30. Hertz L., Murthy C.R., Lai J.C., Fitzpatrick S.M. & Cooper A.J. Some metabolic effects of ammonia on astrocytes and neurons in primary cultures. *Neurochem. Pathol.* 6, 97–129 (1987).
31. Cordoba J., Sanpedro F., Alonso J. & Rovira A. 1H magnetic resonance in the study of hepatic encephalopathy in humans. *Metab. Brain Dis.* 17, 415–429 (2002).
32. Haussinger D. Low grade cerebral edema and the pathogenesis of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatology* 43, 1187–1190 (2006).
33. Rovira A., Alonso J. & Cordoba J. MR imaging findings in hepatic encephalopathy. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 29, 1612–1621 (2008).
34. Shawcross D.L., Balata S., Olde Damink S.W.M. et al. Low myo-inositol and high glutamine levels in brain are associated with neuropsychological deterioration after induced hyperammonemia. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 287, G503–G509 (2004).
35. Butterworth R.F. Pathophysiology of hepatic encephalopathy: The concept of synergism. *Hepatol. Res.* 38, S116–S121 (2008).
36. Gregorios J.B., Mozes L.W. & Norenberg M.D. Morphologic effects of ammonia on primary astrocyte cultures. ii. Electron microscopic studies. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 44, 404–414 (1985).
37. Norenberg M.D. The role of astrocytes in hepatic encephalopathy. *Neurochem. Pathol.* 6, 13–33 (1987).
38. Shawcross D. & Jalan R. The pathophysiologic basis of hepatic encephalopathy: central role for ammonia and inflammation. *Cell. Mol. Life Sci.* 62, 2295–2304 (2005).
39. Haussinger D. & Schliess F. Astrocyte swelling and protein tyrosine nitration in hepatic encephalopathy. *Neurochem. Int.* 47, 64–70 (2005).

40. Moldawer L.L., Marano M.A., Wei H. et al. Cachectin/tumor necrosis factor- α alters red blood cell kinetics and induces anemia in vivo. *FASEB J.* 3, 1637–1643 (1989).
41. Duchini A. Effects of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 on fluid-phase permeability and ammonia diffusion in CNS-derived endothelial cells. *J. Investig. Med.* 44, 474–482 (1996).
42. Cagnin A., Taylor-Robinson S.D., Forton D.M. & Banati R.B. In vivo imaging of cerebral “peripheral benzodiazepine binding sites” in patients with hepatic encephalopathy. *Gut* 55, 547–553 (2006).
43. Ahboucha S. & Butterworth R.F. The neurosteroid system: implication in the pathophysiology of hepatic encephalopathy. *Neurochem. Int.* 52, 575–587 (2008).
44. Baulieu E.E. Neurosteroids: a novel function of the brain. *Psychoneuroendocrinology* 23, 963–987 (1998).
45. Ahboucha S., Coyne L., Hirakawa R., Butterworth R.F. & Halliwell R.F. An interaction between benzodiazepines and neuroactive steroids at GABAA receptors in cultured hippocampal neurons. *Neurochem. Int.* 48, 703–707 (2006).
46. Reinehr R., Görg B., Becker S. et al. Hypoosmotic swelling and ammonia increase oxidative stress by NADPH oxidase in cultured astrocytes and vital brain slices. *Glia* 55, 758–771 (2007).
47. Talwalkar J.A. & Kamath P.S. influence of recent advances in medical management on clinical outcomes of cirrhosis. *Mayo Clin. Proc.* 80, 1501–1508 (2005).
48. Bleibel W & Al-Osaimi A.M. Hepatic encephalopathy. *Saudi J Gastroenterol*;18:301-9 (2012).
49. Munoz S.J. Hepatic Encephalopathy. *Med Clin N Am* 92,795–812 (2008).
50. Conn H.O., Leevy C.M., Vlahcevic Z.R. et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portalsystemic encephalopathy. A double blind controlled trial. *Gastroenterology* 72, 573–583 (1977).
51. Prakash R. & Mullen K.D. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 7, 515–525 (2010).
52. Ong J.P., Aggarwal A., Kriegeret D. et al. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *Am. J. Med.* 114, 188–193 (2003).
53. Bajaj J.S. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*; 31:537-547 (2010).
54. van Leeuwen P.A., van Berlo C.L. & Soeters P.B. New mode of action for lactulose. *Lancet* 1, 55–56 (1988).
55. Bajaj J.S. Management options for minimal hepatic encephalopathy. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2, 785–790 (2008).
56. Mullen K.D., Amodio, P & Morgan, M. Y. Therapeutic studies in hepatic encephalopathy. *Metab. Brain Dis.* 22, 407–423 (2007).
57. Bass N.M., Mullen K.D., Sanyal A. et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N. Engl. J. Med.* 362, 1071–1081 (2010).
58. Plauth M., Cabre E., Riggio O. et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clin. Nutr.* 25, 285–294 (2006).
59. Vilstrup H., Amodio P., Bajaj j. et al. AASLD Practice Guideline on Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology.* 60 (2), 715-735 (2014).

Sorumlu Yazar: Uzm. Dr. Serhat ÖZÇİFTÇİ
Nevşehir Devlet Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği,
NEVŞEHİR-TÜRKİYE
Gsm: 0 505 582 60 67

Myocardial Infarction Related With Epinephrine Overdose In Anaphylaxis

Anafilaktik Reaksiyonda Epinefrin Aşırı Dozuna Bağlı Miyokard Enfarktüsü

Lütfi BEKAR¹, Taner SARAĞ¹, Mücahit YETİM², Tolga DOĞAN², Oğuzhan ÇELİK², Volkan ÇAMKIRAN², Osman KARAARSLAN², Özlem ERÇEN DİKEN³, Yusuf KARAVELİOĞLU⁴

¹ Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

² T.C. Sağlık Bakanlığı Hitit Üniversitesi Çorum Eğitim Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği

³ Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği

⁴ Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

Geliş Tarihi : 23.02.2015

Kabul Tarihi : 02.09.2015

Abstract

Epinephrine is an agent which is often used in the treatment of anaphylactic reaction. It has been reported that chest pain, myocardial infarction and arrhythmia may occur secondary to epinephrine use in anaphylactic reactions. In this report, we presented a case with anaphylaxis who developed myocardial infarction secondary to epinephrine, which was ordered to be administered subcutaneously but administered intravenously by mistake.

Keywords: Anaphylaxis, Epinephrine, Myocardial infarction

Özet

Epinefrin anafilaktik reaksiyonun tedavisinde sıklıkla kullanılan bir ajandır. Anafilaktik reaksiyonlarda epinefrin kullanımına bağlı göğüs ağrısı, miyokardiyal enfarktüs ve aritmi olabileceği bildirilmiştir. Biz bu makalede ciddi anafilaksisi olan bir hastada, subkutan olarak order edilen ancak yanlışlıkla intravenöz olarak uygulanan epinefrinin neden olduğu miyokardiyal enfarktüsü sunduk.

Anahtar Kelimeler: Anafilaksi, Epinefrin, Miyokard enfarktüsü

Introduction

Epinephrine is an indispensable medication in anaphylactic reactions. It is often administered as subcutaneously or intramuscular. In these cases, applied epinephrine value is as 1/1000. But sometimes, in severe cases, can be used intravenously and should be diluted (at most 1/10000)[1]. Serious cardiac adverse reactions have been reported on epinephrine intravenous use[2]. These side-effects are frequently caused by the coronary spasm resulted by epinephrine[3]. Patients were medicated with epinephrine, should be monitored closely in case of possible side effects[4].

Case Report

24-year old female patient admitted to our emergency clinic with the complaint of dyspnea. It was learned that she started to use amoxicilline due to upper respiratory tract disease on the same day and she had severe stridor for a few hours. Since uvula was swollen on physical examination. 45,5 mg pheniramine intravenous (iv), 40 mg methylprednisolone iv, subcutaneous 0.3 mg epinephrine

(1/1.000) and nasal oxygen were ordered but epinephrine was administered intravenously by mistake. Following epinephrine administration, she developed palpitation, chest and back pain. On ECG, ST elevations in lateral derivations, reciprocal ST depressions on anterior and inferior derivations were present (Figure 1). Her blood pressure was measured as 60/40 mmHg and intravenous fluid resuscitation was started. Bedside echocardiography revealed hypokinesis of mid-basal segment of lateral wall and no accompanying valvular dysfunction was present. Contrast enhanced computed tomography was performed to exclude aortic dissection and no dissection was detected. Measured systemic blood pressure following fluid replacement was 90/50 mmHg and she was taken to catheter unit for coronary angiography. Coronary angiography revealed nothing pathological (Figure 2-3). The patient was taken to intensive care unit where rising (4,63 ng/mL) and falling pattern of troponin values and T wave negativity on lateral derivations of ECG were detected during follow up. The patient was discharged with oral verapamil and she has been on follow up for 3 months without any complaint.

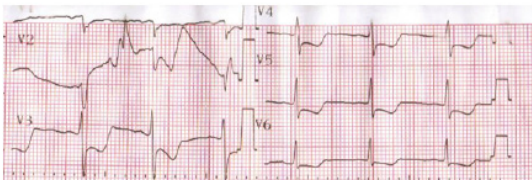
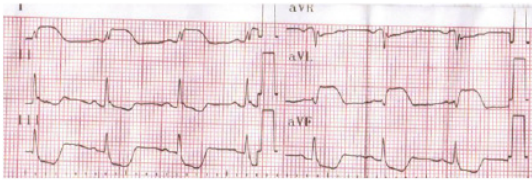


Figure-1: ECG is showing ST elevations on lateral derivations, reciprocal ST depressions on anterior and inferior derivations

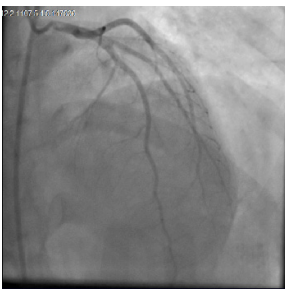


Figure-2: Normal left coronary angiogram

Figure-3: Normal right coronary angiogram

Discussion

Drug related allergic reactions may have a wide variety of clinical presentations varying from simple skin rashes to severe anaphylactic reactions. Patients who develop acute reaction usually need emergent care for diagnosis and treatment. Antihistaminic agents and steroids are the first line drugs in the treatment, while epinephrine is an important treatment choice for cases with severe symptoms. [2]. In the literature, chest pain, myocardial infarction and arrhythmia cases related to epinephrine use for anaphylactic reactions have been reported [3, 4]. As in our case, most of these reported cases are young and have no major risk factors for coronary artery disease [5-10]. Also the patient has no history of hypercoagulable state or drug addiction. Myocardial infarction induced by epinephrine is related to coronary spasm in susceptible patients [11]. Although our case had myocardial infarction secondary to non-diluted and relatively high dose of epinephrine, cases with myocardial infarction following administration of therapeutic dose epinephrine have also been reported in the literature [8-10]. While administration of high dose epinephrine usually causes hypertensive state, our case interestingly had paradox hypotension responsive to treatment. Allergic reactions may also cause myocardial infarction which is called as Kounis syndrome [12]. Since our case had no chest pain on admission and her complaints occurred

following epinephrine administration, this condition was thought to be secondary to epinephrine overdose.

Conclusion

Epinephrine use in anaphylactic reactions is unavoidable, care must be taken during administration and patient must be closely monitored for potential cardiac side effects.

References

1. DeShazo RD: Anaphylaxis: my "top 10" list. Southern medical journal 2007, 100(3):233-234.
2. Wood JP, Traub SJ, Lipinski C: Safety of epinephrine for anaphylaxis in the emergency setting. World journal of emergency medicine 2013, 4(4):245-251.
3. Karch SB: Coronary artery spasm induced by intravenous epinephrine overdose. The American journal of emergency medicine 1989, 7(5):485-488.
4. Karns JL: Epinephrine-induced potentially lethal arrhythmia during arthroscopic shoulder surgery: a case report. AANA journal 1999, 67(5):419-421.
5. Horak A, Raine R, Opie LH, Lloyd EA: Severe myocardial ischemia induced by intravenous adrenaline. British medical journal 1983, 286(6364):519.
6. Butte MJ, Nguyen BX, Hutchison TJ, Wiggins JW, Ziegler JW: Pediatric myocardial infarction after racemic epinephrine administration. Pediatrics 1999, 104(1):e9.
7. Johnston SL, Unsworth J, Gompels MM: Adrenaline given outside the context of life threatening allergic reactions. Bmj 2003, 326(7389):589-590.
8. Shaver KJ, Adams C, Weiss SJ: Acute myocardial infarction after administration of low-dose intravenous epinephrine for anaphylaxis. Cjem 2006, 8(4):289-294.
9. Izgi C, Cevik C, Nugent K: Severe myocardial ischemia after concentrated epinephrine use for the treatment of anaphylaxis: Kounis syndrome or epinephrine effect? Heart & lung : the journal of critical care 2010, 39(2):160-163.
10. Kanwar M, Irvin CB, Frank JJ, Weber K, Rosman H: Confusion about epinephrine dosing leading to iatrogenic overdose: a life-threatening problem with a potential solution. Annals of emergency medicine 2010, 55(4):341-344.
11. Yasue H, Touyama M, Kato H, Tanaka S, Akiyama F: Prinzmetal's variant form of angina as a manifestation of alpha-adrenergic receptor-mediated coronary artery spasm: documentation by coronary arteriography. American heart journal 1976, 91(2):148-155.
12. Kounis NG, Zavras GM: Histamine-induced coronary artery spasm: the concept of allergic angina. The British journal of clinical practice 1991, 45(2):121-128

Sorumlu Yazar: Yrd. Doç. Dr. Taner SARAK

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

Tel: 0 505 2584572

E-posta: tansara@ttmail.com

Spontan Rezorbsiyona Uğrayan Subdural Hematom: Olgu Sunumu

A Case Study of Spontaneous Resorption of Acute Subdural Hematoma

Mehmet Serdar BALKAN, Betül YAMAN, Mehmet KALAN, Erdal Reşit YILMAZ

SB Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH, Beyin Cerrahi Kliniği, Ankara

Geliş Tarihi : 15.05.2015

Kabul Tarihi : 26.12.2015

Özet

Akut subdural hematoma (ASDH) beyin cerrahisinin acil patolojilerinden birisidir. Komplikasyon ve mortalite oranları yüksektir. ASDH'nin spontan rezorbsiyon sonucu azalması veya kaybolmasının gerçek insidansı bilinmemektedir. Genel görüş itibarıyla ASDH'larda erken cerrahi tedavi önerilmektedir. Bu yazıda sol parietal travmatik ASDH nedeniyle başvuran ve yaklaşık 8 saat içerisinde hematomu radyolojik olarak gerileyen 3 yaşında erkek hasta olgusu sunuldu. Bu olgu literatürde erken dönem spontan gerileyen ASDH olgularından biridir.

Anahtar Kelimeler: Travma, akut subdural hematoma, spontan rezorbsiyon, medikal tedavi.

Abstract

Acute subdural hematoma (ASDH) is one of major neurosurgical emergency pathologies. Complication and mortality rates are high. The true incidence of reduction or resolution of ASDH by spontaneous resorption is unknown. As a general opinion, surgery is recommended for early treatment subdural hematoma. In this paper, 3-year-old male patient, admitted with traumatic left parietal subdural hematoma, and about 8 hours later hematoma was radiologically reduced, was presented. This case is one of the early spontaneous resorption of subdural hematoma incidents in literature.

Keywords: Trauma, acute subdural hematoma, spontaneous, resorption, medical treatment.

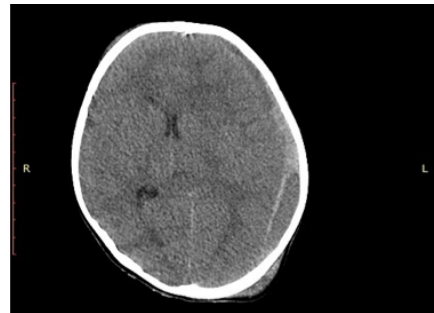
Giriş

ASDH acil beyin cerrahi patolojilerinden olup mortalite ve morbiditesi yüksektir(1,4). ASDH'lar en çok travma, hematolojik hastalıklar, tümörler ve cerrahi sonrası görülen patolojilerdendir(3, 16). Beyin dokusuna bası nedeniyle acil tedavi edilmeleri gerekmektedir (3, 4, 5). Literatürde ASDH kalınlığı 1 cm'den az ve GKS (Glaskow Koma Skalası) 11-15 olan olguların genelde takip edilmesi önerilmektedir(6, 4, 7, 8, 9,10). Konservatif olarak izlenen az sayıdaki olgunun rezorbsiyona uğradığı bildirilmiştir(11, 10).

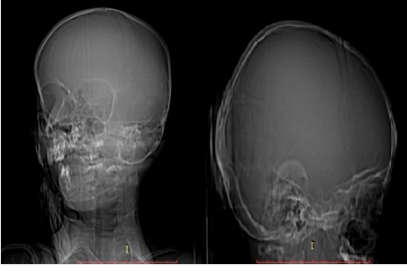
Olgu sunumu

3 yaşında erkek hasta araç dışı trafik kazası(ADTK) nedeniyle dış merkezden kliniğimize sevk edilmiştir. Hastanın yapılan muayenesinde GKS:14/15, uykuya meyilli, ajite, pupilleri izokorik, ışık ve kornea refleksinin bilateral mevcut olduğu görülmüştür. Hastanın lateralizan bulgusu yoktu. Yapılan bilgisayarlı beyin tomografisi(BBT) tetkikinde sol parietal bölgede yaklaşık 1,5 cm kalınlığında ASDH tespit edildi(Resim-1). Kranial fraktür tespit edilmedi(Resim-2). Olgu takibe alınarak medikal tedavi başlandı. Fenitoin 15-20mg/kg iv yükleme (20dk da) sonra idame 3-15 mg/kg/gün

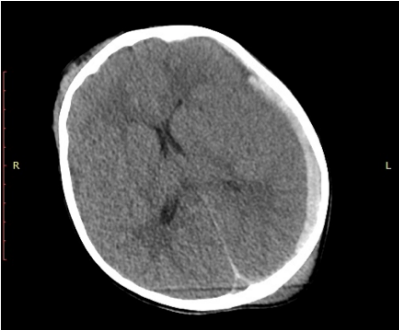
iv 2 eşit dozda ve Deksametazon 0.1 mg/kg/doz dan 4x1 mg iv ve Ranitidin 1-2 mg/kg/doz 'dan 2x10 mg iv verildi.1 saat sonraki kontrol BBT'sinde ASDH'in 0,5 cm'ye gerilediği görüldü(Resim-3). Yaklaşık 8 saat sonraki kontrol BBT'sinde ASDH'in tamamına yakın kaybolduğu izlendi(Resim-4). NM'de uykuya meyilli ve ajitasyonu olan hasta takibinin 12.saatinde GKS:15/15 olarak değerlendirildi. Kranial BT görüntülerinde cerrahi patoloji olmayan hasta önerilerle post-travmatik 4.gün taburcu edildi.



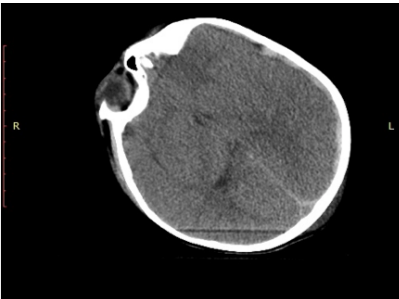
Resim-1: BBT de sol temporal bölge-geri parieto-okspital uzanım gösteren en kalın yerinde 1,5cm kalınlığında olan ASDH olgusu. Hiperakut dönemde çekilen SDH olgularında izodens ve hipodens görünüm BBT de izlenmektedir.



Resim-2: Ön-arka ve yan kafa grafisi.



Resim-3: 1saatte çekilen BBT sinde sol temporal bölge-geri parieto-okspital uzanım gösteren, en kalın yerinde 0,5 cm ölçülen ASDH.



Resim-4: 8. saatte çekilen BBT sinde sol parietal bölgede sıvama tarzında olan ASDH.

Tartışma

Subdural hematomlar subdural aralıkta dura ve araknoid membranlar arasında gelişen ve radyolojik olarak yarım ay şeklinde kanamalardır(6,8,12-15).

Kanamanın kaynağı, dura laserasyonuna ve içerdiği venöz sinüslere ya da asıcı venlerin laserasyonuna bağlı olabilir. Beraberinde parankimal hasar ve intraparaknoidal hematom beklenebilir. Nadiren de olsa ağır travma sonucu parankimal arter rüptürüne bağlı arteriyel SDH gelişebilir(10). ASDH'ların mortalite-morbidite oranları %60-80 civarındadır(3,11,16). ASDH olgularının tedavisinde ön

planda cerrahi düşünülmelidir. Literatürde medikal tedavi ile izlenimi sırasında spontan gerileyen ASDH olguları da bildirilmiştir(7,9,10,6,12,13,17). Tam teşekküllü ve her an müdahale imkanı olan merkezlerde hasta takibinde nörolojik muayene ön plana alınmalıdır. Hasta cerrahiye hazırlanırken nadir de olsa spontan rezolüsyon olabileceği düşünülerek hastanın nörolojik muayenesi göz önünde bulundurularak yakın medikal ve radyolojik takibe alınmalıdır(4,7,13,17). ASDH olgularının medikal olarak tedavi edilebilmesi için SD hematomun nörolojik defisite yol açan beyin basısına neden olmaması ve klinik durumun stabil olması gerekmektedir. Akut beyin şişmesinin kompresyon etkisi ile hematomun büyümesine engel olur ve rezolüsyon görülebilir(16,5,6,7,12,13,17). Aynı şekilde hematomun rezolüsyonunda travma sırasında oluşmuş araknoid membrandaki yırtık sayesinde BOS tarafından hematomun yıkanması ve drenajı sağlanmaktadır(7).

ASDH olgularında hematomun kalınlığı hastanın nörolojik durumu konservatif tedavi sonuçlarını etkileyen faktörlerdendir(10,7,13,17). Sonuç olarak ASDH olgularında spontan rezolüsyon olabileceği düşünülerek hasta klinik durumuna göre yakın medikal takibe alınmalıdır.

Kaynaklar

1. Petridis AK, Dörner L, Doukas A, et al. Acutesubduralhematoma in theelderly; clinicaland CT factorsinfluencingthesurgicaltreatmentdecision. *CenEurNeurosurg* 2009; 70: 73–78.
2. Cem AG, İplikçioğlu AC, Coşar M, et al. Rapidlyresolution of interhemisferikacutesubduralhematoma. *TurkishNeurosurgery* 2005; 15: 150-156
3. Yad Ram Yadav M Ch, MoneetAgarwal M Ch, HemantNamdev M S, VijayParihar M Ch. Rapidresolution of acutesubduralhematoma: A casereportandreview of literature. *IndianJournal of Neurotrauma (IJNT)* 2011, Vol. 8, No. 1, pp. 45-48
4. Yıldırım H, Öztürk T, Esen M. Akut SubduralHematomunSpontanRezolüsyon ve Redüstitürbasyonu: BT ve MR Bulguları. *Fırat Tıp Dergisi* 2011;16(3): 137-140
5. Duman H, Ziyal Mİ, Türkmenoğlu O, Müslüman M, Aydın Y. Semptomatik Akut SubduralHematomun Erken SpontanRezolüsyonu: Bir Çocukluk Dönemi Olgusu (EarlyAcuteSpontaneousResolutionSubduralHematoma: A of SymptomaticChildhood Case). *Türk Nöroşirurji Dergisi* 11: 222 - 225, 2001
6. Kırış T, Atabey R, Toplamaoğlu H. Rapid Resolution of Acute Subdural Hematoma (Akut Subdural Hematomun Hızla Kaybolması). *Turkish Neurosurgery* 7: 24 - 27, 1997

7. Çalikoğlu Ç, Aykanat Ö, Akgül MH, Gezen F. Erken spontan rezolüsyona uğrayan subdural hematoma: Olgu sunumu (Subdural Hematoma that Underwent Early Spontaneous Resolution: Case Report). *Düzce Tıp Dergisi* 2012;14(1):62-64
8. Aoki N. Acute subdural hematoma with rapid resolution. *Acta Neurochir (Wien)*. 1990;103(1-2):76-8.
9. Cuatrecasas W, Yamamoto R, Howeiler B, Smith R. Spontaneous resolution of subdural hematomas. *J Neurosurg Sci*. 1991;35(3):139-45.
10. Cohen JE, Eger K, Montero A, Israel Z. Rapid spontaneous resolution of acute subdural hematoma and HIV related cerebral atrophy: case report. *Surg Neurol*. 1998;50(3):241-4.
11. Çelikoğlu E, Süssülü H, Delatioğlu M, Çeçen A, Hakan T, Bozbuğa M. Bir Akut Epidural Hematomun Hızlı Spontan Rezolüsyonu (Rapid Spontaneous Resolution of an Acute Epidural Hematoma). *Ulusal Travma Dergisi* (2002) 8:126-128
12. Lee C-H, Kang DH, Hwang SH, Park IS, Jung J-M, Han JW. Spontaneous Rapid Reduction of a Large Acute Subdural Hematoma. *J Korean Med Sci* 2009;24:1124-6
13. Rapid resolution of acute subdural hematoma in child with severe head injury: a case report. Park J-Y, Moon K-S, Lee J-K, Jeung K-W. *Journal of Medical Case Reports* 2013, 7:67
14. Koo AH, LaRoque RL. Evaluation of head trauma by computed tomography. *Radiology*. 1977;123:345-60
15. Lee SH, Rao KCVG, Zimmerman RA. *Cranial MRG and CT*. New York: McGrawHill Book;1992.
16. Rapid resolution of symptomatic acute subdural hematoma: Case report. Matsuyama T, Shimomura T, Okumura Y, Sakaki T. *Surg Neurol* 1997;48:193-6.
17. Berker M, Gulsen S, Ozcan OE. Ultra rapid spontaneous resolution of acute post traumatic subdural hematomas in patient with temporal linear fracture. *Acta Neurochir (Wien)* (2003) 145: 715-717

Sorumlu Yazar: Erdal Reşit Yılmaz
SB Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH Beyin Cerrahi Kliniği
E-mail: erdal.ry@mynet.com

Sarcoidosis In a Patient with nephrolithiasis, hypercalcemia and renal failure

Sarkoidozlu Bir Hastada Böbrek Taşı, Hiperkalsemi ve Böbrek Yetmezliği

Özlem YAYAR¹, Barış ESER¹, Mehmet BÜYÜKBAKKAL¹, Zafer ERCAN¹, Huseyin Yüce BİRCAN², M.Deniz AYLİ¹

¹Diskapi Yildirim Beyazid Research and Training Hospital, Nephrology Department - Bartın State Hospital

²Baskent University General Medicine Department

Geliş tarihi: 16.07.2015

Kabul Tarihi : 30.12.2015

Abstract

Hypercalcemia is a known but rare complication of sarcoidosis. We report a case of sarcoidosis presenting with hypercalcemia and renal failure. Twenty two years old woman admitted to hospital with recurrent loin pain. Abdominal ultrasonography showed medullary nephrocalcinosis. Laboratory analysis revealed persistent hypercalcemia and renal insufficiency. PTH level was suppressed. Bilateral lymphadenopathy seen in Chest x-ray, reported as mediastinal adenopathy in CT scan. Serum ACE level was elevated. Renal biopsy revealed tubular obstruction with oxalate crystals. Trans-bronchial lymph node biopsy was non-diagnostic. Corticosteroid treatment was started with suspicion of sarcoidosis and creatinine level decreased gradually to 3 mg/dl. Sarcoidosis without pulmonary symptoms should be suspected in patients with non-parathyroid associated hypercalcemia. Early diagnosis and appropriate treatment may prevent development of nephrocalcinosis and renal failure.

Key words: Sarcoidosis, hypercalcemia, renal failure, nephrolithiasis

Özet

Hiperkalsemi sarkoidozun nadiren ilk başvuru semptomu olan bir bulgusudur. Burada hiperkalsemi ve böbrek yetmezliği ile başvuran bir olgudan bahsedeceğiz.

Hasta hastaneye yan ağrısı nedeniyle başvurdu. Ultrasonografide medüller nefrokalsinoz tespit edildi. Hiperkalsemi ve böbrek yetmezliği saptanan hastanın PTH düzeyi baskılanmış olarak bulundu. Bilgisayarlı tomografide mediastinal adenopati tespit edildi ve serum ACE düzeyi yüksek olarak bulundu. Böbrek biyopsisinde oksalat kristalleri ile tıkanmış tubuller görüldü. Transbronşial lenf nodu biyopsisi tanısal gelmedi. Sarkoidoz düşünülen hastaya kortikosteroid tedavisi başlandı ve kreatinin düzeyi 3 mg/dl de stabilize oldu.

Paratiroid bağımlı olmayan hiperkalsemide sarkoidoz düşünülmelidir. Tanının erken konulması nefrokalsinoz ve böbrek yetmezliği gelişimini engelleyebilir.

Anahtar kelimeler: Sarkoidoz, hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, böbrek taşı

Introduction

Sarcoidosis is a chronic disease of unknown etiology characterized by accumulation of non-caseating granulomas in multiple organs (1). The incidence of renal sarcoidosis varies widely (%0.7-10) in different studies (2).

Sarcoidosis can cause renal damage by tubulointerstitial granulomatous nephritis, nephrocalcinosis, hypergammaglobulinemia and glomerular involvement (3).

Hypercalcemia and renal calculi are reported nearly in 10% of patients (4) but it is clinically significant in less than 5% of patients (5). Persistent hypercalcemia and hypercalcuria without treatment can cause nephrocalcinosis, renal calculi and renal failure (6). We report a case who presents with hypercalcemia, acute renal failure and nephrocalcinosis.

Case

A 22-years old female patient admitted to hospital with recurrent loin pain. Physical examination revealed normal. Abdominal ultrasonography showed medullary nephrocalcinosis . Laboratory investigations showed hypercalcemia, elevated bun and creatinine levels and suppressed PTH. Serum ACE level was elevated. In two different 24 hours urine collections revealed hypercalciuria (Table-1). Bilateral hiler lymphadenopathy was reported in chest x ray (figure -1). Thorax CT revealed mediastinal adenopathy (figure-2). Renal biopsy revealed normal glomerular appearance, tubular obstruction with oxalate crystals which was compatible with crystal nephropathy (figure -3). Trans- bronchial lymph node biopsy was non-diagnostic. Hydration and corticosteroid treatment was started due to suspicion of sarcoidosis. Creatinine levels decreased gradually and were stabilized to 3 mg/dl.

Table 1

	Normal value	Patient
Calcium	8-10.5mg/dl	13.5 mg/dl
Serum creatinine	0.5-1.4 mg/dl	8.9 mg/dl
Urea	19-48 mg/dl	170 mg/dl
25 hydroxyvitamin D	14-42ng/ml	16ng/ml
ALP	1-120 U/L	44 U/L
Phosphorus	2.5-4.5 mg/dl	7 mg/dl
PTH	12-72 pg/ml	<2.5 pg/ml
ACE	8-52 U/L	70 U/L
24 hour urinary calcium	100-300 mg/24 hour	500 mg/24 hour
TSH	0.35-5.5 uIU /ml	1.44 uIU /ml

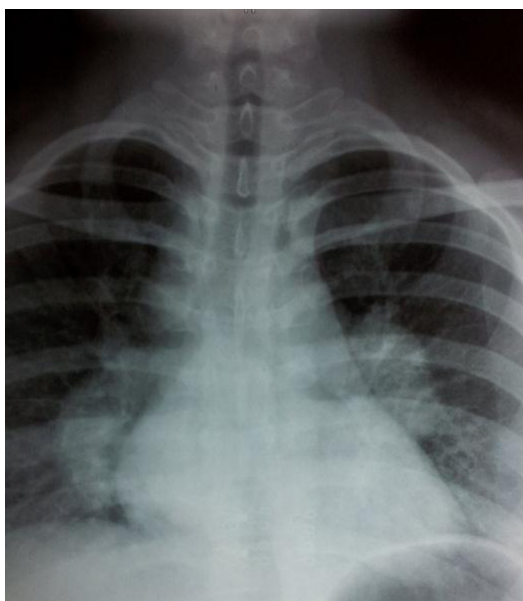


Figure-1:P-A X-ray of the patient

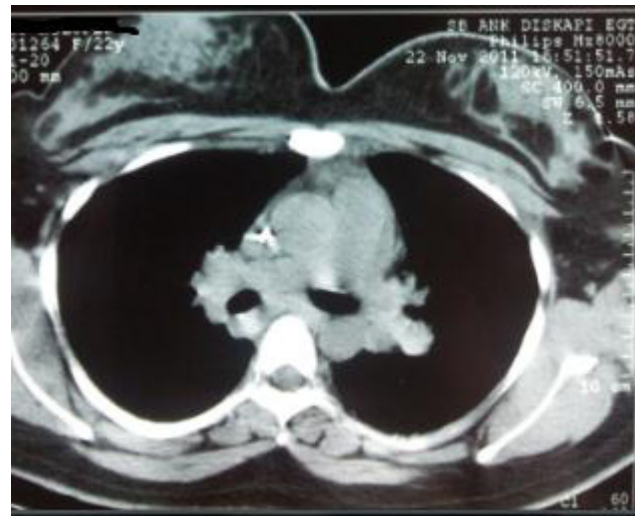


Figure-2:Thorax CT showed multiple lymphadenopathies

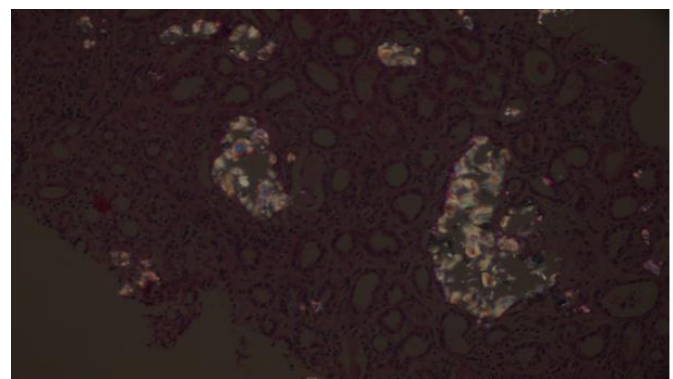


Figure-3 :renal biopsy is compatible with crystal nephropathy(polarized light).

Discussion

Sarcoidosis is a non-frequent cause of hypercalcemia . Our patient presented with hypercalcemia with no other clinical findings of sarcoidosis. The patient had suppressed PTH level suggesting that hypercalcemia was not parathyroid hormone dependent.

The main abnormality in sarcoidosis is formation of granulomas in various organs. Lung and intrathoracic lymph nodes are the main systems involved (7). Sarcoidosis commonly presents with abnormalities detected on chest X-ray (8-60%).

In sarcoidosis abnormal vitamin D and calcium metabolism causing hypercalcemia, hypercalciuria, nephrolithiasis and nephrocalcinosis are more common than granulomatous interstitial nephritis.

Conversion of 25-hydroxyvitamin D to calcitriol occurs via 1-hydroxylase in the kidney. This is under the physiologic control of PTH. In sarcoidosis and other granulomatous diseases, activated mononuclear cells in the lung

and lymph node produce calcitriol from calcidiol independently from PTH. (8, 9) Furthermore, polyuria is often associated with hypercalcemia and hypercalciuria due to antidiuretic hormone dysregulation and can cause acute kidney failure. (10, 11)

The diagnosis of sarcoidosis may be difficult because of different presentations. Hypercalcemia may be clue to the diagnosis especially in cases without pulmonary symptoms. Sarcoidosis should be considered in patients with hypercalcemia, low PTH and elevated calcitriol levels. Longstanding hypercalcemia and hypercalciuria can cause nephrocalcinosis and renal failure (12-14, 6) and can cause renal failure as in our case.

Prednisone 20 to 40 mg/ day is the drug of choice in sarcoidosis. In our patient treatment caused a reversal of acute renal failure. But because of nephrocalcinosis creatinine was not completely normal.

Conclusion

Sarcoidosis without pulmonary symptoms should be suspected in patients with nonparathyroid-dependent hypercalcemia. Early diagnosis and appropriate treatment may prevent development of nephrocalcinosis and renal failure.

References

1. Adams J, Gacad M, Singer F, et al. Production of 1,25-dihydroxyvitamin D3 by pulmonary alveolar macrophages from patients with sarcoidosis. In: Johns C, ed. Tenth International Conference on Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. Ann NY Acad Sci 1986;465: 587-94.
2. Burke WM, Keogh A, Maloney PJ, et al.: Transmission of sarcoidosis via cardiac transplantation. Lancet 1990; 336:1579.
3. McCoy RC, Tisher CC. Glomerulonephritis associated with sarcoidosis. Am J Pathol 1972; 68:339-58.
4. M. C. Iannuzzi, B. A. Rybicki, A. S. Teirstein, Sarcoidosis, New England Journal of Medicine, 2007 ; 357: 2153–2108.
5. R. L. Taylor, H. J. Lynch, W. G. Wysor, Seasonal influence of sunlight on the hypercalcemia of sarcoidosis, The American Journal of Medicine 1963; 34: 221–227.
6. R. S. Muther, D. A. McCarron, W. M. Bennett, “Renal manifestations of sarcoidosis, Archives of Internal Medicine 1981; 141: 643–645.
7. H. Nunes, D. Bouvry, P. Soler, et al., Sarcoidosis, Orphanet Journal of Rare Diseases 2007; 2: 46.
8. Casella FJ, Allon M. The kidney in sarcoidosis. J Am Soc Nephrol. 1993;3(9):1555–1562
9. Adams JS, Sharma OP, Gacad MA, et al. Metabolism of 25-hydroxyvitamin D3 by cultured pulmonary alveolar macrophages in sarcoidosis. J Clin Invest. 1983;72(5):1856–1860.
10. Adams JS, et al. Isolation and structural identification of 1,25-dihydroxyvitamin D3 produced by cultured alveolar macrophages in sarcoidosis. J Clin Endocrinol Metab. 1985;60(5):960–966
11. Stuart CA, Neelon FA, Lebovitz HE. Disordered control of thirst in hypothalamic-pituitary sarcoidosis. N Engl J Med. 1980; 303(19):1078–1082.
12. Berliner AR, Haas M, Choi MJ. Sarcoidosis: the nephrologists’ perspective. Am J Kidney Dis. 2006;48(5):856–870.
13. Mahévas M., Lescure F. X., Boffa J.-J., et al. Renal sarcoidosis: clinical, laboratory, and histologic presentation and outcome in 47 patients. Medicine. 2009;88(2):98–106.
14. Sharma N, Tariq H, Uday K, Skaradinskiy Y, Niazi M, Chilimuri S. Hypercalcemia, Anemia, and Acute Kidney Injury: A Rare Presentation of Sarcoidosis. Case Rep Med. 2015;2015:565243

Sorumlu Yazar Özlem Yayar,

Instructor in Internal Medicine and Nephrology Diskapi Yildirim Beyazit Training and research Hospital Nephrology department Ankara -Turkey

TEL: 505.5974938

E-MAIL : ozlemderen@hotmail.com

Atropa Belladonna ile Gelişen Antikolinerjik Sendrom

Atropa Belladonna Related Anticholinergic Syndrome

Ali AHISKALIOĞLU¹, İlker İNCE¹, Ayşenur DOSTBİL¹, İbrahim Hakkı TÖR¹, Hüsnü KÜRŞAD¹, Elif ORAL AHISKALIOĞLU², Ahmet Bilal DOSTBİL³

¹Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Erzurum – TÜRKİYE

²Erzurum Bölge Eğitim Araştırma Hastanesi Anestezi Kliniği, ERZURUM-TÜRKİYE

³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara-TÜRKİYE

Geliş Tarihi : 25.11.2015

Kabul Tarihi : 27.01.2016

Özet

Atropa belladonna genellikle çorak ve taşlık zeminde yetişen, yeşil yapraklar ve meyvesinde yüksek oranda belladonna alkaloidleri içeren bir bitkidir. Yüksek oranda alınması antikolinerjik sendroma neden olabilir Antikolinerjik ilaçlar asetilkolinin, muskarinik asetilkolin reseptörlerine bağlanmasını yarışmalı olarak inhibe eder ve antimuskarinik ajanlar olarak adlandırılır. Muskarinik reseptörler periferik postganglionik kolinerjik sinirlerde düz kaslarda (barsak, bronşiyal ve kalp), sekretuar glandlarda, gözün silier cisminde ve santral sinir sisteminde bulunur. Antikolinerjik intoksikasyonunun klinik bulguları; kutanöz vazodilatasyon, anhidrozis, anhidrotik hipertermi, nonreaktif midriazis, deliryum, halüsinasyon, üriner retansiyon, taşikardi ve azalmış barsak sesleridir. Bu olgu sunumunda atropa belladonna ile zehirlenen altmış iki yaşında bir hasta sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Zehirlenme, Atropa belladonna

Abstract

Atropa belladonna is a plant species that grows in barren and stony lands. Green leaves and fruits of deadly nightshade contain high concentration of belladonna alkaloids. Overconsumption of that plant causes anticholinergic syndrome. Anticholinergic drugs competitively inhibit binding of the neurotransmitter acetylcholine to muscarinic acetylcholine receptors, and are called antimuscarinic agents. Muscarinic receptors are found on peripheral postganglionic cholinergic nerves in smooth muscle (intestinal, bronchial, and cardiac), the secretory glands the ciliary body of the eye, and the central nervous system. Clinical findings of anticholinergic intoxication are; cutaneous vasodilation, anhidrosis, anhydrotic hyperthermia, nonreactive mydriasis, delirium, hallucinations, urinary retention, tachycardia and decreased bowel sounds. A sixty two years old patient who was poisoned by atropa belladonna is presented in that case report.

Keywords: Poisoning, Atropa belladonna

Giriş

Güzel avrat otu (Atropa belladonna) genellikle çorak ve taşlık zeminde yetişen bir bitkidir. Bitki özellikle kökler, yeşil yapraklar ve meyvesinde yüksek oranda belladonna alkaloidleri denen atropin, skopolamin ve hyocyamine içerir (1) ve bu maddeler bitkinin antikolinerjik toksisitesinden sorumludur. Atropa belladonna öldürücüdür ve halüsinojenik etkileri vardır. Alkaloidler parasempatik postgangliyonik muskarinik reseptörleri ve santral sinir

sisteminde asetilkolinin bağlanma yerini kompetitif olarak bloke ederler. Antikolinerjik etkili bir ilacın veya bitkinin fazla miktarda alınmasından kaynaklanan reaksiyonlar pek çok organ sistemini etkiler. Ajitasyon, delirium, ağız kuruluğu, taşikardi, flushing, ateş, görme bozukluğu ve idrar retansiyonu zehirlenmenin klinik bulgularındandır. Bu yüzden hastaların detaylı klinik muayene ve ayrıntılı anamnezlerinin alınması gerekmektedir. Bu raporda atropa belladonna ile zehirlenen erişkin bir hastada sunuldu.

Olgu

Altmış iki yaşında erkek hasta genel durum bozukluğu, yüzünde ve vücudunda kızarma, bilinç bulanıklığı, ajitasyon ve uykuya meyil nedeniyle acil servisimize getirildi. Özgeçmişinde hipertansiyon dışında herhangi bir sistemik hastalığı yoktu. Fizik muayenesinde; yüzünde kızarıklık olup, midriyatik pupiller ve kuru ağız mukozası mevcuttu. Kardiyovasküler sistem muayenesinde; kan basıncı 140/88 mmHg, nabız 128/dk idi. Elektrokardiyografisinde sinüs taşikardisi mevcuttu. Solunum sistemi muayenesinde solunum seslerinde hafif kabalaşma vardı ve solunum sayısı 16/dk idi. Nörolojik muayenesinde pupiller midriyatik ve Glaskow Koma Skoru (GKS) 5 olarak değerlendirildi. Ateş 37.5 °C derece idi. Üriner sistem muayenesinde glob vezikale tespit edildi ve idrar sondası takıldı. Gastrointestinal sistem muayenesinde barsak sesleri hipoaktifti. Çekilen beyin bilgisayarlı tomografisinde ve akciğer grafisinde herhangi bir patolojiye rastlanmadı. Hastanın laboratuvar bulgularında özellik yoktu. Hasta yakınlarından alınan anamnez sırasında hastanın herhangi bir ilaç alıp almadığı ve farklı bir yiyecek yiyip yemediği sorulduğunda hastanın bir bitkiyle çekilmiş fotoğrafının olduğunu ve bunun meyvesinden yediğini belirttiler. Bu fotoğrafta hasta yakınlarından istendi. Fotoğraftaki bitkinin ne olabileceği bir ziraatçiye soruldu. Bitkinin atropa belladonna'ya benzediği belirtildi (Resim 1). Hastada antikolinerjik bulguların varlığı ve hikayesinde de bu bitki alımı olması nedeniyle antikolinerjik aktiviteye sahip bir bitki alımına bağlı intoksikasyon olabileceği düşünüldü. Hasta bitkiyi yedikten yaklaşık 2 saat sonra acil servise getirilmişti. Hastaya acil serviste nazogastrik sonda ile gastrik lavaj yapıldıktan sonra, 1mg/kg'dan aktif kömür uygulandı. Daha sonra takip ve tedavi amacıyla yoğun bakım ünitemize alındı, rutin monitörizasyon yapıldı. Entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlanan hastaya propofol sedasyonu başlandı. Hasta entübe edildikten 4 saat sonra fizostigmin temin edildi. Fizostigmin 2 mg intravenöz olarak verildi. Fizostigmin yapıldıktan sonra şuur durumu takip edilen hasta sorunsuzca ekstübe edildi. Yirmidört saatlik yoğun bakım takibinden sonra Dahiliye Kliniğine devredildi.



Resim 1: Hasta yakınları tarafından getirilen fotoğraf

Tartışma

Atropa belladonna antikolinerjik sendrom, akut psikoz, konvülsiyon ve komaya neden olabilir (2,3). Belladonna terimi İtalyancadan gelir ve manası güzel bayan demektir. Yüz kozmetiği veya bayanlarda pupil çapını büyütme için kullanılır. Atropa belladonna'ya bağlı toksisite, erişkinlerde intihar amacıyla veya halüsinojenik etkisi nedeniyle kullanım sırasında, çocuklarda ise yanlışlıkla alınmasıyla oluşabilir (4,5). Santral sinir sistemi ve periferik sinir sistemindeki etkileri toksisitenin klinik belirtilerine neden olur. Santral antikolinerjik sendromu olan hastalarda konvülsiyon, halüsinasyon, kısa dönem hafıza kaybı, psikoz, ajitasyon, deliryum, dezoryantasyon, koma, respiratuar yetmezlik ve kardiyovasküler kollaps bulunabilir ve bu belirtiler doza bağımlıdır. Periferik etkileri ise siklopleji ile birlikte midriyazis, cilt kızarıklığı, kuru muköz membranlar, idrar retansiyonu, hipoaktif bağırsak sesleri ve ileustur (6). Bizim olgumuzda da antikolinerjik sendromun hem santral hemde periferik belirtileri bulunmaktaydı.

Schneider ve ark.'larının (7) sunmuş oldukları 8 kişilik Atropa belladonna'ya bağlı oluşan zehirlenme olgu serisinde, dört yetişkinden üçünde deliryumla birlikte görsel halüsinasyon gelişirken, bu hastalardan biri komaya girecek mekanik ventilasyona ihtiyacı olmuştur. Yine aynı çalışmada, dört çocuk ve bir erişkinde hafif periferik antikolinerjik semptomlar göstermişlerdir. Çaksen ve ark.'larının (1) Atropa belladonna intoksikasyonu gelişen 49 çocuğu analiz ettikleri çalışmalarında, en sık rastladıkları belirti ve bulgular anlamsız konuşma, midriyazis, taşikardi ve kızarıklık olduğunu belirtmişler. Çocuklar ya mekanik ventilasyona gerek duymamışlar veya ölmüşler. Hastalarını hafif/orta intoksikasyon grubu ve şiddetli intoksikasyon grubu olarak ikiye ayırmışlar. Şiddetli intoksikasyon grubunda (ansefalopati ile birlikte olan çocuklar) taşikardiye daha az rastlamışlar. Taşikardinin daha az görüldüğü vakalarda santral sinir sistemi tutulumu (ansefalopati) olduğunu belirtmişler. Letarji, taşikardinin olmaması, çocuk yaş grubu, konvülsiyon ve koma kötü prognoz işaretidir ve ağır vakalarda bulunur.

Demir ve ark.'larının (8) 64 yaşındaki bir hastayı sundukları raporda laboratuvar bulgularında lökositoz haricinde bir anormallik saptamamışlar. Yine Demirhan ve ark.'larının (9) sundukları olguda da hiperglisemi ve lökositoz hariç hastanın diğer laboratuvar bulgularını normal olarak tespit etmişler. Sunulan olguda ise taşikardi, yüzüde kızarıklık, midriyazis, ağız mukozası kuruluğu, şuur geriliği vardı. Ayrıca hasta ajite idi. Glob vezikale tespit edildi ve barsak sesleri hipoaktifti.

Atropa belladonna intoksikasyonu posttravmatik beyin hasarı ve akut psikozla karışabilir (10,11). Bundan dolayı konfüzyon ve eksitabilite durumlarında, aynı zamanda etiyojisi belli olmayan koma ve somnolansda da ayırıcı tanıda psikoaktif

ilaçlar ve atropin içeren bitki alınımı yer almalıdır. Hastalar antikolinergik özellikleri olan ilaçlara maruz kalmışlarsa tanı zorluğu ortaya çıkabilir. Bu ilaçlar antihistaminikler, antidepresanlar, antipsikotik, nöroleptik, antiparkinson ilaçlar, sikloplejikler ve antispazmotiklerdir (12). Bu ilaçların alınımı da anamnez sırasında dikkatlice sorgulanmalıdır.

Atropa belladonna intoksikasyonunun tedavisi konservatiftir (9). İlk olarak hava yolu açıklığı sağlanmalı ve mekanik ventilasyona ihtiyacı varsa uygulanmalıdır. Olgumuzda hastanın koma skoru geriydi ve mekanik ventilasyona bağlandı. Ayrıca hastanın dikkatli gözlemi ve sessiz bir ortam önemlidir. Antikolinergik toksitenin başlangıç bulguları toksin miktarıyla ilgili olmakla beraber genellikle oral alımdan 1 ya da 2 saat içinde ortaya çıkar. Atropin gastrointestinal sistemden hızlıca absorbe edilerek iki saat içinde plazma pik konsantrasyonuna ulaşır. Bitkinin alımından hastanın acil servise getirilmesine kadar geçen süre iki saat civarı olması üzerine gastrointestinal dekontaminasyon işlemi yapılmıştır. Tedavide ajanın absorpsiyonu için aktif kömür uygulanır. Bizde hastaya 1 mg/kg'dan aktif kömür uyguladık. Benzodiazepinler eğer hasta ajite ise sedasyon amacıyla kullanılabilirler (13). Şiddetli vakalarda fizostigmin faydalı olabilir (14). Özellikle taşikardi, somnolans, koma ve solunum durması varsa endikedir. Ajitasyon ve deliryumu kontrol eder. Kan beyin bariyerini geçer. Toksikite olmayan olgularda kullanılırsa kardiyak aritmi, konvülsiyon ve bronkospazma neden olabilir. Bazı yazarlar fizostigmin yokluğunda, neostigmin kullanımını önerirler (15). Biz hastanın entübasyonundan 4 saat sonra fizostigmini temin ettik ve 2 mg intravenöz olarak uyguladık.

Zehirlenmelerin çoğunda anamnez ve ayrıntılı bir fizik muayene ile tanı konulur. Besinler, ilaçlar, bitkiler, kimyasal bileşikler, endüstriyel atıklar ve çeşitli hayvan toksinleri çok değişik tablolarda zehirlenme bulgularına neden olabilir. Akut alım ve kronik maruziyet sonrası gelişen ve multisistem bulgularıyla seyreden bir klinik tablo oluşur. Sonuç olarak antikolinergik intoksikasyonu nadir olsada, antikolinergik sendromun klinik bulguları iyi bilinmeli, anamnez dikkatli alınmalı, antikolinergik sendroma neden olan durumlarla ayırıcı tanısı yapılmalı, gerekli olan durumlarda yoğun bakımda takibe alınmalıdır.

Kaynaklar

1. Caksen H, Odabaş D, Akbayram S, Cesur Y, Arslan S, Uner A, Oner AF. Deadly nightshade (Atropa belladonna) intoxication: an analysis of 49 children. *Hum Exp Toxicol*. 22:665-8, 2003.
2. Lange A, Toft P. Poisoning with nightshade, Atropa belladonna. *Ugeskr Laeger*. 152: 1096, 1990.
3. Perlik-Gattner I. Atropa belladonna poisoning suggesting severe post – traumatic brain damage. *Przegl Lek* 54: 464-65, 1997.
4. Southgate HJ, Egerton M, Dauncey EA. Lessons to be learned: a case study approach. Unseasonal severe poisoning of two adults by deadly nightshade (Atropa belladonna). *J R Soc Health* 120: 127-30, 2000.
5. Trabattani G, Visintini D, Terzano GM, Lechi A. Accidental poisoning with deadly nightshade berries: a case report. *Hum Toxicol*, 3: 513-16, 1984
6. Fidan Tulin, Kirpinar Ismet. Psychiatric Aspects of a Case with Deadly Nightshade Intoxication. *Journal of academic emergency medicine*. 10:86-88, 2011
7. Schneider F, Lutun P, Kintz P, Astruc D, Flesch F, Tempe JD: Plasma and urine concentrations of atropine after the ingestion of cooked deadly nightshade berries. *J Toxicol Clin Toxicol* 34:113-17, 1996.
8. Cengiz Demir, Cumhuri Dülger, Rafet Mete, Şevket Arslan, İmdat Dilek. Atropa Belladonna İle Zehirlenme: Bir Olgu Sunumu *Van Tıp Dergisi*: 13 :61-63, 2006
9. Tekelioğlu, İsa Yıldız, Tanzer Korkmaz, Murat Bilgi, Akcan Akkaya, Hasan Koçoğlu. Atropa Belladonna (Güzel Avrat Otu) Meyvesi ile İlişkili Antikolinergik Toksik Sendrom: Bir Olgu Sunumu. *Abdullah Demirhan, Ümit Yaşar Turk J Anaesth Reanim*. 41: 226-8, 2013
10. Synder RD. Bacterial infections of the nervous system. In Swaiman KF, Ashwal S eds. *Pediatric neurology. Principles & practice*, third edition. St Louis: Mosby, 1999: 981-1000.
11. Fenichel GM. *Clinical pediatric neurology. A sign and symptoms approach*, third edition. Philadelphia: WB Saunders, 1997.
12. Mohamed Adnane Berdai1, Smael Labib, Khadija Chetouani, Mustapha Harandou. Atropa Belladonna intoxication: a case report. *Pan African Medical Journal*. 2012; 11:72
13. Joshi P, Wicks AC, Munshi SK. Recurrent autumnal psychosis. *Postgrad Med J*. 79:239-240, 2003
14. Cıkla U, Turkmen S, Karaca Y, Ayaz AF, Turedi S, Gunduz A. An Atropa belladonna L poisoning with acute subdural hematoma. *Hum Exp Toxicol*. 30: 1998-2001, 2011
15. Laffargue F, Oudot C, Constanty A, Bedu A, Ketterer-Martinon S. Deadly nightshade (Atropa belladonna) intoxication in a 2-year-old child. *Arch Pediatr*. 18:186-8, 2011

Sorumlu Yazar: Yrd. Doç. Dr. Ali AHISKALIOĞLU
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi; Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Yakutiye Araştırma Hastanesi,
Erzurum, TÜRKİYE
Tel:+ 90 442 231 79 30
E-mail: aliahiskalioglu@hotmail.com

Negatif İdrar Kùltürlerinde Ureaplasma urealyticum ve Mycoplasma hominis de düşünülüyor mu?

Hüseyin GÜDÜCÜOĞLU, Sümeyye AKYÜZ, İlknur BEYDÜZ

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van

Geliş tarihi: 13.05.2016

Kabul Tarihi : 13.05.2016

Sayın Editör;

Semptomu olan ve pyürisi saptanan hastalarda 1000 CFU/ml'nin altındaki bakteri üremesi ya da hiç üreme olmaması steril pyüri olarak adlandırılır. Bu durumda; idrar yolu tüberkülozu, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum üretritleri ve herpes vaginitleri gibi etkenler düşünölmelidir. Bu mikroorganizmaların çoğu oldukça nadir görölen idrar yolu enfeksiyon nedenleridir¹. Bunlardan Ureaplasma urealyticum ve Mycoplasma hominis hücre duvarına sahip olmayıp hücre dışında çoğalarak hayatlarını sürdürebilen mikroorganizmalardır. Pleomorfik, gram negatif, fakültatif anaerop bir bakteri olup, penisiline dirençli mikroorganizmalardır². Bu bakterilerin insanlarda meydana getirdikleri hastalıkların önemini ortaya koymak için, izolasyon ve identifikasyonlarının doğru ve güvenilir bir şekilde yapılması gerekmektedir. Üretilmeleri için çeşitli özel besiyeri formülleri geliştirilmiş olmakla birlikte, bunların hazırlanmasındaki zorluklar ve geç üremeler gibi sorunlar nedeniyle, çabuk ve daha kolay izolasyon ve identifikasyonlarının yapılabilmesi için hazır besiyerlerinden, polimeraz zincir reaksiyonu ve bazı hidrolizasyon yöntemlerine kadar birçok test geliştirilmiştir³. Bu mikroorganizmalar rutin laboratuvarlarda kullanılan besiyerlerinde üremeleri mümkün olamadığından çoğu zaman tanıda göz ardı edilebilmektedir. Bu nedenlerle laboratuvarımızda Mycoplasma hominis ve Ureaplasma urealyticum'un idrar yolu enfeksiyonlarındaki sıklığını ve gözden kaçabilirliğini ortaya koymak amacıyla bir çalışma planladık. Çalışmamızda laboratuvarımıza herhangi bir günde gelen idrar örneklerinden üremesi olmayan veya 1000 CFU/ml'nin altında normal üretral flora üremesi olan 39 idrar örneği randomize olarak seçildi. Örnekler,

Mycoplasma İES (Autobio, China) kitiyle üretici firma önerileri doğrultusunda çalışıldı. 37°C'de 24 saat inkübe edildikten sonra sonuçlar değerlendirildi. Çalışılan 39 hastanın beşinde (%12.8) Ureaplasma urealyticum pozitifliği saptandı. Pozitiflik saptanan hastaların ikisinde (%5.1) ≥ 104 CFU/ml kuyucuğunda üreme vardı. U.urealyticum pozitifliği saptanan diğer üç hastadaki üreme ise 104 CFU/ml'nin altında olduğundan ve floradan da kaynaklanabileceğinden etken olarak kabul edilmedi. M.hominis pozitif herhangi bir olguya rastlanmadı.

Sonuç olarak; idrar yolu enfeksiyonu açısından semptomu olup idrar kültüründe anlamlı üreme saptanmayan veya tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olup etkeni saptanamayan hastalarda mikoplazma ve ureaplazmaların da kesinlikle göz ardı edilmemesi gerekmektedir. Hastalık etkenlerinin mikrobiyolojik olarak kısa sürede ve doğru tanımlanması doğru tedavi yaklaşımlarının belirlenmesinde, gereksiz tedavi uygulamalarının ve buna bağlı maliyet artışının önlenmesinde büyük önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Hansson S, Jodal ULF. Urinary tract infection. In: Barrat TM, Avner ED, Harmon WE (EDs). Pediatric Nephrology. Lippincott Williams&Wilkins, Baltimore 1999: 835-50.
2. Fiacco V, Miller MJ, Carney E, Martin WJ. Comparison of media for isolation of Ureaplasma urealyticum and genital Mycoplasma species. J Clin Microbiol 1984;20:862-5.
3. Gerçeker D. Mycoplasma ve Ureaplasma. Ustaçelebi Ş (ed). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999: 595-604.

Metin tüm yazarlarca okunmuş ve onaylanmıştır.

Yazının yayına kabul edilmesi halinde telif hakkı Dergiye devredilecektir.

Tümörde Heterojen Yapı

Mustafa ALTINBAŞ

Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, ANKARA

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Tıbbi Onkoloji BD, SAKARYA

Geliş Tarihi : 26.05.2016

Kabul Tarihi : 26.05.2016

Giriş

Solid tümörler çoğunlukla heterojen bir yapı gösterir. Tek bir iğne biyopsisinde dahi intra-tümöral heterojen yapı dikkati çeker. Bu heterojen yapı tümöral gelişimin ve mikroçevreye adaptasyonun bir sonucudur (1,2).

Bu tümöral heterojenite, genetik çeşitlilik ve de temozolomid gibi bazı kemoterapötik ilaçlardan da kaynaklanabilir. Relaps gösteren tümörlerde heterojen yapı daha da belirgindir (1,3). Tümör heterojenitesi genelde altta yatan epigenetik değişiklikler nedeniyle olur (4). Hematolojik malignansiler klonal çoğalır, ancak relaps subklonal veya ilave mutasyon sonucu gelişir. Bu nedenle hematolojik malignansilerde de relaps durumunda heterojen yapı görülür (2,5).

Tümör heterojenitesi, tümöral kitle içinde yer alan çeşitli tümör hücrelerini, farklı morfolojik ve fenotipik görünümünü tanımlar. Ayrıca bu, hüresel morfolojiyi, genetik ekspresyonu, metabolizmayı, motiliteyi, proliferasyonu ve metastatik potansiyali kapsar (6). Tümörlerde genetik aberasyonlar neticesinde bazı aktif sinyal yolları (driver mutasyon denir) ortaya çıkar ki, bunlar yeni mutasyonları ortaya çıkardığı gibi farklı amplifikasyonlar, delesyonlar, translokasyonlar yapabilir. Akciğer kanserinde 50 den fazla driver mutasyon belirlenmiştir (7,8). Bu tanımlamalar temelinde gelecekte kanser tanı ve tedavisi kişiye özgü farklılıklar gösterebilecektir (bireyselleştirilmiş tedavi). Bu fark, biyolojik gerçekler temelinde hastaların moleküller olarak seçilmesine dayanacaktır (7,9).

İnatümöral heterojen yapı ve dolayısıyla fenotipik çeşitlilik, ilaç direncinin ortaya çıkmasını ve tedavi başarısızlığını getirir, ki bu durum bizim tümörü yanlış tanımlamamıza sebep olur. Tümör büyümesini göz önüne aldığımızda, mutasyonlara bağlı ortaya çıkan tümör presantasyonu ve heterojen yapıyı temsil eden tümör çeşitliliği neticesinde farklı etkenlikle ilaç keşfi ve de ilaç cevabını predikte eden (gösteren) biyomarkır gelişimi mümkün olabilecektir (2,5,10).

Günümüz tıbbında kanser tanısı konurken heterojen yapı dikkate alınmalıdır. Tedavi seçimi, tümörün heterojen yapısına uygun olmak zorundadır. Gelecekte kişiye özgü tedavi gelişimi ve bunun başarı ile uygulanması, yan etkilerin minimize edilmesi mümkün olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Ding L, Ley TJ, Larson DE, et al. Clonal evolution in relapsed acute myeloid leukemia revealed by whole genome sequencing. *Nature* 2012; 481(7382): 506-510.
2. Gerlinger M, Swanton C. How Darwinian models inform therapeutic failure initiated by clonal heterogeneity in cancer medicine. *Br J Cancer* 2010; 103:1139-1143.
3. Johnson BE, Mazar T, Hong C, et al. Mutational Analysis Reveals the Origin and Therapy-driven Evolution of Recurrent Glioma. *Science* 2014; 343(6167): 189-193.
4. Marusyk A, Almendro V, Polyak K. Intra-tumour heterogeneity: A looking glass for cancer?. *Nature Reviews Cancer* 2012; 12 (5): 323-334.
5. Lim JSJ, Lee SC. Understanding Intra-tumour Heterogeneity—The Next Holy Grail of Cancer Therapeutics? Editorial. *Annals Academy of Medicine* 2014; 43(2): 72-73.
6. Marusyk A, Polyak K. Tumor heterogeneity: Causes and consequences. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer* 2010; 1805 (1): 105-117.
7. Gerdes MJ, Sood A, Sevinsky C, et al. Emerging understanding of multiscale tumor heterogeneity. *Front Oncol* 2014; 4: 366.
8. Durrett R, Foo J, Leder K, et al. Heterogeneity in evolutionary models of tumor Progression. *Genetics* 2011; 188(2):461-477.
9. Büttner R, Wolf J, Thomas RK. Lessons learned from lung cancer genomics: the emerging concept of individualized diagnostics and treatment. *J Clin Onco* 2013; 31(15):1858-1865.
10. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al. Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing. *N Engl J Med* 2012; 366 (10):883-892.

ORTADOĞU TIP DERGİSİ / YAZIM KURALLARI

YAZARLARIN DİKKATİNE

Kapsam: Ortadoğu Tıp Dergisi, üç ayda bir sayı olacak şekilde yılda 4 kez (Mart, Haziran, Eylül ve Aralık) yayınlanır. Dergi, tıbbın değişik alanlarında yapılan klinik veya deneysel araştırmaları, özgün olgu sunumlarını, editöre mektup yazılarını, teknik yazıları ve bir konu hakkında yazılmış davetli derlemeleri kabul eder. Bölgesel sıklık ve özellik gösteren tıbbi konularda yazılan araştırma ve olgu sunumu yazılarına öncelik verir. Ayrıca Dergide tıp alanında yapılacak olan ulusal ve uluslararası bi- limsel toplantı veya sempozyumlar da duyurulur. Yazarlar ve okuyucular arasındaki bilimsel iletişim yazılarını yayınlamak veya yayınlamamak editörün yetkisindedir. Editör ve Yayın Yürütme Kurulu burada belirtilen kuralları tam olarak karşılamayan bir yazıyı doğrudan ret etme, uygun değişiklikleri kendisi yapma veya bu değişiklikleri yapmak üzere yazara geri gönderme yetkisine sahiptir. Dergide daha önce başka yerde yayınlanmamış ve Dergi Yayın Kurulu ve Yazı İnceleme Kurulunca uygun görülen yazılar yayınlanır. Gönderilen yazılar konu ile ilgili üç yazı inceleme kurulu üyesinden ikisinin olumlu görüşü 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 ileri sürülen fikirler ve yapılan yorumlarla ilgili herhangi bir sorumluluk kabul etmez. Yayımlanan yazıların telif hakkı Ortadoğu Tıp Dergisine aittir. Yayınlanmış yazılar, kısmen veya tamamen, Dergi Editörlüğünün yazılı izni olmadan yeniden yayınlanamaz. Tüm yazarların çalışmaya aktif olarak katılmış olması gereklidir.

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

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

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

ÖRNEK:

KÜÇÜK HÜCRELİ AKCİĞER KANSERİNDE VENA KAVA SÜPERİORUN NEDEN OLDUĞU SORUNLAR

Aslı GÜLER¹, Saniye YURT², Mehmet COŞKUN³

¹ Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Ankara

² Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi Radyoloji Kliniği, Ankara

³ Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara

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

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

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

Ölçme birimleri – Metrik sistem birimleri kullanılmalıdır.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Yazışma adresi makalenin sonunda belirtilmelidir.

Yazılar aşağıdaki adrese gönderilmeli ya da elden teslim edilmelidir.

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

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

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

ÖRNEK

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

ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL / WRITING RULES

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Scope: *Ortadoğu Medical Journal* is quarterly issued (March, June, September and December). The Journal accepts clinical and experimental research conducted in various fields of medicine, unique case reports, letters to the editor, and invited review articles on specific topics. Priority is given to researches and case reports on medical topics presenting regional differences in incidence and characteristics. Furthermore, national and international scientific meetings or symposiums to be held in the field of medicine are also announced via the Journal. The editor has the authority over publishing or not publishing the scientific letters written by the authors and the readers. Editor and Editorial Executive Board have the authority to directly reject a manuscript that do not meet the requirements herein, revise the manuscript themselves or return the manuscript to the author for revision.

Only unpublished manuscripts and those approved by the Editorial Board and Board of Reviewers are published in the Journal. The manuscripts submitted become eligible if two of the relevant three members of the Board of Reviewers deliver positive opinion.

Language of the Publication: The language of the journal is Turkish. The manuscript should involve an “abstract” written in English even if its language is Turkish. If, following the review process, the manuscript written in Turkish is accepted for publication, its exact translation to English may be required by the editor from the authors. For all articles involving research on human subjects, an expression indicating that the research is approved by the relevant Committee or that it is done in conformity with Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (www.wma.net/e/policy/b3.htm) should be inserted into “Method and Materials” section. It should be indicated within the manuscript that informed consent is signed by all people being involved in the research.

All of the authors are responsible for the content of the manuscripts. *Ortadoğu Medical Journal* does not accept any responsibility for the ideas put forward and comments made by the authors. Copyrights of the published articles remain with *Ortadoğu Medical Journal*. Published articles will not be re-published partly or wholly elsewhere without the **written approval of the Office of the Editor**. All authors should have actively contributed to the study.

Manuscript Formatting: The manuscript should be typed in “double-spaced” format in Times New Roman (TR) font. It should be typed in 12-point type for the Titles; 9 for the abstracts and 10 for the rest. The main text should involve the main titles below:

- **Abstract:** Structured Abstract (for researches)
- **Introduction:** It describes the background and purpose of the study supported by pertinent references
- **Materials (Patients) and Methods [for case reports: reporting the case]:**The followings are indicated: details of the clinical and technical process, study design, sample size, inclusion and exclusion criteria, materials used, data collection and analysis methods, statistical method used.
- **Findings (for researches only):** Results of the study are indicated precisely and clearly.
- **Discussion:** The results obtained are explained; relations found by other authors and their significance in terms of clinical practice are expressed.
- **Acknowledgements (if any):** Those, who contributed substantially towards the article by drafting the manuscript or making the research, may be acknowledged.
- **References:** Only essential references should be cited. All references must be numbered consecutively, in parenthesis, in the order in which they are cited in the text. When there are more than 6 authors in the study, the first 3 authors should be listed followed by “et al” (for references in Turkish, “ve ark”). Journal titles should be abbreviated in accordance with MEDLINE (www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=journals), and if a journal which is not indexed in Index Medicus will be cited as reference, full title of the Journal must be written. References between 15 and forty are permitted.

Structured Abstract and key words: Each manuscript should include abstracts written both in English and Turkish; the total number of words should be between 100 and 200 (for case reports and reviews: 50-100). However, the abstract (and key words in Turkish) written in Turkish is not required in case manuscripts are written in English and submitted from abroad. Abstract for researches should be structured and include the following sections: Aims, materials and methods, findings and results. There is no need to structure the abstracts for case reports and reviews.

Abstracts of the reviews should be in a format that precisely explains the main titles of the manuscript. Abstract should not include abbreviations, references and tables. There should be maximum 5 key words following this section. Key words should be written in alphabetical order and compiled from the list provided in Medical Subject Headings (MeSH) of Index Medicus.

Abbreviations

All abbreviations must be defined the first time they are used and should be displayed in parentheses. Abbreviations should be avoided in the title and abstract.

Units of measurement: Units of the metric system should be used.

Drugs: Generic names (trade names) of drugs should be written together with their dosing information, application methods and timing.

Numbers: Numbers between 1 and 10 should be written out in word form (ex. Five, six, seven..) and those above 10 should be written as Arabic numerals (11.13.15...). When a sentence starts with a number, it should be written out as a word (ex. Sixteen patients...).

Bacteria names: They should be abbreviated as given by the example: "Eschericia coli" can be abbreviated as such: E. coli.

Tables: A title should be provided for each table; tables should be typed on a seperate sheet and numbered with Roman numerals. Titles should be placed above the tables.

Figures and photographs: All figures should be numbered consecutively with Arabic numerals and have a title. Electronic versions of the figures should be submitted together with the manuscripts but as separate files in JPEG format. Authors are required to submit the originals of all figures when the manuscripts are approved to be published.

If a study involving coloured photograph or figure is approved to be published, authors are required to submit the colour printing fee. For the photographs including an image taken from a microscope, staining technique and augmentation used should be inserted in the title of the photograph.

Files of figures and photographs should be uploaded to online submission system one at a time and they should be titled preferably as "manuscriptcode_fig1.jpg"; Files names involving the names of the authors or institutions shouldn't be used.

Submission: It should be indicated in the enclosed cover letter that the text is read and approved by all authors, and the copyright will be transferred to the journal in case the manuscripts are approved to be published.

Correspondence address should be indicated at the end of the article.

Manuscripts should be sent to the address below or delivered by hand.

ADDRESS: DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.

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

www.dntortadoguyayincilik.com.tr

e-posta: dnt.ortadoguyayin@gmail.com

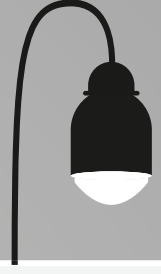
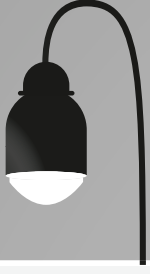
GSM: 0554 571 56 52

REFERENCES

References are consecutively numbered with Arabic numerals in parenthesis at the end of the manuscript in the order in which they are mentioned in the text.

EXAMPLE

Example	Jennett B, Teasdale G, Fry J, et al. Treatment for severe head injury. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1980; 43:289-295.
If the author is an institution,	Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. Hypertension. 2002; 40:679-86.
Supplemented example	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:S93-9.
Book	AU. TB. edition. PP: PU; Y.
Example	Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.
If the author(s) are Editor(ler) authors	Gilstrap LC, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. Operative obstetrics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002
Author(s) and editor(s)	Breedlove GK, Schorfheide AM. Adolescent pregnancy. 2nd ed. Wiczorek RR, editor. White Plains (NY): March of Dimes Education Services; 2001.
If the author is an institution	Royal Adelaide Hospital; University of Adelaide, Department of Clinical Nursing. Compendium of nursing research and practice development, 1999-2000. Adelaide (Australia): Adelaide University; 2001.
A part from a book	AU. TA. in: AU, editor(s), TB. PP: PU; Y. p FP-LP.
Example	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.
Conference book	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. 182-91.
In press	AU. TA. TP. In press Y.
Example	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



Ortadoğu
Yayincılık

Reklam Markanıza Güçlendirir...



ORTADOĞU HASTANESİ

Sağlıklı insan, sağlıklı toplum