



DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Cilt/Volume:30

Sayı/Number:2

Yıl/Year:2016



ISSN : 1300-6622

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ YAYINLARI

TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Cilt: 30 Sayı: 2 Yıl: 2016

Yayın No: 09.0100.0000.000/BY.015.106.781

ISSN: 1300 - 6622

1. Baskı

Derginin Sahibi : Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Adına Sahibi - Baş Editör, Prof. Dr. Oğuz DİCLE

Editör : Prof. Dr. Canan ÇOKER

Sorumlu Müdür : Prof. Dr. Erdem ÖZKARA

Editörler Kurulu : Prof. Dr. Mehmet Ali ÖZCAN, Prof. Dr. Hatice DURAK, Prof. Dr. İzge GÜNAL, Prof. Dr. Reyhan UÇKU, Prof. Dr. Salih KAVUKÇU, Prof. Dr. TunçALKIN, Prof. Dr. Zeynep GÜLAY, Prof. Dr. Dayimi KAYA, Prof. Dr. Erdem ÖZKARA, Prof. Dr. Sezer UYSAL, Prof. Dr. Taner K. ERDAĞ, Prof. Dr. Koray ATİLA

Teknik Kurul : Yunus KARSLI

Yönetici Editör : Işık EZBER

Yönetim Yeri : T.C. Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Sağlık Yerleşkesi İnciraltı 35340 İzmir

Yayının Türü : Yılda en az üç kez yayınlanan Akademik Hakemli Dergidir.
4 ayda bir yayımlanır.

Dergi URL : <http://www.journalagent.com/deutip>

Yazışma Adresi : Dokuz Eylül Üniversitesi - Tıp Fakültesi Dekanlığı Yayın Kurulu - İnciraltı 35340 İZMİR
Tel: (232) 4122263
e-posta: tipdergisi@deu.edu.tr

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nde yayımlanan yazıların yayın hakkı Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne aittir.

Dergide yayınlanan makalelerin bilim, içerik ve dil bakımından sorumluluğu yazarlarına aittir. Dergide yayınlanan makaleler kaynak gösterilmeden kullanılamaz.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi TÜRKİYE ATIF DİZİNİ'nde yer almaktadır.

Basım Yeri : Dokuz Eylül Üniversitesi Matbaası

Basım Tarihi : Ağustos 2016

Basım Adedi : 200 adet

Basım Yeri Adresi : Dokuz Eylül Üniversitesi Matbaası
DEÜ Tınaztepe Kampüsü 35390 Buca - İZMİR
Tel: 0(232)3019300 - Fax: 0(232)3019313

İçindekiler

Araştırma Yazıları

- Lösemilerde t(9;22) BCR-ABL Translokasyonunun Real-Time RT-PCR ile 10 yıllık sonuçlarının retrospektif değerlendirilmesi**, *Cumbur Gündüz, Burçin Tezcanlı Kaymaz, Vildan Bozok Çetintaş, Ash Tetik Vardarlı, Sunde Yılmaz, Süslüer, Duygu Aygüneş, Ayşegül Dalmazrak, Çağdaş Aktan, Ali Şahin Küçükarslan, Tuğçe Balcı, Çağla Kayabaşı, Besra Özmen Yelken* 55 - 59
- Anestezi yoğun bakım ünitesinde hasta yakını memnuniyetinin değerlendirilmesi**, *Kutlay Aydın, Murat Emre Tokur, Tuğçe Daş, Dilara Esmen, Enes Arslanoğlu, Eda Yaldırak, Elif Büyükkayalı, Begüm Demir, Rabia Yelli, Uğur Koca, Necati Gökmen* 61 - 70
- Polikistik over sendromlu kadınların serum lipid konsantrasyonlarının sağlıklı kadınlar ile kıyaslanması-geriye yönelik (Retrospektif) inceleme**, *Özgür Yılmaz, Halil Gürsoy Pala, Tuncay Küme, Burcu Artunç Ülkümen* 71 - 77
- Sulcus nervi dorsalis penis / clitoridis: anatomik bir çalışma**, *Funda Aksu, Sefa Kurt* 79 - 83

Olgu Sunumları

- Geç tam konjenital miyastenik sendrom**, *Yıldız Arslan, Figen Tokunoğlu, Aydın Kaya, Gülden Diniz Ünlü, Yaşar Zorlu* 85 - 88
- Evde bakım hastasının izlemi: Varfarin kullanımı**, *Muhter Çolak, Özden Gökdemir, Ülkü Bulut, Mehtap Kartal* 89 - 94
- Duş ile ilişkili hipotermi olabilir mi?**, *Önder Limon, Neşe Çoray, Gülçim Saraçoğlu, Hakan Topaçoğlu* 95 - 98
- Daha önce sağlıklı olan bebek hastada toplum kaynaklı *Chryseobacterium Meningosepticum* ilişkili Fatal Pnömoni ve Sepsis**, *Aysel Taktak, Yılmaz Akbaş, Murat Çapanoğlu, Gönül Tanır, Nilgün Erkek* 99 - 102

Lösemilerde t(9;22) BCR-ABL Translokasyonunun Real-Time RT-PCR ile 10 Yıllık Sonuçlarının Retrospektif Değerlendirilmesi

RETROSPECTIVE EVALUATION OF 10-YEAR RESULTS OF T (9; 22) BCR-ABL TRANSLOCATION VIA REAL-TIME RT-PCR IN LEUKEMIA

Cumhur GÜNDÜZ¹, Burçin Tezcanlı KAYMAZ¹, Vildan Bozok ÇETİNTAŞ¹, Aslı Tetik VARDARLI¹, Sunde Yılmaz SÜSLÜER¹, Duygu AYGÜNEŞ¹, Ayşegül DALMIZRAK¹, Çağdaş AKTAN¹, Ali Şahin KÜÇÜKASLAN¹, Tuğçe BALCI¹, Çağla KAYABAŞI¹, Besra Özmen YELKEN¹, Nur SELVİ GÜNEL¹, Çığır BİRAY AVCI¹, Buket KOSOVA¹, Zuhale EROĞLU¹, Serap AKSOYLAR², Nazan ÇETİNGÜL², Can BALKAN³, Deniz YILMAZ³, Yeşim AYDINOK³, Kaan KAVAKLI³, Mahmut TÖBÜ⁴, Murat TOMBULOĞLU⁴, Filiz BÜYÜKKEÇECİ⁴, Fahri ŞAHİN⁴, Güray SAYDAM⁴

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı, İzmir

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, İzmir

⁴ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir

ÖZ

Amaç: Kemik iliğindeki hematopoietik hücrelerin anormal birikimiyle karakterize olan kronik myeloid lösemi (KML) için t(9;22) kromozomal translokasyonu tanınan bir belirtidir. Philadelphia kromozomu oluşumuyla sonuçlanan translokasyon, KML olgularında gelişmekte ve hastalarının %95'inde görülmektedir ve akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve akut myeloid lösemi (AML)'de daha kötü bir prognoz göstergesidir. Bu çalışmada, Tıbbi Biyoloji Anabilim dalında 2004-2013 yılları arasında gelen KML ön tanı hastalarının t(9;22) analizi yapılarak, sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem ve gereçler: 2004-2013 yılları arasında gelen KML ön tanı olguların, BCR-ABL füzyon gen ekspresyonunun belirlenmesi, 361 çocuk ve 2433 erişkin olguda gerçekleştirilmiştir. Çocuk olgularının 125'i ve erişkin olgularının 626'sı takip hastası olup 3612 kan (%59) ve 2516 kemik iliği (%41) örneğinden total RNA veya mRNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim dalında 2004-2013 yılları arasında 6128 t(9;22) ekspresyon analizi gerçekleştirilmiştir. Takip hastası çocuklarda (yaş ortalaması 10,43±5,07) 2 ile 26 arasında değişen 545 analiz ve erişkin takip hastalarında (yaş ortalaması 51,07±14,63) ise 2 ile 30 arasında değişen 753 analiz gerçekleştirilmiştir. Çocuk olguların 38'i ve erişkin olguların 474'ü BCR-ABL füzyon gen ekspresyonu pozitif olarak belirlenmiştir.

Tartışma ve sonuç: BCR-ABL1 transkriptlerinin kan ve kemik iliğindeki kantitatif ölçümü, KML'nin ilk tanısı ve rutin tedavi sonrası t(9;22)-pozitif lösemili hücrelerin patobiyolojisini daha iyi anlamamız açısından önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kronik myeloid lösemi, Philadelphia kromozom, p210, BCR/ABL

Cumhur GÜNDÜZ

Ege Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji AD
İZMİR

ABSTRACT

Objective: The t(9;22) chromosomal translocation is a diagnostic marker for the chronic myeloid leukemia (CML) which is characterized by abnormal accumulation of hematopoietic cells in the bone marrow. The translocation resulting in the formation of the Philadelphia chromosome; develops in KML cases and is observed in 95% of patients, it is the indicator of poorer prognosis in acute lymphoblastic leukemia (ALL) and acute myeloid leukemia (AML). In this study, the CML pre-diagnosed patients in Medical Biology Department for the 2004-2013 period are analyzed for t(9; 22) and the results are evaluated.

Methods: The determination of BCR-ABL fusion gene expression for the CML pre-diagnosed patients between 2004-2013, has been conducted in 361 children and 2433 adult cases. 125 of children cases and 626 of adult cases are follow-up patients and total RNA or mRNA isolations are conducted for 3612 blood (%59) and 2516 bone marrow (%41) samples.

Results: In the Medical Biology Department, 6128 t(9;22) expression analysis are conducted for the 2004-2013 period. In follow-up children cases, (average age 10.43±5.07), 545 analyses changing between 2 and 26 are conducted; in follow-up adult cases (average age 51.07±14.63), 753 analysis changing between 2 and 30 are conducted. The BCR-ABL fusion gene expression determined to be positive for 38 children cases and for 474 adult cases.

Discussion and conclusion: The quantitative measurement of BCR-ABL in blood and bone marrow are important for initial diagnosis of CML and for better understanding of t(9; 22) leukemia positive cells' pathology after routine treatment.

Keywords: Chronic myeloid leukemia, Philadelphia chromosome, p210 BCR/ABL

Dokuzuncu kromozom ile 22. Kromozom arasında resiprokal translokasyon olan t(9;22), philadelphia (Ph) kromozomu, hematolojik malignansilerde ilk saptanan kromozom anomalisidir. 1960 yılında Philadelphia'da Pennsylvania Üniversitesi Tıp Fakültesinden Novell ve Hungerford KML hastalarından elde edilen 22. kromozomun normal hücrelerdeki aynı kromozomdan daha kısa olduğunu gözlemleyerek, kısa kromozomu "philadelphia kromozomu" olarak adlandırmışlardır (1). Translokasyonun kırık bölgeleri t(9;22)(q34;q11), 1973 yılında Rowley tarafından tanımlanmıştır (2). Ph kromozomu moleküler seviyede, 22q11 BCR geninin 5' bölgesinin, 9q34 bölgesine yerleşmiş olan ABL geninin (9 kromozom) 3' bölgesine birleşmesi ile oluşan BCR/ABL füzyon genidir (1). Bu füzyon, BCR içindeki kırılma noktalarına bağlı olarak, P190 BCR/ABL1 ve P210 BCR/ABL1 proteinlerini kodlayan *BCR/ABL1* şimerik gen formuyla sonuçlanmaktadır. KML olgularının çoğunda, 210-kDa ağırlığındaki onkojenik bir protein olan p210 sentezlenmektedir (1). KML' de BCR geni içerisindeki kırılmalar, 12 ve 16. ekzonlar arasında gerçekleşmektedir. Bu bölge, M-BCR (Major breakpoint cluster region) olarak tanımlanmaktadır (1-6). Bu bölgede sentezlenen p210 füzyon proteini, akrosentrik kromozom yapısında olup,

artmış tirozin kinaz aktivitesine ve anormal hücre lokalizasyonuna sahiptir (4). P210 BCR/ABL1, KML olgularının %95'inde, erişkin ALL olgularının %25-30'unda, çocuk ALL olgularının %2-5'inde ve nadir olarak da AML olgularında saptanmaktadır. Ph kromozomu oluşumuyla sonuçlanan translokasyon, KML için tanısıl bir belirteçtir. ALL ve AML 'de daha kötü bir prognozun göstergesidir.

Bu çalışmada, Tıbbi Biyoloji Anabilim dalında 2004-2013 yılları arasında analizi yapılan t(9;22) sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Tıbbi Biyoloji Anabilim dalına 2004-2013 yılları arasında gelen KML ön tanılı olguların, BCR-ABL füzyon gen ekspresyonunun belirlenmesi, 361 çocuk [156 kadın (%44) / 204 erkek (%56)] ve 2433 erişkin [1161 kadın (%48) / 1272 erkek (52)] olguda gerçekleştirilmiştir. Çalışma için etik kurul izni alınmıştır (Etik kurul 14-5/1). Çocuk olgularının 125' i ve erişkin olgularının 626'sı takip hastası olup 3612 kan (%59) ve 2516 kemik iliği (%41) örneğinden total RNA veya mRNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir. Standart, pozitif ve negatif kontroller için reaksiyon karışımı hazırlanarak, denatüre edilmiş RNA eklenerek,

cDNA sentez protokolü uygulanmaktadır. İki bin dört ile iki bin on iki yılları arasında (9;22) ekspresyonu, Light Cycler t(9;22) Quantification Kiti ile (Roche Applied Science, Mannheim, Germany) real time online RT-PCR ile belirlenmiş, ABL / GAPDH gen ekspresyonuna göre kantite edilmiştir (7). İki bin on üç yıldan itibaren uygulanan metot değiştirilmiş ve *ipsogen* BCR-ABL1 Mbc IS-MMR Kit kullanılmaya başlanmıştır (8). Kit protokolüne göre; kullanılan referans gen ABL'dir. Hem ABL hem de Mbc için farklı standartlar kullanılarak, Uluslararası skalada değerlendirme, IS-MMR kalibratör ile yapılmıştır. Olgulara ait parametrelerin tanımlayıcı istatistikleri, regresyon analizi ve "odds ratio" (OR) analizleri SPSS istatistik paket programında gerçekleştirilmiştir. Anlamlılık $p<0,05$ olarak alınmıştır.

BULGULAR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim dalında 2004-2013 yılları arasında 6128 t(9;22) ekspresyon analizi gerçekleştirilmiştir (Tablo I). Çocuk olgularının yaş ortalaması $10,43\pm5,07$ olup takip hastalarında 2 ile 26 arasında değişen 545 t(9;22) analizi ve erişkin takip hastalarında (yaş ortalaması $51,07\pm14,63$) ise 2 ile 30 arasında değişen 753 t(9;22) analizi gerçekleştirilmiştir. Çocuk olguların 38'i (%11) ve erişkin olguların 474'ü (%20) BCR-ABL füzyon gen ekspresyonu pozitif olarak belirlenmiştir.

On yıllık t(9;22) analizi sonuçları incelendiğine yıllara bağlı yıllara bağlı olarak analiz sayısında (Tablo II) anlamlı artış olduğu belirlendi [Şekil 1, ($R^2=0,9522$, $p<0,001$)]. Toplam pozitiflik değerlendirildiğinde % 29,54 oranında t(9;22) pozitifliği olduğu saptandı; 2004 ve 2013 yıllarında %46,58 ve %40,55 pozitiflik dikkat çekicidir.

Çocuk ve erişkin olgularda t(9;22) pozitifliği yıllara göre değerlendirildiğinde (Tablo III) çocuk olgularında 2004 yılı hariç son üç yılda (2011-2013) anlamlı artış gösterdiği ve 2006 yılına göre 2013 yılındaki t(9;22) pozitifliğindeki artışın 10,98 kat olduğu belirlenmiştir (OR=10,987 %95CI=1.437-83.835, $p=0,021$). Erişkin olgularda t(9;22) pozitifliği 2005-2012 yılları arasında ortalama %32,07 olarak belirlenmiştir. Son yılda (2013) 1,4 katlık bir artışla t(9;22) pozitifliğinin %44,47 olduğu saptanmıştır.

t(9;22) pozitifliği cinsiyet farklılığı açısından değerlendirildiğinde (Tablo IV) çocuk olgularda kızlarda daha yüksek oranda (%62,86) pozitif bulunduğu saptanmıştır. Yıllardaki oranlarına bakıldığında 2011 yılında kız olgularındaki pozitiflik oranı 1,31 kat artarak %82,61 olarak belirlenmiştir. Erişkin olgularda t(9;22) pozitifliği cinsiyet açısından farklılık göstermemektedir.

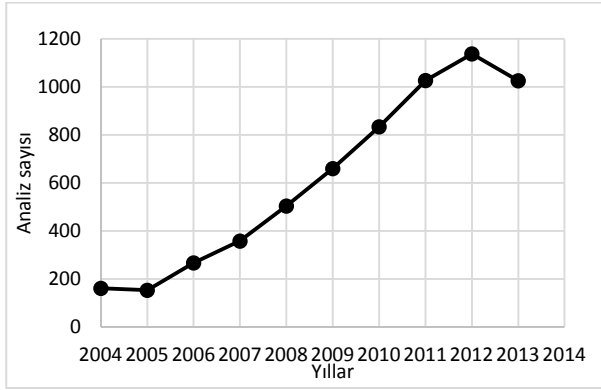
Tablo I: t(9;22) analizi yapılan olguların demografik özellikleri, kliniklere göre dağılımı ve test pozitiflikleri

	Çocuk		Erişkin		Toplam
	n	%	n	%	
Test Sayısı	788	12,86	5340	87,14	6128
Hasta Sayısı	361	12,92	2433	87,08	2794
Takip Hasta Sayısı	125	16,60	626	83,40	753
Test Tekrar Sayısı	545 (2-26)	13,33	3542 (2-30)	86,67	4087 (2-30)
Kadın/Kız	156(%44)	11,84	1161(%48)	88,16	1318
Erkek	204(%56)	13,82	1272 (%52)	86,18	1476
Yaş Ortalaması	10,43±5,07		51,07±14,63		46,22±19,12
Pozitif Hasta	38 (%10,53)	7,42	474 (%19,48)	92,58	512
Pozitif Test	105 (%13)	5,80	1705 (%32)	94,20	1810
NCN Ortalaması	847,96±5190,24		167,41±3555,04		206,88±3672,26
Kan	119 (%15)	3,29	3493 (%65)	96,71	3612
Kemik iliği	669 (%85)	26,59	1847 (%35)	73,41	2516

NCN=normalize kopya sayısı

Tablo II. Yıllara göre negatif ve pozitif t(9;22) analiz sayıları

Yıl	Negatif	Pozitif	% Pozitiflik	Toplam
2004	86	75	46,58	161
2005	107	46	30,07	153
2006	189	78	29,21	267
2007	252	106	29,61	358
2008	350	154	30,56	504
2009	470	190	28,79	660
2010	640	194	23,26	834
2011	762	265	25,80	1027
2012	852	286	25,13	1138
2013	610	416	40,55	1026
Toplam	4318	1810	29,54	6128

**Şekil 1.** Yıllara göre yapılan t(9;22) analiz sayıları**Tablo III.** Çocuk ve erişkin olguların t(9;22) pozitifliğinin yıllara göre dağılımı

Yıllar	Çocuk			Erişkin		
	Negatif	Pozitif	% Pozitiflik	Negatif	Pozitif	% Pozitiflik
2004	16	11	40,74	70	64	47,76
2005	35	3	7,89	72	43	37,39
2006	38	1	2,56	151	77	33,77
2007	69	5	6,76	183	101	35,56
2008	51	3	5,56	299	151	33,56
2009	89	5	5,32	401	185	31,57
2010	65	3	4,41	575	191	24,93
2011	117	23	16,43	645	242	27,28
2012	123	25	16,89	729	261	26,36
2013	90	26	22,41	487	390	44,47
Toplam	693	105	13,16	3612	1705	32,07

Tablo IV. Çocuk ve erişkin olguların t(9;22) pozitifliğinin cinsiyete göre dağılımı

Yıllar	Çocuk		Erişkin	
	Erkek (%)	Kız (%)	Erkek (%)	Kadın (%)
2004	2 (18,18)	9 (81,82)	38 (59,38)	26 (40,63)
2005	1 (33,33)	2 (66,67)	17 (39,53)	26 (60,47)
2006	1 (100,00)	0 (0,00)	36 (46,75)	41 (53,25)
2007	3 (60,00)	2 (40,00)	53 (52,48)	48 (47,52)
2008	3 (100,00)	0 (0,00)	86 (56,95)	65 (43,05)
2009	2 (40,00)	3 (60,00)	87 (47,03)	98 (52,97)
2010	1 (33,33)	2 (66,67)	95 (49,74)	96 (50,26)
2011	4 (17,39)	19 (82,61)	120 (49,59)	122 (50,41)
2012	10 (40,00)	15 (60,00)	134 (51,34)	127 (48,66)
2013	12 (46,15)	14 (53,85)	193 (49,49)	197 (50,51)
Toplam	39 (37,14)	66 (62,86)	859 (50,38)	846 (49,62)

Tablo V. İlk tanı t(9;22) pozitifliğinin yıllara göre dağılımı

	Çocuk	%	Erişkin	%	Toplam	%
2004	3	14,29	19	18,63	22	17,89
2005	2	6,45	16	25,81	18	19,35
2006	1	3,23	38	27,14	39	22,81
2007	3	6,67	32	23,70	35	19,44
2008	2	7,41	36	17,56	38	16,38
2009	2	4,00	45	17,79	47	15,51
2010	1	3,45	30	10,49	31	9,84
2011	6	15,79	91	22,09	97	21,56
2012	10	21,28	96	20,92	106	20,95
2013	8	19,05	71	18,73	79	18,76
Toplam	38	10,53	474	19,48	512	18,32

İlk tanı t(9;22) pozitifliği çocuk olgularında %10,53 erişkin olgularda %19,48 olarak belirlenmiştir. Yıllara göre değişimi incelendiğinde çocuk olgularında son 3 yılda (2011-2013) ilk tanı t(9;22) pozitifliği belirgin bir şekilde artmıştır. En yüksek olarak 2006 yılına göre 2012 yılında 6,6 kat artış gözlenmiştir (OR=6,5957, %95CI=0,8036-54,1370, $p=0,078$). İlginç olarak 2010 yılında hem çocuk olgularında (%3,45) hem erişkin olgularda (%9,84) en düşük ilk tanı t(9;22) pozitifliği olduğu saptanmıştır.

TARTIŞMA

Kanser, belirli genlerde ortaya çıkan mutasyonlar sonucu oluşan, hüresel seviyedeki genetik bir bozukluktur (2). Kanser hücrelerinde oluşan kromozomal

düzeydeki genetik değişiklikler, gen ürünlerinin ya da aktivitelerinin değişimine neden olabilmektedir (2,3,5). Bu genetik değişiklikler kanser gelişiminin incelenmesinin temelinde ve tümör oluşumunda oldukça önemlidir (3). Hematolojik kanserler kromozom kayıp ve kazanımları içermelerine rağmen daha çok tipik translokasyonlarla karakterizedir. Bazı hematolojik kanserlerde bu translokasyonlar, hastalığı sınıflandıracak kadar özeldir (9). KML olgularının %95'i, yetişkin ALL olgularının %25-30'u, Philadelphia kromozomu varlığında, t(9;22) translokasyonuna sahiptir. Philadelphia kromozomu, Bcr-Abl füzyon proteinlerinin ekspresyonuyla t(9;22)(q34;q11) translokasyonu sonucunda oluşmaktadır. BCR/ABL tarafından oluşan malign transformasyon, onun abl tirozin kinaz aktivitesine bağlı olarak kritiktir. Aynı zamanda, hibrid genin bir parçası olan bcr, malign fenotipin gerçekleşmesinde de yer almaktadır (10). Çalışmamızın temelinde, KML patogenezinden sorumlu t(9;22)(q34;q11) translokasyonunun ürünü olan BCR-ABL1 geninin kantitatif analizi yer almaktadır.

KML olgularında qRT-PCR gibi moleküler yöntemler ile bcr-abl genin yeniden yapılanması ile oluşan Ph kromozomunun varlığı ile tedavi takibi gerçekleştirilebilmektedir. Tedavi sonrasında hastaların taşıdıkları Ph+ hücrelerinin oranının doğru bir şekilde tespit edilmesi, tedaviye verilen cevabın belirlenmesi açısından oldukça önemlidir. Tedavi sonrasında artan BCR-ABL1 RNA seviyeleri, hastalık ilerlemesi riskini önemli bir şekilde arttırmaktadır (11). Bu yüksek riskli hastaların erken tespiti, nüks öncesinde, terapötik strateji için erken değişiklik yapılmasına izin verebilecektir. Böylece, BCR-ABL1 transkriptlerinin kan ve kemik iliğindeki kantitatif ölçümü, klinik uygulamalarda t(9;22)-pozitif lösemili hücrelerin patobiyolojisini daha iyi anlamamızı sağlayacaktır.

Sonuç olarak belirli periyotlarda ölçülen t(9;22) ekspresyonu, KML'nin ilk tanısı ve rutin tedavi sonrası minimal rezidüel hastalık takibi ve prognozun belirlenmesi için gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Nowell P, Hungerford D. A minute chromosome in chronic granulocytic leukemia. *Science* 1960;132:1497.
2. Rowley JD. Letter. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 1973;243(5405):290-3.
3. Zheng X, Oancea C, Henschler R, Malcolm A. S. Moore, Ruthard M. Reciprocal t(9;22) ABL/BCR Fusion Proteins: Leukemogenic Potential and Effects on B Cell Commitment. *PLoS One* 2009;4(10):e7661.
4. Klug, SW, Cummings RM. Genetik Kavramlar. Öner C. Vol. 2, Palme Yayıncılık, Ankara, 2002.
5. Schulz W. *Molecular Biology of Human Cancers*. Springer Science and Business Media, 2005;219-226.
6. Telegeev GD, Dubrovskaya AN, Dybkov MV, Maliuta SS. Influence of BCR/ABL fusion proteins on the course of Ph leukemias. *Acta Biochim Pol* 2004;51(3):845-9.
7. Müller MC, Saglio G, Lin F, Pfeifer H, Press RD, Tubbs RR, Paschka P, Gottardi E, O'Brien SG, Ottmann OG, Stockinger H, Wiecek L, Merx K, König H, Schwindel U, Hehlmann R, Hochhaus A. An international study to standardize the detection and quantitation of BCR-ABL transcripts from stabilized peripheral blood preparations by quantitative RT-PCR. *Haematologica* 2007;92(7):970-3.
8. Mauté C, Nibourel O, Réa D, Coiteux V, Gardel N, Preudhomme C, Cayuela JM; GBM-HM. Calibration of BCR-ABL1 mRNA quantification methods using genetic reference materials is a valid strategy to report results on the international scale. *Clin Biochem* 2014;47(13-14):1333-6.
9. Moore FR, Rempfer CB, Press RD. Quantitative BCR-ABL1 RQ-PCR Fusion Transcript Monitoring in Chronic Myelogenous Leukemia. *Methods Mol Biol* 2013;999:1-23.
10. Yaghmaie M, Ghaffari SH, Ghavamzadeh A, et al. Frequency of BCR-ABL Fusion Transcripts in Iranian Patients with Chronic Myeloid Leukemia. *Arch Iranian Med* 2008;11(3):247-251.
11. Hickey FB, Cotter TG. Identification of transcriptional targets associated with the expression of p210 Bcr-Abl. *Eur J Haematol* 2006;76:369-383.

Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde Hasta Yakını Memnuniyetinin Değerlendirilmesi

THE EVALUATION OF THE SATISFACTION OF PATIENTS' RELATIVES IN ANESTHESIA INTENSIVE CARE UNIT

Kutlay AYDIN¹, Murat Emre TOKUR¹, Tuğçe DAŞ², Dilara ESMEN², ENES ARSLANOĞLU², Eda YALDIRAK², Elif BÜYÜKKAYALI², Begüm DEMİR², Rabia YELLİ², Uğur KOCA¹, Necati GÖKMEN¹

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir

² Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrenci, İzmir

ÖZ

Amaç: Hastanemiz Yoğun Bakım Ünitesinin kalitesinin belirlenmesi ve geliştirilmesi amacıyla hasta yakınlarının memnuniyetinin anket formuyla değerlendirilmesi planlanmıştır.

Yöntem ve gereçler: Mayıs 2015-Temmuz 2015 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nde en az 3 gün yatan hasta yakınlarının anket uygulaması ile memnuniyetleri değerlendirilmiştir. Her hastanın birden fazla hasta yakınına (n=187) anket soruları yüzyüze görüşme yoluyla sorularak doldurulmuş ve doldurulan anketler değerlendirilmiştir.

Bulgular: Anketi doldurmak istemeyen hasta yakını sayısı 37 kişi olarak kaydedilmiştir. Anketi cevaplama oranı %80,2 olarak bulunmuştur. Anketimizin sonuçlarına göre hasta yakınları hastalarının bakım ve tedavisinden, gösterilen ilgiden, bilgilendirmeden iyi derecede memnun bulunmuşlar, hastalarının durumunu ve yoğun bakım koşullarını iyi derecede algılayabilmişlerdir. Hasta yakınları duygularına gösterilen ilgiden ve karar verme sürecinden orta derecede memnun bulunmuşlardır. Yoğun bakım ünitesinin bekleme ortamından düşük derecede memnun bulunmuşlardır.

Tartışma ve sonuç: Çalışmamızda YBÜ çalışanları bilgi, beceri ve hasta yakınları ile iletişimde başarılı bulunmuştur. Ancak bekleme salonu koşulları düzeltilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Yoğun bakım ünitesi, hasta yakını memnuniyeti, anket

ABSTRACT

Objective: A questionnaire to assess the satisfaction of the patients' relatives in order to determine the quality and development of the Intensive Care Unit was planned.

Methods: Between May 2015 - July 2015, the satisfaction of the relatives of patients presenting more than 3 days has been investigated via a questionnaire in the ICUs of Anesthesiology and Reanimation Department of Dokuz Eylül University Medicine Faculty. At least one questionnaire was filled out for each patient (n=187). Each patient's questionnaires were filled out by face to face interview with their close relatives.

Results: Number of relatives unwilling to complete the questionnaire was recorded as 37. The questionnaire response rate was found to be 80.2%. According to our questionnaire results, patients' relatives are found to be well satisfied with the treatment and care of their patients, information given and concern shown to them.

Kutlay AYDIN

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı

İZMİR

They are also able to perceive the condition of their patient and the conditions of the ICU in high grade. Patients relatives are found to be moderately satisfied with the interest shown to their feelings, decision-making processes and low satisfied with the waiting room.

Discussion and conclusion: In our study, Staffs of the ICU seemed to be successful in knowledge, skill and communication with the patients' relatives. Besides, we think that waiting room conditions require to be improved.

Keywords: Intensive care unit, family satisfaction, questionnaire

Sağlık hizmetinin kalite ve güvenliğini geliştirmek dünya genelindeki sağlık sistemi için önemli bir konudur (1). Dünyada sağlık sektöründe özelleşme ve sağlık sigortalarının yaygınlaşması ile birlikte, verilen sağlık hizmetinin kalitesinin değerlendirilmesi önem kazanmış, kalitenin değerlendirilmesinde de memnuniyetin ölçülmesi kilit rol oynamıştır (2-5). Hastaların beklentileri ve memnuniyet arasındaki ilişki üzerinde çok durulmuştur (5). Hasta memnuniyetinde hastaların istek ve beklentilerinin rolü üzerinde fikir birliği sağlanamamıştır (5,6). Hastalara belli aralıklarla yapılan vizitlerde hastaların semptomları, fiziksel durumu gibi bir takım parametrelerle beraber hastaların memnuniyeti değerlendirilmiştir (7). Yoğun bakım ihtiyacı olan hasta sayısında da artış meydana gelmesi ile yoğun bakım ünitelerinde kalite değerlendirmeleri önem kazanmış ve kalite standartlarını belirlemek için çalışmalar yapılmıştır (8,9). Başlangıçta yoğun bakımlarda kalite belirleyicileri olarak mortalite, yatış süresi ve hastaların fonksiyonel durumları göz önünde bulundurulmuş, ilerleyen zamanlarda ise yoğun bakım ünitelerinde hasta ve hasta yakınlarının memnuniyetleri de değerlendirilmeye başlamıştır (2,10). Ancak yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çoğunluğunun bilinci kapalı olduğundan anket değerlendirilmesine katılamayacakları için bu konuda hasta yakınlarının görüşlerine başvurulmuştur. Böylelikle, hasta yakınlarının memnuniyet değerlendirmeleri, yoğun bakım ünitelerinde verilen sağlık hizmetinin kalitesinin sorgulanmasında önemli ölçütlerden biri olmuştur (2). Yoğun bakımda yatan hastanın aile bireylerinin hastaları hakkında karar vermek için bir vekil olarak davranmaları gerekmekte, bu nedenle onların üstlenmek zorunda kaldıkları bu rol çok ağır bir stres ve duygusal yük oluşturmaktadır (11). Aile memnuniyeti nicel ve nitel ölçümlerle şimdiye kadar ayrı ayrı değerlendirilmesine

rağmen her iki konu bir arada çok az çalışmada incelenmiştir (12).

Bu çalışmadaki amaç anestezi yoğun bakım ünitesinde yatan hasta yakınlarının memnuniyetini değerlendirebilmek ve verilen hizmeti iyileştirebilmek için hastanın tedavisi ve bakımı, hasta hakkında verilen bilginin niteliği, yoğun bakım ünitesi çalışanlarının hasta yakınına karşı tutumları, karar verme süreci ile ilgili memnuniyetinin araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Etik kurulundan onay alındıktan sonra Mayıs 2015-Temmuz 2015 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesi'nde en az 3 gün yatan hastaların yakınları çalışmaya alındı. Anket soruları Erdal ve ark.(2) çalışmalarında kullanmış oldukları anket sorularından oluşturuldu. Bu çalışma Öğrenci Çalışma Modülleri (ÖÇM) projesi olarak Tıp Fakültesi 2. Sınıf öğrencileri ile birlikte hazırlandı.

Hasta yakınlarına anket uygulaması hastaların yoğun bakıma yatışının üçüncü gününde veya devam eden günde yapıldı. On sekiz ile seksen yaş aralığındaki, birinci ve ikinci derece hasta yakınları çalışmaya alındı ve bilgilendirilmiş onamları alındı. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hasta yakınları çalışmaya alınmadı. Anket uygulaması çalışmaya katılan tıp öğrencileri yardımıyla soruların yüz yüze sorulması yoluyla yapıldı. Çalışmamızda ölçek bölümündeki anket sorularının 5 puanlık değerlendirme skalasına göre değerlendirilmesi istendi (Ölçek kısmındaki 1., 2. ve 4. soruda en kötü: 1, en iyi: 5, 3. ve 5-30 arasındaki sorularda en iyi: 1, en kötü: 5 olarak değerlendirildi).

Anketin, hasta yakınının demografik özellikleri ile ilgili olan giriş kısmının ardından gelen ölçek bölümü hasta

yakınlarının memnuniyetinin değerlendirildiği bölümler olarak hazırlandı. Bu bölümler sırasıyla yoğun bakım ünitesi çalışanlarının hasta yakınına karşı olan ilgi, tavır ve davranışları, yoğun bakım ünitesinin lojistik destek ve ortam koşulları, hasta yakınının hastası ile ilgili alması gereken kararlar sürecinde yoğun bakım ünitesi çalışanlarının hasta yakınına yaklaşımları, hastanın bakım ve tedavisi, hasta yakınlarına verilen bilginin anlaşılabilirliği, tutarlılığı, kalitesi ve bilgi verme sıklığının yeterliği, hasta yakınının yoğun bakım ünitesinin işleyişi ve hastasına uygulanan tedaviyle ilgili algı düzeyi ve yoğun bakım ünitesi çalışanlarının hasta yakınlarıyla kurdukları sosyal ilişkilerde, duygusallıklarına etkileri şeklindedir.

İstatistik

Hasta yakınlarını tanımlayan kategorik verilerde yüzde ve frekans sunulmuştur.

Ölçeğin yanıtlarının tanımlayıcı sunumunda her alt bölüm (İlgi, bekleme salonu, karar, bakım ve tedavi, bilgilendirme, algılama, duygusallığa etki) 1 ile 5 arasında değerlendirdikleri memnuniyet dereceleri Likert skalası 0 ile 100 arasında puanlara çevrilmiştir. Tanımlayıcı olarak minimum-maximum (min-max), ortalama±standart sapma (ort ± SD) ile sunulmuştur ve her soru için soruya verilen yanıtların 5'li skalasında frekans ve yüzdeleri ile de tanımlanmıştır. Ölçeğin 7 alt bölümünden alınan puanların temel bağımsız değişken grupları (cinsiyet, yakınlık derecesi, daha önce yoğun bakımda yatan akraba varlığı, hasta ile birlikte yaşama durumu, hastayı ziyaret sıklığı, yaşanılan yer, eğitim düzeyi) arasında farkına t-test ile analiz edilerek bakılmıştır. $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Mayıs 2015-Temmuz 2015 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Anestezi Yoğun Bakım Ünitesinde yatan hasta sayısı toplamı 114'dür.

Her hastanın birden fazla hasta yakınına (n=187) anket soruları yüzyüze görüşme yoluyla sorularak doldurulan anketler değerlendirilmiştir. Anketi doldurmak istemeyen hasta yakını sayısı 37 kişi olarak kaydedilmiştir. Anketi cevaplama oranı %80,20 olarak bulunmuştur. Hasta yakınlarının demografik verileri Tablo I'de görülmektedir.

En yüksek memnuniyet puanı $88,73 \pm 14,66$ puan ile "Hastanın bakımı ve tedavisi" bölümünde, en düşük memnuniyet puanı ise $53,72 \pm 22,69$ puan ile "Yoğun Bakım Ünitesi Bekleme Salonu ve Lojistik Destek" bölümünde saptandı. Bölümlerin hesaplanan memnuniyet puanları Tablo II'de verilmiştir.

Hasta yakınına ilgi bölümüne bakıldığında memnuniyet puanı $87,27 \pm 15,91$ 'dür. Bekleme salonunda kendisini terk edilmiş ve yalnız hissediyor musunuz sorusuna hasta yakınlarının %64'ü hiçbir zaman olarak cevap vermiştir (Tablo III). Hasta yakınına ilgide eğitim düzeyi ile ilişkisi incelendiğinde yüksek eğitim düzeyine sahip grupta memnuniyet daha yüksek olarak saptanmıştır ($p=0,013$, Tablo X)

Bekleme salonunun memnuniyet puanı $53,72 \pm 22,69$ 'dür. Bu diğer gruplar arasında en düşük memnuniyet puanıdır. "Bekleme salonu ihtiyaçlarınızı karşılıyor mu?" sorusuna hasta yakınlarının % 52'si her zaman veya çoğu zaman olarak cevap verilmiştir.

Hasta yakınlarının %46,60'sı (her zaman, çoğu zaman) hastalarının yoğun bakım dışındaki işleri ile bizzat ilgilenmek zorunda kaldıklarını ifade etmişlerdir.

Bekleme salonunu iyi ve çok iyi derecede bulan kişi oranı %49,40 olup %50'nin altındadır. Bekleme salonu ve lojistik destek ile ilgili değerler Tablo IV'de verilmiştir.

Karar verme sürecinin memnuniyet puanı $72,08 \pm 26,75$ 'dir. Karar verme süreci ile ilgili değerler Tablo V'de verilmiştir.

Birinci derecede yakınlarda, ikinci derece yakınlarla göre karar verme sürecinden memnuniyet daha fazladır ($p=0,003$, Tablo X). Ayrıca hastayla birlikte yaşayan hasta yakınlarında karar verme sürecinden memnuniyet daha yüksektir ($p=0,001$, Tablo X).

Tablo I. Hasta Yakını Demografik Bilgilerinin Dağılımı (n=150)

		N	%
Cinsiyet	Kadın	84	56
	Erkek	66	44
Yakınlık Derecesi	Eş	8	5,30
	Ebeveyn	24	16
	Kardeş	30	20
	Çocuk	51	34
	İkinci Derece Akraba	37	24,70
Daha önce yoğun bakımda yatan akraba varlığı	Var	56	37,30
	Yok	94	62,70
Hasta ile Birlikte Yaşama Durumu	Evet	62	41,30
	Hayır	88	58,70
Hastayı ziyaret etme sıklığı (haftada)	<1	16	10,70
	1-3 defa	100	66,70
	4-5 defa	23	15,30
	6-7 defa	11	7,30
Yaşanılan Yer	Bulunduğu şehirde	92	61,30
	Şehir dışında	58	38,70
Eğitim Düzeyi*	Okuma/Yazma yok	5	3,30
	İlköğretim	57	38
	Lise	37	24,70
	Üniversite	50	33,30

* n=149

Tablo II. Bölümlerden hesaplanan memnuniyet puanların dağılımı

	Min- Maks	Ort± SD
Hasta yakınına ilgi	25,00-100,00	87,27±15,91
Bekleme salonu ve lojistik destek	0,00-100,00	53,72±22,69
Karar verme süreci	6,25-100,00	72,08±26,75
Hastanın bakımı ve tedavisi	30,00-100,00	88,73±14,66
Hasta yakınının bilgilendirilmesi	3,57-100,00	82,76±17,59
Algılama	8,33-100,00	86,22±19,57
Hasta yakınının duygusallığına etki	5,00-100,00	79,96±21,47

Tablo III. Hasta yakınına ilgi (n=150)

		N	%
S2. Bekleme alanında kendinizi terk edilmiş veya yalnız hissediyor musunuz?	Her Zaman	14	9,30
	Çoğu Zaman	5	3,30
	Kararsızım	7	4,70
	Bazen	28	18,70
	Hiçbir zaman	96	64
S23. Çalışanlar size karşı kibar ve anlayışlı davranıyorlar mı? *	Çok iyi	112	74,70
	İyi	26	17,30
	Orta	10	6,70
	Kötü	0	0
	Çok kötü	1	0,70
S24. Hastanızın durumunda önemli herhangi bir değişiklik olduğunda birinin sizi evden arayacağına inanıyor musunuz?	Çok iyi	108	72,00
	İyi	29	19,30
	Orta	9	6
	Kötü	1	0,70
	Çok kötü	3	2,00

* n=149

Tablo IV. Bekleme Salonu ve Lojistik Destek (n=148)

		n	%
S3. Bekleme salonu ihtiyaçlarınızı karşılayabiliyor mu?*	Her Zaman	47	31,30
	Çoğu Zaman	31	20,70
	Kararsızım	20	13,30
	Bazen	21	14,00
	Hiçbir Zaman	31	20,70
S4. Yoğun bakım ünitesi dışında hastanızla ilgili yapılması gereken işler için bizzat ilgilenmek durumunda kalıyor musunuz?	Her Zaman	44	29,30
	Çoğu Zaman	26	17,30
	Kararsızım	8	5,30
	Bazen	37	24,70
	Hiçbir Zaman	33	22
S30. Oturduğunuz bekleme salonu konforu nasıldır?	Çok iyi	34	23
	İyi	39	26,40
	Orta	37	25
	Kötü	13	8,80
	Çok kötü	25	16,90

*n=150

Tablo V. Karar Verme Süreci (n=149)

		N	%
S5. Hastanızın tedavisi ve bakımı ile ilgili karar verme aşamalarında, sizin de bu sürece dahil edildiğinizi hissettiniz mi?*	Her Zaman	74	50,00
	Çoğu Zaman	27	18,20
	Kararsızım	15	10,10
	Bazen	19	12,80
	Hiçbir Zaman	13	8,80
S6. Karar verme aşamasında kendinizi desteklenmiş hissettiniz mi?	Her Zaman	74	49,70
	Çoğu Zaman	34	22,80
	Kararsızım	16	10,70
	Bazen	12	8,10
	Hiçbir Zaman	13	8,70
S7. Hastanızın tedavi ve bakımı üzerinde kontrol sahibi olduğunuzu hissettiniz mi?*	Her Zaman	62	41,30
	Çoğu Zaman	29	19,30
	Kararsızım	21	14
	Bazen	18	12
	Hiçbir Zaman	20	13,30
S8. Hastanızın tedavi ve bakımı ile ilgili karar verme aşamasında, endişelerinizin giderilmesi ve sorunlarınızın yanıtlanması için yeterince zamanınız oldu mu?	Her Zaman	85	57
	Çoğu Zaman	31	20,80
	Kararsızım	6	4
	Bazen	22	14,80
	Hiçbir Zaman	5	3,40

* n=148, ** n=150

En yüksek memnuniyet puanı 88,58±16,08 puan ile "Hastanın bakımı ve tedavisi" bölümündedir. "Yoğun bakım ünitesi çalışanlarının hastanızı önemseyip önemseymediğini düşünüyor musunuz?" sorusuna %91,30 iyi veya çok iyi olarak cevap vermiştir. Tedavinin eksiksiz yapıldığına güven %79,30'dür (iyi, çok iyi). Doktor ve hemşirelerin beceri ve yetenekleri %90 üzerinde iyi veya çok iyi olarak değerlendirilmiştir. Hasta yakınları ziyaret sırasında kendilerini rahatsız eden bir durumla karşılaştınız mı sorusuna %77,30 hiçbir zaman olarak cevap vermiştir. Bakım ve tedavi ile ilgili değerler Tablo VI'da verilmiştir.

Ayrıntılı istatistik incelemede bakım ve tedavide hasta ile beraber yaşayan hasta yakınlarının memnuniyeti, hasta ile birlikte yaşamayan hasta yakınlarının memnuniyetine göre daha yüksek bulunmuştur ($p=0,011$, Tablo X).

Hasta yakınlarının bilgilendirilmesinde memnuniyet puanı 82,76±17,59'dir. Bilgi almanın sıklığını %77,30 iyi veya çok iyi olarak, bilgi almanın kolaylığını %70,60 iyi veya çok iyi olarak değerlendirmiştir. Alınan bilgi anlaşılabilirliğini %89,30 iyi veya çok iyi bulmuştur. Hasta yakınları verilen bilginin güvenilirliğini %90 iyi veya çok iyi bulmuştur. Bilginin öğrenmek istedikleri konuları içerdiğini ifade etmişlerdir (%82,60 iyi veya çok iyi). Ayrıca hemşire ve doktordan aynı doğrultuda bilgi aldıklarını (%83,90 iyi veya çok iyi), aile üyelerine aynı bilginin verildiğini bildirmişlerdir (%85,80 iyi veya çok iyi). Hasta yakınlarının bilgilendirilmesi ile ilgili değerler Tablo VII'de verilmiştir.

Algılama memnuniyet puanı 86,22±19,57'dir. Hasta yakınları hastalarının neden yoğun bakımda yattığını %88 iyi veya çok iyi, yapılanların neden yapıldığını ve yoğun bakım çalışma düzenini anlayıp anlamadıklarını 87,30 iyi veya çok iyi olarak ifade etmişlerdir. Algılama ile ilgili bilgiler Tablo VIII'de verilmiştir.

Tablo VI. Hastanın Bakım ve Tedavisi (n=150)

		N	%
S1. Hastanızı ziyaret ettiğinizde sizi rahatsız eden bir durumla karşılaştınız mı?	Her Zaman	6	4
	Çoğu Zaman	3	2
	Kararsızım	6	4
	Bazen	19	12,70
	Hiçbir Zaman	116	77,30
S9. Yoğun bakım ünitesi çalışanlarının hastanızı önemseyip önemseymediğini düşünüyor musunuz?	Çok iyi	101	67,30
	İyi	36	24
	Orta	11	7,30
	Kötü	1	0,70
	Çok kötü	1	0,70
S10. Hastanıza uygulanan tedavinin eksiksiz yapıldığına güven duyuyor musunuz?	Çok iyi	104	69,30
	İyi	30	20
	Orta	10	6,70
	Kötü	5	3,30
	Çok kötü	1	0,70
S11. Hemşirelerin beceri ve yeteneklerini nasıl değerlendirirsiniz? *	Çok iyi	95	64,20
	İyi	42	28,40
	Orta	9	6,10
	Kötü	2	1,40
	Çok kötü	0	0
S12. Doktorların beceri ve yeteneklerini nasıl değerlendirirsiniz? *	Çok iyi	99	66,40
	İyi	41	27,50
	Orta	7	4,70
	Kötü	1	0,70
	Çok kötü	0	0

*(n=148)

Tablo VII. Hasta Yakınının Bilgilendirilmesi (n=150)

		N	%
S13. Hastanızın durumu hakkında size verilen bilginin sıklığını nasıl değerlendirirsiniz? *	Çok iyi	68	45,30
	İyi	48	32,00
	Orta	26	17,30
	Kötü	4	2,70
	Çok kötü	3	2
S14. Hastanız hakkında bilgi almanın kolaylığını nasıl değerlendirirsiniz?	Çok iyi	65	43,30
	İyi	41	27,30
	Orta	31	20,70
	Kötü	10	6,70
	Çok kötü	3	2
S15. Hastanız hakkında verilen bilginin anlaşılabilirliğini nasıl değerlendirirsiniz?	Çok iyi	86	57,30
	İyi	48	32,00
	Orta	11	7,30
	Kötü	4	2,70
	Çok kötü	1	0,70
S16. Hastanız hakkında verilen bilginin güvenilirliğini nasıl değerlendirirsiniz?	Çok iyi	92	61,30
	İyi	43	28,70
	Orta	9	6
	Kötü	5	3,30
	Çok kötü	1	0,70
S17. Hastanız hakkında verilen bilgi, öğrenmek istediğiniz her konuyu içeriyor mu?	Çok iyi	92	61,30
	İyi	32	21,30
	Orta	21	14,00
	Kötü	3	2
	Çok kötü	2	1,30
S18. Hastanız hakkında hemşire ve doktordan aldığınız bilgi aynı doğrultuda mı? **	Çok iyi	89	59,70
	İyi	36	24,20
	Orta	16	10,70
	Kötü	2	1,30
	Çok kötü	5	3,40
S19. Hastanız hakkında bilgi alan aile üyelerine aynı bilgi mi veriliyor, yoksa yapılan açıklamalarda farklı şeyler mi söyleniyor? **	Çok iyi	94	63,50
	İyi	33	22,30
	Orta	13	8,80
	Kötü	7	4,70
	Çok kötü	1	0,70

* n=149, ** n=148

Tablo VIII. Algılama (n=150)

		N	%
S20. Hastanızın takip ve tedavisinin servis şartlarında yapılması yerine neden yoğun bakım ünitesinde yapıldığını anlıyor musunuz?	Çok iyi	103	68,70
	İyi	29	19,30
	Orta	13	8,70
	Kötü	3	2
	Çok kötü	2	1,30
S21. Hastanıza ne olduğunu ve yapılanların neden yapıldığını anlıyor musunuz?	Çok iyi	96	64,00
	İyi	35	23,30
	Orta	15	10,00
	Kötü	3	2
	Çok kötü	1	0,70
S22. Yoğun bakım ünitesini koşullarını ve çalışma düzenini anlıyor musunuz?*	Çok iyi	94	62,70
	İyi	30	20
	Orta	15	10
	Kötü	6	4
	Çok kötü	4	2,70

* n=149

Tablo IX. Hasta Yakınının Duygusallığına Etki (n=150)

		N	%
S25. Yoğun bakım ünitesi hemşirelerinden biri şu anki duygularınızla ilgilendi mi?	Çok iyi	76	50,70
	İyi	42	28
	Orta	21	14
	Kötü	4	2,70
	Çok kötü	7	4,70
S26. Yoğun bakım ünitesi doktorlarından biri şu anki duygularınızla ilgilendi mi?	Çok iyi	82	54,70
	İyi	39	26
	Orta	20	13,30
	Kötü	3	2
	Çok kötü	6	4
S27. Hastanızı ziyaret ederken kendinizi rahat hissediyor musunuz?	Çok iyi	86	57,30
	İyi	30	20
	Orta	23	15,30
	Kötü	7	4,70
	Çok kötü	4	2,70
S28. Sizi üzen ve sıkıntı duyduğunuz konuları yoğun bakım hemşireleri ile paylaşabiliyor musunuz?*	Çok iyi	70	47
	İyi	47	31,50
	Orta	18	12,10
	Kötü	6	4
	Çok kötü	8	5,40

Algılama memnuniyeti açısından istatistik incelemelerde erkek ve kadın grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,041$, Tablo X).

Duygusallığa etkinin ortalama puanı $79,96 \pm 21,47$ olarak bulunmuştur. Hasta yakınları hemşire ve doktorların duygularıyla ilgilendiğini düşündüklerini bildirmişlerdir (sırasıyla %78,70 ve %80,70 iyi veya çok iyi). Ziyaret sırasında kendilerini rahat hissettiklerini (%77,30 iyi veya çok iyi) ve sıkıntı duydukları konuları hemşire ve doktorlarla paylaşabildiklerini bildirmişlerdir (78,50 ve %81,90 iyi veya çok iyi).

Erkek grupta hasta yakınının duygusallığına etkide memnuniyet kadın gruptan daha yüksektir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,016$, Tablo X).

Tablo X. Bölümlerin Demografik Verilere Göre Dağılımı

	Cinsiyet (%)			Eğitim Düzeyi (%)			Yakınlık Derecesi (%)			Birlikte Yaşama (%)		
	K (n=84) ort ±SD	E (n=66) ort±SD	p	Düşük (n=62) ort ±SD	Yüksek (n=88) ort ±SD	p	1. derece (n=113) ort ±SD	2. derece (n=37) ort ±SD	p	Evet (n=62) ort ±SD	Hayır (n=88) ort ±SD	p
Hasta yakınına ilgi	85,01±16,80	90,15±14,31	0,050	83,46±16,63	89,96±14,90*	0,013	87,02±16,47	88,06±14,23	0,731	87,50±14,99	87,12±16,61	0,886
Bekleme salonu ve lojistik destek	55,75±24,54	51,13±19,98	0,217	54,70±18,02	53,03±25,55	0,658	52,28±22,99	58,10±21,47	0,176	52,15±26,30	54,82±19,84	0,478
Karar verme süreci	69,41±29,17	75,47±23,10	0,170	74,29±27,88	70,52±25,98	0,397	75,77±23,94	60,81±31,72*	0,003	82,96±17,42*	64,41±29,48	0,001
Hastanın bakımı ve tedavisi	86,72±16,61	91,28±11,34	0,058	89,03±11,86	88,52±16,42	0,835	88,53±14,61	89,32±15,00	0,779	92,33±11,72*	86,19±16,00	0,011
Hasta yakınının bilgilendirilmesi	81,12±18,92	84,84±15,62	0,199	84,15±13,21	81,77±20,13	0,416	82,36±18,44	83,97±14,83	0,630	85,77±13,38	80,64±19,83	0,079
Algılama	83,33±20,85	89,89±17,26*	0,041	84,00±20,59	87,78±18,78	0,246	85,61±20,08	88,06±18,05	0,512	86,96±17,95	85,70±20,72	0,699
Hasta yakınının duygusallığına etki	76,25±24,22	84,69±16,35*	0,016	78,87±20,11	80,73±22,47	0,602	80,13±21,59	79,45±21,40	0,869	83,46±17,98	77,50±23,41	0,094

*= $p<0,05$

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda yoğun bakım ünitelerinde verilen sağlık hizmetinin kalitesini bu ünitelerde yatan hastaların yakınlarına memnuniyet anketi uygulayarak değerlendirdik.

Her hastanın birden fazla hasta yakınına (n=187) anket formları verilerek, doldurulan anketler değerlendirilmiştir. Anketi cevaplama oranı % 80,2 olarak bulunmuştur. Anket cevaplanma oranları Erdal ve ark.(2) anketinde %52,60, Heyland ve ark.(3) anketinde %66, Hunziker ve ark.(10) anketinde %69, Schwarzkopf ve ark.(12) anketinde %28, Stricker ve ark.(14) anketinde %75,4 oranındadır. Bu sonucumuz diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında yüksek bir katılım yüzdesi göstermektedir

En yüksek memnuniyet puanı 88,58±16,08 puan ile "Hastanın bakımı ve tedavisi" bölümündedir. Yoğun bakım ünitesi çalışanlarının hastanızı önemseydiğini düşünüyor musunuz sorusuna %91,30 iyi veya çok iyi olarak cevap vermiştir. Tedavinin eksiksiz yapıldığına güven %79,30'dür (iyi, çok iyi). Doktor ve hemşirelerin

beceri ve yetenekleri %90 üzerinde iyi veya çok iyi olarak değerlendirilmiştir. Hasta yakınları "ziyaret sırasında sizi rahatsız eden bir durumla karşılaştınız mı?" sorusuna %77,30 oranında hiçbir zaman olarak cevap vermiştir. Bu sonucumuz hasta yakınlarının bakım ve tedaviden genel olarak memnun olduklarını göstermektedir. Buna göre hasta yakınlarının büyük çoğunluğunun yoğun bakımda çalışan sağlık personelinin görevlerini eksiksiz yaptığına dair güvenlerinin tam olduğunu düşünebiliriz. Bizim sonuçlarımıza benzer şekilde Erdal ve ark. (2) 2013'de, Erden ve ark. (15) 2010 yılında, Heyland ve ark.(3) 2001'de yaptıkları çalışmalarda da hastaların bakım ve tedavisi ile ilgili memnuniyet değerlendirmesinde hasta yakınlarının yüksek derecede memnun olduğu (memnuniyet puanı 100 üzerinden sırasıyla 87±13, 87±9, 88±22) saptanmışlardır. Sonuçlarımızın ayrıntılı istatistiksel değerlendirilmesi yapıldığında bakım ve tedavide hasta ile beraber yaşayan hasta yakınlarının memnuniyeti, hasta ile birlikte yaşamayan hasta yakınlarının memnuniyetine göre daha yüksek bulunmuştur. Bu sonucun, hasta ile birlikte yaşayan hasta yakınlarının yapılanları daha iyi anlamaları

ve sorumluluğu hastane çalışanlarıyla paylaşmaktan memnun olmalarına bağlanabileceğini düşünmekteyiz.

Hasta yakınına ilgi bölümüne bakıldığında memnuniyet puanı $87,27 \pm 15,91$ 'dür ve memnuniyet sıralamasında ikinci sıradadır. Bu da hasta yakınlarının ilgiden genel anlamda memnun oldukları şeklinde yorumlanmıştır. Hasta yakınları kendilerini bekleme salonunda terk edilmiş ve yalnız hissetmemektedirler. Hasta yakınları çalışanları kibar ve anlayışlı bulmakta ve hastanın durumunda değişiklik olduğunda kendilerinin haberdar edileceğini düşünmektedirler. Erdal ve ark. (2) yaptığı çalışmada hasta yakınına ilgide elde edilen puan 75 ± 22 olup bu çalışmada memnuniyet sıralamasında 4. sırada yer almıştır. Bizim çalışmamızda memnuniyetin daha yüksek saptanması hasta yakınlarının hastaları ile ilgili gerekli olduğunda hastaneden aranarak bilgilendirileceklerine güven duymalarına bağlanmıştır.

Algılama bölümü hasta yakınlarından 3. sırada yüksek puan almıştır. Algılama bölümünün memnuniyet puanı $86,22 \pm 19,57$ 'dir. Hasta yakınları hastalarının neden yoğun bakımda yattığını, yapılanların neden yapıldığını ve yoğun bakım çalışma düzenini iyi anladıkları sonucuna varılmıştır. Sonuçlarımızın ayrıntılı istatistik değerlendirmesinde erkekler mevcut durumu daha iyi algıladıklarını ifade etmişlerdir ($p=0,041$). Erdal ve ark.(2)'nın yaptığı çalışmada memnuniyetin yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda memnuniyetin iyi olmasının bilgilendirmenin iyi yapılması ve doğru iletişimden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Hasta yakını bilgilendirmesi ile ilişkili memnuniyet puanı $82,76 \pm 17,59$ 'dir. Bilgilendirme bu puan ile dördüncü sırada yer almaktadır. Bilgi almanın sıklığı, bilgi almanın kolaylığı, bilgi anlaşılabilirliği yüksek oranda iyi ve çok iyi bulunmuştur. Hasta yakınları verilen bilgiyi güvenilir bulmakta ve öğrenmek istedikleri her konuyu içerdiğini düşünmektedirler. Hemşire ve doktordan aynı doğrultuda bilgi aldıklarını ve aile üyelerine aynı bilginin verildiğini bildirmişlerdir. Daha önce yapılan çalışmalarda bilgilendirme konusunda genelde memnuniyet düşük bulunmakla beraber (10,14), memnuniyetin yüksek olduğu sonuçlar da elde edilmiştir (3). Bizim çalışmamızda memnuniyetin yüksek olmasının

bilgilendirmenin genelde aynı doktorlar tarafından yapılması ve bu doktorların hastayla ilgilenen doktorlar olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.

Duygusallığa etkinin ortalama puanı $79,96 \pm 21,47$ olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki memnuniyet sıralamasında 5. sıradadır. Hasta yakınları hemşire ve doktorların duygularıyla ilgilendiğini düşünmektedirler. Ziyaret sırasında kendilerini rahat hissetmekte ve sıkıntı duydukları konuları hemşire ve doktorlarla paylaşabilmektedirler.

Yapılmış diğer benzer çalışmalarda hasta yakınları kendi ihtiyaçlarına gösterilen ilgi, duygusal destek, umut verme gibi alanlarda yoğun bakım ünitesinde çalışan hemşire ve doktorlardan zayıf düzeyde memnun bulunmuşlardır (10,14). Bunun nedeni, tüm dünyada yoğun bakım ünitesi çalışanlarının hastaya odaklanmaları ve hasta yakınının ihtiyaçlarının geri planda kalması olabilir. Bizim çalışmamızda memnuniyet sıralamasında hasta yakınlarının duygusallığına etkinin 5. sırada yer alması aynı sebebe bağlanabilir. Ayrıntılı istatistik incelemelerde erkek grupta hasta yakınının duygusallığına etkide memnuniyet kadın gruptan daha yüksektir ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,016$). Sonucumuz kadınların ayrıntılara erkeklerden daha fazla önem vermeleri ve daha zor memnun olmaları ile açıklanabilir.

Bekleme salonunun memnuniyet puanı $53,72 \pm 22,69$ dür. Bu diğer gruplar arasında en düşük memnuniyet puanıdır. Bekleme salonundan memnuniyetin düşük olmasının bekleme salonumuzun yoğun bakıma yakın ve yeterli şartlara sahip olmaması nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bu sonuç bekleme salonu şartlarının iyileştirilmesi gerekliliği şeklinde yorumlanmıştır. "Bekleme salonu ihtiyaçlarınızı karşılıyor mu?" sorusuna hasta yakınlarının % 52'si her zaman veya çoğu zaman olarak cevap vermiştir. Bu değer yarıdan fazla olmakla beraber diğer cevaplara göre düşük bir orandadır. Ayrıca yapılmış çalışmalara bakıldığında tüm dünyada hasta yakınlarının yoğun bakım ünitelerinin bekleme salonlarından zayıf veya orta düzeyde memnun olduğu saptanmıştır (2,10,14). Schwarzkopf ve ark. yoruma dayalı değerlendirme sonuçlarıyla bekleme

salonunun iyileştirilmesi gerektiği sonucuna varmışlardır (12). Bekleme salonu ortamından memnuniyetin $74,43 \pm 27,22$ ile nispeten daha yüksek bulunduğu çalışmalar da vardır (3). Hasta yakınlarının %46,60'sı hastalarının yoğun bakım dışındaki işleri ile bizzat ilgilenmek zorunda kaldıklarını ifade etmişlerdir. Hastanemizde hastanın yoğun bakım dışında yapılması gereken işlemlerinde transport işi personel ve doktor tarafından gerçekleştirilmektedir. Buna rağmen ilaçların temin edilmesi konusunda hasta yakınlarına sık olarak ihtiyaç duyulması bu konuda etken olabilir.

Tüm sonuçlar değerlendirildiğinde bekleme salonunda memnuniyetin düşük olduğu ve şartlarının iyileştirilmesi gerekliliği, ayrıca özellikle birinci derece hasta yakınların hastalarının yoğun bakım dışındaki işleri ile ilgilenmek zorunda kaldıkları ve bu konuda çözüm üretilmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Karar verme süreciyle ilişkili memnuniyet puanı $72,08 \pm 26,75$ ile 6. sırada yer almaktadır. Karar verme sürecinden genel anlamda hasta yakınları memnun bulunmuştur. Hasta yakınları karar verme sürecine dahil olduklarını, karar aşamasında desteklendiklerini, tedavi ve bakım üzerinde kontrol sahibi olduklarını düşünmektedirler. Ayrıca karar aşamasında endişelerinin giderilmesi için yeterince zamanlarının olduğunu ifade etmişlerdir. Ancak karar verme sürecinin diğer bölümlere göre 6. sırada yer alması sorgulanması gereken bir konudur.

Ayrıntılı istatistik analizlerde birinci derecede yakınlarda, ikinci derece yakınlar göre karar verme sürecinden memnuniyet daha fazladır ($p=0,003$) ve bu sonuç birinci derece yakınların karar verme sürecine daha fazla dahil edilmelerine bağlanabilir. Ayrıca hastayla birlikte yaşayan hasta yakınlarında karar verme sürecinden memnuniyet daha yüksektir ($p<0,05$). Bu sonuç hastayla birlikte yaşayan hasta yakınlarının karar verme sürecine daha aktif katılmalarına bağlanabilir. Sonuçlarımıza benzer şekilde daha önce Erdal ve ark. (2) (70 ± 26) ve Heyland ve ark. (3) yaptığı çalışmada da (76 ± 29) genel olarak karar verme süreci ile ilgili hasta yakınlarının memnuniyetleri yüksek bulunmuş, bu konuda hasta yakını ile iletişim ve yeterli, doğru ve

anlaşılabilir bilgi vermenin, sorulara yeterli zamanı ayırmanın etken olabileceği belirtilmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda hastanın bakım ve tedavisinde, hasta yakınına ilgide, hasta yakınının bilgilendirilmesi ve algılama bölümünde memnuniyet düzeyi oldukça iyi bulunmasına rağmen bekleme salonu ve lojistik destek konularında düzeltilmesi gereken durumların olduğunu saptadık. Fiziksel koşullar ve personel desteği ile ilgili düzeltilmesi gereken noktaları üst yönetimle paylaşarak iyileştirme yapılacağı beklentisindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Hewson-Conroy KM, Elliott D, Burrell AR. Quality and safety in intensive care- A means to an end is critical. *Aus Crit Care* 2010;23:109–129.
2. Erdal Ç, Tunali Y, Dilmen Ö, Akçıl F, Yentür E. Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların yakınlarının memnuniyetinin değerlendirilmesi. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi* 2013;11:64-71.
3. Heyland DK, Tranmer JE. Measuring family satisfaction with care in the intensive care unit: The development of a questionnaire and preliminary results. The KGH ICU Research Working Group. *J Crit Care* 2001;16:142-9.
4. Hekkert KD, Cihangir S, Kleefstra SM, van den Berg B, Kool RB. Patient satisfaction revisited: A multilevel approach. *Soc Sci Med* 2009;69:68–75.
5. Williams B, Coyle J, Healy D. The meaning of patient satisfaction: an explanation of high reported levels. *Soc Sci Med* 1998;47:1351-59.
6. Avis M, Bond M, Arthur A. Questioning Patient satisfaction: An empirical investigation in two outpatient clinics. *Soc Sci Med* 1997;44:85-92.
7. Jackson JL, Chamberlinc J, Kroenke K. Predictors of patient satisfaction. *Soc Sci Med* 2001;52:609-20.
8. Pronovost PJ, Berenholtz SM, Ngo K, McDowell M et al. Developing and pilot testing quality indicators in the intensive care unit. *J Crit Care* 2003;18:145-55.
9. De Vos M, Graafmans W, Keesman E, Westert G et al. Quality measurement at intensive care units: which indicators should we use? *J Crit Care* 2007;22:267 – 274.
10. Hunziker S, McHugh W, Sarnoff-Lee B, Cannistraro S, Ngo L, Marcantonio E, et al. Predictors and correlates of

- dissatisfaction with intensive care. *Crit Care Med* 2012;40:1554-65.
11. Kodali S, Stametz RA, Bengier AC, Clarke DN, Layon AJ. Family experience with intensive care unit care: Association of self-reported family conferences and family satisfaction. *J Crit Care* 2014;2:641-644.
 12. Schwarzkopf D, Behrend S, Skupin H, Westermann I, Riedemann NC. Family satisfaction in the intensive care unit: a quantitative and qualitative analysis. *Intensive Care Med* 2013;39:1071-79.
 13. Wall RJ, Engelberg RA, Downey L, et al. Refinement, scoring and validation of the Family Satisfaction in the Intensive Care Unit (FS-ICU) survey. *Crit Care Med* 2007;35:271-79.
 14. Stricker KH, Kimberger O, Schmidlin K, et al. Family satisfaction in the intensive care unit: what makes the difference? *Intensive Care Med* 2009;35:2051-9.
 15. Erden İA, Pamuk AG, Akıncı SB ve ark. Yoğun Bakım Ünitesinde aile memnuniyetinin değerlendirilmesi. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi* 2010;8:18-25.

Polikistik Over Sendromlu Kadınların Serum Lipid Konsantrasyonlarının Sağlıklı Kadınlar ile Kıyaslanması- Geriye Yönelik (Retrospektif) İnceleme

COMPARISON OF THE SERUM LIPID CONCENTRATIONS BETWEEN WOMEN WITH PCOS AND HEALTHY WOMEN- A RETROSPECTIVE STUDY.

Özgür YILMAZ¹, Halil Gürsoy PALA², Tuncay KÜME³, Burcu ARTUNÇ ÜLKÜMEN²

¹ Manisa Merkezefendi Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Manisa

² Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı, Manisa

³ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir

ÖZ

Amaç: Hiperlipidemi, PKOS'da en sık görülen metabolik bozukluklardan birisidir. Bu nedenle biz bu çalışmada PKOS'lu ve ek sağlık problemi olmayan kadınlar arasındaki lipid parametrelerini kıyaslayarak incelediğimiz popülasyonda hangi parametreler arasında farklılıklar olduğunu ve bu farklılıkların düzeyini incelemeyi amaçladık.

Yöntem ve gereçler: 45 PKOS'lu ve 45 sağlıklı kadın yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) kıyaslamalı olarak retrospektif olarak incelendi. Serum açlık total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol, trigliserid, glukoz ve insülin düzeyleri değerlendirildi.

Bulgular: Gruplar arasında serum açlık glukoz, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve insülin konsantrasyonları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Serum trigliserid ($121,13\pm42,633$ mg/dL ve $94,444\pm41,809$ mg/dL; $p=0,004$) ve serum total testosteron konsantrasyonu ($46,422\pm18,551$ ng/mL ve $36,546\pm14,365$ ng/mL; $p=0,006$) ise PKOS'lularda anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Lineer regresyon analizinin sonuçlarına göre sadece trigliserid düzeyleri PKOS ile anlamlı birliktelik gösteriyordu ($\beta=0,262$; $p=0,016$).

Tartışma ve sonuç: Bir metabolik bozukluk olarak PKOS'da hiperlipidemi beklenen bir bulgu olsa da; incelenen popülasyonlara bağlı olarak farklı sonuçlar mevcuttur. Bundan dolayı PKOS'lu kadınlara uygulanacak tedavilerin uygun planlanması amacı ile ülkemize ait geniş sayıda olguyu içeren longitudinal çalışmalardan elde edilecek verilere ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: HDL kolesterol, LDL kolesterol, Hiperlipidemi, Polikistik over sendromu, Trigliserid

ABSTRACT

Objective: Hyperlipidemia is the one of the most common metabolic disorders in PCOS. Therefore in this study we aim to evaluate lipid concentrations in women with or without PCOS in our population.

Methods: Fifty five women with PCOS and fifty five age and body mass index (BMI) matched healthy women were retrospectively assessed. Fasting serum high-

Özgür YILMAZ

Manisa Merkezefendi Devlet Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği
MANISA

density lipoprotein(HDL) kolesterol, low-density lipoprotein (LDL) kolesterol, and total kolesterol, triglyceride, glucose and insulin concentrations were evaluated.

Results: There were no significant differences between two groups according to serum fasting total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, glucose and insulin concentrations ($p>0.05$). Serum triglycerides (121.13 ± 42.633 mg/dL versus 94.444 ± 41.809 mg/dL; $p=0.004$) and total testosterone concentrations (46.422 ± 18.551 ng/mL versus 36.546 ± 14.365 ng/mL; $p=0.006$) were significantly higher in women with PCOS. According to linear regression analysis, only triglyceride levels were associated with PCOS ($\beta=0.262$; $p=0.016$).

Discussion and conclusion: Although, as a metabolic disorder, hyperlipidemia is an expected finding in PCOS; there are conflicting results depending on the evaluated population. Therefore advanced longitudinal studies are necessary to explain the relationship between PCOS and lipid levels in our country.

Keywords: HDL kolesterol, LDL kolesterol, hyperlipidemia, Polycystic ovary syndrome, Triglyceride

Polikistik over sendromu (PKOS) ilk defa 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından açıklanamayan 7 hastalarının cerrahisi sırasında iki taraflı polikistik overleri farketmeleri ile saptanmıştır. PKOS tanısı günümüzde kronik oligo veya anovulasyon, klinik veya laboratuvar hiperandrojenizm; hiperandrojenizm'e sebep olabilecek başka bir klinik tablonun (konjenital adrenal hiperplazi veya virilizan tümörler gibi) mevcut olmaması ve overlerde bilateral polikistik ovarian morfoloji görülmesi kriterleri ile tanımlanmaktadır (1). PKOS %5-10 görülme sıklığı ile reproduktif çağıdaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. İlerleyen dönemlerde araştırmacılar sendromun etkisinin sadece reproduktif işlevlerle sınırlı olmadığını aynı zamanda metabolik ve kardiovasküler sistemleri de etkilediğini göstermişlerdir (2). İnsülin direnci PKOS ve kardiometabolik sendromun her ikisinin de önemli bir patolojik niteliğidir. PKOS'lu kadınlarda bozulmuş glukoz toleransı, tip 2 diabetes mellitus, obesite, hipertansiyon ve dislipidemi gibi, koroner ve vasküler hastalık insidansı da sağlıklı kadınlara kıyasla artmıştır. Ayrıca PKOS'da birçok inflamatuvar belirteçlerin seviyelerinde de artış saptanmıştır. PKOS'daki insülin direncinin hücrel ve moleküler mekanizmaları halen tam olarak anlaşılamamıştır (3,4).

PKOS ile komplike kadınlar fenotip olarak tip 2 diyabetes mellitus'lu ve metabolik sendromlu kadınlara benzerlik göstermekte olup santral obesite %80'inde mevcuttur (5-7). Laboratuvar bulgusu olarak dislipidemi ise bu sendromdan etkilenen kadınlarda sık tanımlanan

bir bulgudur. Ancak incelenen lipid parametrelerine ilişkin birbirinden farklı sonuçlar vardır. İlave olarak da incelenen popülasyonlara bağlı olarak da değişik sonuçların ortaya çıkması bu sendromdan etkilenen kadınlara yapılacak öneriler hakkında tam bir uzlaşma sağlanamamasına sebep olmaktadır (5-12). Bundan ötürü biz bu çalışmada yaş ile vücut kitle indeksi (VKİ) karşılaştırmalı PKOS'lu ve ek sağlık problemi olmayan kadınlar arasındaki lipid parametrelerini kıyaslayarak incelediğimiz popülasyonda hangi parametreler arasında farklılıklar olduğunu ve bu farklılıkların düzeyini incelemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu retrospektif çalışma Manisa Merkezefendi Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran hastalara ait veri kayıtlarının bu hastanede kullanılan yazılım sisteminin (Probel Bilgisayar Yazılım Donanım San. Tic. Ltd. Şti, İzmir, Türkiye) geriye yönelik incelenmesi ile elde edildi. On sekiz ile 38 yaş arasındaki Polikistik Over Sendromlu 45, 18 ile 38 yaş arasındaki normal menstrüel sikluslu 45 olmak üzere toplam 90 olgunun kayıtları incelendi. PKOS tanısı Rotterdam uzlaşma kriterlerine göre hiperandrojenisme yol açacak başka klinik tablonun bulunmamasının ardından belirtilen şu üç kriterlerden en az ikisinin var olması ile konuldu; kronik oligomenore (yıllık menstruasyon sayısının altı veya daha az sayıda olması), serum total testosteron konsantrasyonunda yükseklik olarak tanımlanan

biyokimyasal hiperandrojenizm ve yapılan klinik değerlendirmede ve pelvik ultrasonografide polikistik ovarian morfoloji (her iki overde 0,8-1,2 cm büyüklüğünde çevresel yerleşimli on adet ve üzeri kistler) saptanması (13). Menstrüel siklus düzeni normal, pelvik ultrasonografi değerlendirmesinde overlerde polikistik morfoloji olmayan ve serum total testosteron düzeyi normal sınırlar içinde bulunan olgular yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) kıyaslamalı olarak sağlıklı gruba dahil edildi.

Bu çalışmada PKOS'lu ve sağlıklı kadınlardaki serum açlık glukoz, insulin, trigliserid, total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL kolesterol) ve düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL kolesterol) düzeyleri değerlendirilmiştir. Serum glukoz konsantrasyonları ölçümleri glukoz oksidaz yöntemi (BT Products, İzmir, Türkiye) ile yapıldı ve analiz içi değişkenlik katsayısı (CV) değeri %1,1 iken, analizler arası CV değeri ise %2,5 idi. Serum insülin konsantrasyonları enzim immunoassay metodu ile uygun kit kullanılarak yapılmıştı (DRG International, ABD), ve analiz içi CV değeri %2,6 iken; analizler arası CV değeri ise %2,9 idi. Serum lipid konsantrasyonları ise enzimatik metod (BT Products, İzmir, Türkiye) kullanılarak ölçüldü. Analiz içi CV değerleri total kolesterol için %1,5, trigliserid için %2,49, HDL-kolesterol için %1 ve LDL kolesterol için %1 idi. Analizler arası CV değerleri ise total kolesterol için %2,3, trigliserid için %1,6, HDL-kolesterol için %2,3 ve LDL kolesterol için %2,3 idi. İnsülin direnci ise insülin direnci homeostatik model değerlendirmesi indeksi'nin (homeostasis model assessment of insulin resistance – HOMA-IR) belirtilen şu formülüne göre hesaplandı: $HOMA-IR = (\text{serum açlık insulin (mU/mL)} \times \text{serum açlık glukoz (mg/dL)}) / 405$ (14).

Gebe kadınlar, sigara içenler, erken menopoz dönemindeki kadınlar, emzirenler, tanı konulmuş hipertansiyon, diabetes mellitus ve adrenal gland hastalığı bulunan kadınlar çalışmaya dahil edilmediler. Çalışma etik kurul onayı alındıktan sonra gerçekleştirildi.

İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler SPSS v.15,0 (SPSS Inc. Chicago, IL, ABD) bilgisayar programı kullanılarak yapıldı.

Değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD), şeklinde ifade edildi. Değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t-testi kullanıldı. Değişkenlerin birbirleri arasındaki korelasyonlar Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. Değişkenlerin birbirleri arasındaki sebep-sonuç ilişkileri ise çoklu regresyon analizi ile değerlendirildi, p değerinin $<0,05$ olması anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma popülasyonu'na ait demografik veriler Tablo I'de gösterilmiştir. Her iki grup arasında yaş ($p=0,735$), boy ($p=0,741$), VKİ ($p=0,1$), vücut ağırlığı ($p=0,067$), bel çevresi ($p=0,206$) ve bel/kalça oranı ($p=0,165$) yönünden anlamlı fark bulunmuyordu. PKOS grubunda kalça çevresi anlamlı olarak daha yüksek saptandı (PKOS=108,2 \pm 15,005 cm ve kontrol: 101,02 \pm 8,156 cm; $p=0,006$). Gruplara ait laboratuvar verilerine ilişkin veriler Tablo II'de gösterilmiştir. Gruplar arasında serum açlık glukoz ($p=0,188$), total kolesterol ($p=0,389$), HDL kolesterol ($p=0,085$), LDL kolesterol ($p=0,486$) ve insülin ($p=0,234$) konsantrasyonları ile serum total kolesterol/HDL kolesterol ($p=0,064$) oranı arasında anlamlı fark bulunmuyordu. Bununla beraber, serum trigliserid (121,13 \pm 42,633 mg/dL'e karşı 94,444 \pm 41,809 mg/dL; $p=0,004$) ve serum total testosteron konsantrasyonu (46,422 \pm 18,551ng/mL'e karşı 36,546 \pm 14,365ng/mL; $p=0,006$) ile trigliserid/HDL kolesterol oranı (2,469 \pm 1,02'e karşı 1,839 \pm 1,029; $p=0,005$) PKOS'lularda anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

PKOS ile lipid düzeyleri arasındaki potansiyel birlikteliği incelemek amacı ile lineer regresyon modeli oluşturuldu (Tablo III). Bu modele göre serum trigliserid, total kolesterol, HDL kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri bağımsız değişkenler; PKOS ise bağımlı değişken olarak tasarlandı. Bu analizin sonuçlarına göre serum total kolesterol ($p=0,458$), HDL kolesterol ($p=0,206$) ve LDL kolesterol ($p=0,779$) düzeyleri PKOS ile anlamlı birliktelik göstermez iken; sadece trigliserid düzeyleri anlamlı birliktelik gösteriyordu ($\beta=0,262$; $p=0,016$).

Tablo I. Çalışma popülasyonuna ait demografik verilerin kıyaslanması

	PKOS (n=45)	Kontrol(n=45)	p değeri
Yaş (yıl)	23,62±5,883	24,02±5,281	0,735
Boy (cm)	161,58±9,93	160,52±5,874	0,741
Vücut Ağırlığı (kilogram)	67,8667±16,268	62,4378±10,957	0,067
Vücut Kitle İndeksi(kg/m ²)	26,2012±6,753	24,237±4,15	0,1
Bel çevresi (cm)	85,111±10,687	81,778±10,687	0,206
Kalça Çevresi (cm)	108,20±15,005	101,02±8,156	0,006
Bel Kalça oranı	0,787±0,076	0,808±0,064	0,165

Bağımsız örneklem t-testi kullanıldı. Değişkenler ortalama ± standart sapma şeklinde ifade edildi. p değerinin 0,05'den küçük olması anlamlı kabul edildi. PKOS: Polikistik Over Sendromu

Tablo II. Çalışma popülasyonuna ait laboratuvar bulguların kıyaslanması

	PKOS (n=45)	Kontrol(n=45)	p değeri
Glukoz(mg/dL)	89,155±7,546	87,422±4,418	0,188
Trigliserid (mg/dL)	121,13±42,633	94444±41,809	0,004
Total Kolesterol (mg/dL)	170,64±28,924	165,89±22,839	0,389
HDL Kolesterol (mg/dL)	50,993±9,099	54,894±11,944	0,085
LDL Kolesterol (mg/dL)	102,32±3064	97,984±28,147	0,486
Total Kolesterol/ HDL Kolesterol Oranı	3,441±0,81	3,138±0,722	0,064
Trigliserid/ HDL Kolesterol Oranı	2,469±1,02	1,839±1,029	0,005
Total Testosteron (ng/mL)	46,422±18,551	36,546±14,365	0,006
İnsülin (µU/ml)	13,984±6,514	12,507±5,079	0,234
HOMA-IR	3,074±1,415	2,693±1,075	0,154

Bağımsız örneklem t-testi kullanıldı. Değişkenler ortalama ± standart sapma şeklinde ifade edildi. p değerinin 0,05'den küçük olması anlamlı kabul edildi. Kısaltmalar: HDL yüksek dansiteli lipoprotein, HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance; LDL: düşük dansiteli lipoprotein; PKOS: Polikistik Over Sendromu

Tablo III. PKOS ile trigliserid, total kolesterol, HDL-kolesterol ve LDL kolesterol arasındaki potansiyel birlikteliği incelemek amacı ile yapılan çoklu lineer regresyon analizi sonuçları*

	Beta Katsayı değeri	p değeri
Trigliserid	0,262	0,016
Total Kolesterol	0,121	0,458
HDL Kolesterol	-0,142	0,206
LDL Kolesterol	-0,045	0,779

* PKOS bağımlı değişken; Serum açlık Trigliserid, Serum açlık total kolesterol, Serum açlık HDL ve Serum açlık LDL ise bağımsız değişkenler olarak tasarlanıp model oluşturuldu. p değerinin 0,05'den küçük olması anlamlı kabul edildi.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Dislipidemi PKOS'daki en sık rastlanan metabolik bozukluklardan birisidir (15). Bununla birlikte çalışmalarda PKOS'lu kadınlara ilişkin lipid bulguları hem incelenen lipid türleri hem de incelenen popülasyonun özellikleri yönünden farklılık sergiler. Örnek olarak bazı çalışmalar PKOS'lularda vücut ağırlığı kıyaslamalı kontrollere göre HDL kolesterol düzeylerinde anlamlı azalış bildirmişlerdir (16,17). Bazı çalışmalarda ise bizim çalışmamıza benzer olarak PKOS'lu kadınlar ile kontrol grupları arasında HDL kolesterol yönünden anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir (18,19). Randevu ve arkadaşları ise PKOS'lu kadınlarda genel olarak HDL-kolesterol düzeylerinde düşüş olduğunu ve aynı zamanda trigliserid ile VLDL kolesterol düzeylerinde de artış olduğunu öne sürmüşlerdir (3). İlave olarak bu sendromdan etkilenen obes kadınlarda triaçilgliserol düzeylerinde artış olduğu; dolayısı ile bu olgularda lipoprotein düzeylerinin tip 2 diyabetli hastalar ile kıyaslanabilecek düzeylerde olduğu da bildirilmektedir (3,8). PKOS'dan etkilenen kadınlarda ortalama olarak yaklaşık % 50 civarında obesite mevcuttur (20). Aye ve ark. 2/3'ünde HDL kolesterol düşüklüğü ve 1/3'ünde ise hipertrigliseridemi varlığı gibi özelliklerinden ötürü metabolik sendromlu ve diabetes mellitus'lu kadınlara benzerlik gösterdiğini bildirmişlerdir (5). HDL kolesterol'de saptanan birbirinden farklı sonuçlar benzer

olarak LDL kolesterol düzeyleri için de geçerlidir. Çalışmamızda her iki grup arasında serum açlık LDL kolesterol düzeyleri yönünden anlamlı farklılık mevcut değildi. Bununla beraber bazı çalışmalar LDL kolesterol'ün PKOS'lu kadınlarda artış gösterdiğini bildirmişlerdir (21,22). İlave olarak, Berneis ve arkadaşları ise kardiyovasküler hastalık artmış riski ile birliktelik gösteren küçük-dens LDL kolesterol düzeylerinin PKOS'lu kadınlarda yaş ve VKİ kıyaslamalı kontrollere kıyasla yüksek olduğunu bildirmişlerdir. (23). Öte yandan çalışmamızda olduğu gibi Kim ve ark. çalışmasında da yaş ve VKİ farkı bulunmayan gruplar arasında hem total kolesterol hem de HDL kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamamışlardır (24). PKOS grubunun anlamlı olarak daha obes olduğu Roe ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer sonuçlar bildirilmiştir (25).

PKOS'dan etkilenen kadınlar ile sağlıklı kadınlar arasındaki serum lipid değerleri yönünden yapılan kıyaslamaların sonuçları birbirleri ile tam olarak uyumlu olmayıp; hem incelenen popülasyonlar hem de değerlendirilen lipid parametrelerine göre de birbirinden farklılık sergilemektedir. Biz incelediğimiz çalışma popülasyonunda sadece serum trigliserid düzeyleri yönünden anlamlı düzeyde farklılıklar bulduk. Bu nedenle ülkemizde daha geniş olgu sayısını içeren prospektif tipteki çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Aort'da trigliserid zengin lipoproteinlerin varlığı, aterosklerotik lezyonlarda ve makrofajlardan oluşan köpük hücrelerinde trigliseridlerin mevcut olması gibi bulgular trigliseridlerin doğrudan ateroskleroz üzerinde etkileri olabileceğini göstermektedir (5). Çalışmamızda serum açlık trigliserid düzeyleri ise PKOS'lularda yaş ve VKİ farkı olmayan kontrollere kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştu. Aye ve ark.'nın çalışmasında ise yaş ve VKİ farkı olmayan PKOS ve sağlıklı grup arasında trigliserid, düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır (5). Kim ve arkadaşlarının çalışmasında yaş ve VKİ farkı bulunmayan gruplar arasında, trigliserid düzeyleri ise PKOS'lularda anlamlı olarak daha yüksek idi (24). Roe ve ark. çalışmasında ise trigliserid düzeyleri PKOS'lularda anlamlı olarak daha

yüksek bulunmuştu. Ancak bu çalışmada PKOS grubu kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha obes idi (25).

PKOS'lu kadınlarda eğer ailesel hiperlipidemi öyküsü de var ise dislipidemi ihtimalinin 1,8 kat daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (3,26). Diğer bir retrospektif çalışmada, PKOS'da ailesel dislipidemiyin yeri incelenmiştir. Bu çalışmada PKOS'dan etkilenen ve etkilenmeyen kız kardeşler incelenmiştir ve açlık lipid parametreleri kıyaslanması sonucunda yazarlar, PKOS'lularda dislipidemiyin ortaya çıkışının ağırlıklı olarak vücut ağırlığından kaynaklandığını belirtmişlerdir (27).

Bu farklı bulguların varlığına rağmen; PKOS'lu kadınlar benzer VKİ'li kontrollere kıyasla sadece daha ılımlı aterosklerotik lipid yapısına sahiptirler. Ayrıca önemli olarak lipid profilindeki ılımlı değişikliğe rağmen PKOS'lu kadınların çoğu göreceli olarak genç ve çoğunlukla normal kan basıncı değerlerine sahiptirler; bundan dolayı kardiyovasküler değişimlerin birincil korunması programlarına ilk etapta dahil edilmemektedirler (3,5). Dolayısıyla PKOS'lu kadınların kan lipid profillerinin rutin olarak sürekli ölçülmesinin gerekliliği halen tam olarak net değildir. Ayrıca genel popülasyonda LDL kolesterolün 160 mg/dL'nin üstünde olması halinde bu değer altına düşürülmesinin önerilmesinden dolayı, diğer risk faktörlerinin varlığından bağımsız olarak, serum lipidlerinin en az bir kere ölçülmesi gereklidir. Ayrıca sigara kullanımı ve ailede kardiyovasküler hastalık öyküsü gibi ileri risk faktörleri de anti hiperlipidemik tedavi uygulanması gerektiğinde mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (3,5).

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttu. İlk olarak çalışmamız geriye yönelik bir çalışma idi. İkinci olarak tokluk trigliserid düzeyleri ile koroner anjiyografi ile teşhis edilen koroner arter hastalığı arasında kuvvetli ve pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (5,26), oysa bizim çalışmamızda tokluk lipid parametreleri ölçümlerini yapmamıştık. İlave olarak çalışma popülasyonumuz göreceli olarak küçük idi.

Sonuç olarak incelediğimiz popülasyonda PKOS'lularda yaş ve VKİ farkı olmayan sağlıklı kadınlara kıyasla serum açlık total kolesterol, HDL kolesterol ve

LDL kolesterol düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmaz iken; serum açlık trigliserid konsantrasyonları PKOS'lularda anlamlı olarak yüksek saptandı. İncelediğimiz lipid parametreleri arasında sadece serum trigliserid düzeyleri PKOS ile anlamlı düzeyde birliktelik gösteriyor idi. Bir metabolik bozukluk olan PKOS'da hiperlipidemi beklenen bir bulgu olsa da; çalışılan populasyonlara bağlı olarak farklı sonuçlar mevcuttur. Bundan dolayı PKOS'lu kadınlara planlanacak tedavilerin yönlendirilmesi amacı ile ülkemize ait geniş sayıda olguyu içeren longitudinal çalışmalardan elde edilecek verilere ihtiyaç vardır.

Teşekkür

Yazarlar istatistiksel analizlerdeki yardımlarından ötürü Uzm. Dr. Hasan Taylan YILMAZ'a teşekkür ederler.

KAYNAKLAR

- Mohamed-Hussein ZA, Harun S. Construction of a polycystic ovarian syndrome (PCOS) pathway based on the interactions of PCOS-related proteins retrieved from bibliomic data. *Theor Biol Med Model* 2009;1;6:18. doi: 10.1186/1742-4682-6-18.
- Cheang KI, Huszar JM, Best AM, Sharma S, Essah PA, Nestler JE. Long-term effect of metformin on metabolic parameters in the polycystic ovary syndrome. *Diab Vasc Dis Res* 2009;6:110-119.
- Randeva HS, Tan BK, Weickert MO, Lois K, et al. Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2012;33:812-841.
- Sathyapalan T, Atkin SL. Mediators of inflammation in polycystic ovary syndrome in relation to adiposity. *Mediators Inflamm* 2010;2010:758656.
- Aye MM, Kilpatrick ES, Aburima A, Wraith KS, Magwenzi S, Spurgeon B, Rigby AS, Sandeman D, Naseem KM, Atkin SL. Acute hypertriglyceridemia induces platelet hyperactivity that is not attenuated by insulin in polycystic ovary syndrome. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000706. doi: 10.1161/JAHA.113.000706.
- Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:48-53.
- Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1929-1935.
- Randeva HS, Tan BK, Weickert MO, Lois K, Nestler JE, Sattar N, Lehnert H. Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2012;33:812-841.
- Hoffman LK, Ehrmann DA. Cardiometabolic features of polycystic ovary syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:215-222.
- Wild RA. Polycystic ovary syndrome: a risk for coronary artery disease? *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:35-43.
- Glueck CJ, Morrison JA, Goldenberg N, Wang P. Coronary heart disease risk factors in adult premenopausal white women with polycystic ovary syndrome compared with a healthy female population. *Metabolism* 2009;58:714-721.
- Kim JJ, Chae SJ, Choi YM, Hwang KR, Song SH, Yoon SH, Kim SM, Ku SY, Kim SH, Kim JG, Moon SY. Atherogenic changes in low-density lipoprotein particle profiles were not observed in non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2013;28:1354-1360.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19:41-7.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.
- Hoffman LK, Ehrmann DA. Cardiometabolic features of polycystic ovary syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:215-222.
- Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37:119-125.

17. Ebrahimi-Mamaghani M, Saghafi-Asl M, Pirouzpanah S, Aliasgharzadeh A, Aliashrafi S, Rezayi N, Mehrzad-Sadaghiani M. Association of insulin resistance with lipid profile, metabolic syndrome, and hormonal aberrations in overweight or obese women with polycystic ovary syndrome. *J Health Popul Nutr* 2015;33:157-167.
18. Holte J, Bergh T, Berne C, Lithell H. Serum lipoprotein lipid profile in women with the polycystic ovary syndrome: relation to anthropometric, endocrine and metabolic variables. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41:463-471.
19. Robinson S, Henderson AD, Gelding SV, Kiddy D, Niththyananthan R, Bush A, Richmond W, Johnston DG, Franks S. Dyslipidaemia is associated with insulin resistance in women with polycystic ovaries. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44:277-284.
20. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012;18(6):618-37.
21. Legro RS. Diabetes prevalence and risk factors in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28(1):99-109.
22. Valkenburg O, Steegers-Theunissen RP, Smedts HP, Dallinga-Thie GM, Fauser BC, Westerveld EH, Laven JS. A more atherogenic serum lipoprotein profile is present in women with polycystic ovary syndrome: a case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:470-476.
23. Berneis K, Rizzo M, Hersberger M, Rini GB, Di Fede G, Pepe I, Spinasi GA, Carmina E. Atherogenic forms of dyslipidaemia in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Clin Pract* 2009;63:56-62.
24. Kim JJ, Chae SJ, Choi YM, Hwang KR, Song SH, Yoon SH, Kim SM, Ku SY, Kim SH, Kim JG, Moon SY. Atherogenic changes in low-density lipoprotein particle profiles were not observed in non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2013;28:1354-1360.
25. Roe A, Hillman J, Butts S, Smith M, Rader D, Playford M, Mehta NN, Dokras A. Decreased cholesterol efflux capacity and atherogenic lipid profile in young women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E841-847.
26. Benítez R, Sir-Petermann T, Palomino A, Angel B, Maliqueo M, Perez F, Calvillán M. Prevalence of metabolic disorders among family members of patients with polycystic ovary syndrome. *Rev Med Chil* 2001;129:707-712.
27. Joharatnam J, Barber TM, Webber L, Conway GS, McCarthy MI, Franks S. Determinants of dyslipidaemia in probands with polycystic ovary syndrome and their sisters. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;74:714-719.
28. Patsch JR, Miesenböck G, Hopferwieser T, Muhlberger V, Knapp E, Dunn JK, Gotto AM Jr, Patsch W. Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease. Studies in the postprandial state. *Arterioscler Thromb* 1992;12:1336-1345.

Sulcus Nervi Dorsalis Penis / Clitoridis: Anatomik Bir Çalışma

SULCUS NERVI DORSALIS PENIS / CLITORIDIS: AN ANATOMICAL STUDY

Funda AKSU¹, Sefa KURT²

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi AD, İzmir

² Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, İzmir

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, pubis üzerinde bulunan ve klinik önemi olan Sulcus Nervi Dorsalis Penis/Clitoris'in (SNDP/C) bulunma oranını ve anatomik özelliklerini tanımlamaktır.

Yöntem ve Gereçler: Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı'na ait 36'sı erkek, 23'ü kadın ve 31 tanesi cinsiyeti belirlenememiş toplam 90 adet kuru kalça kemiğinde yapıldı. Kemiklerde morfolojik olarak SNDP/C'in varlığı araştırıldı; morfometrik olarak symphysis pubis uzunluğu, symphysis pubis genişliği, SNDP/C'in inferior ramus pubis üzerindeki uzunluğu, anterior pubis üzerindeki genişliği, anterior pubis üzerindeki uzunlukları ölçüldü. Bulguların analizi için SPSS 15,0 programı kullanıldı. Anlamlılık için *p* değeri $\leq 0,05$ olarak alındı.

Bulgular: Kadın ve erkek pelvislerinde sırasıyla % 43,5 ve % 36,2 oranında SNDP/C tespit edildi. SNDP/C gelişmiş olarak (1,5 mm ve üzeri derinlik) erkek ve kadın kemiklerinde sırasıyla % 13,8 ve % 8,7 olarak bulundu. Symphysis pubis uzunluğu (SU), kadın ve erkek pelvislerde sırasıyla; ortalama 36,85±4,06 mm ve 41,68±6,19 mm olarak bulundu. Symphysis pubis genişliği (SG), kadın ve erkek pelvislerinde sırasıyla ortalama 13,98±2,43 mm ve 16,47±2,50 mm olarak bulundu. Sulcusun inferior ramus pubis üzerindeki uzunluğu kadın ve erkek pelvislerinde sırasıyla ortalama 11,40±5,92 mm ve 8,60±3,09 mm olarak bulundu. Sulcusun anterior pubis üzerindeki genişliği kadın ve erkek pelvislerinde sırasıyla ortalama 5,22±1,42 mm ve 5,30±1,12 mm olarak bulundu. Sulcusun anterior pubis üzerindeki uzunluğu kadın ve erkek pelvislerinde sırasıyla ortalama 11,94±3,96 mm ve 13,43±4,02 mm olarak bulundu. SU ve SG değerleri erkeklerde kadınlardan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p < 0,05$).

Tartışma ve sonuç: Bu çalışmaya göre kadınlarda SNDP/C görülme oranı, erkeklere göre daha fazladır. SNDP/C üzerinden geçen pudendal sinir dalının burada sıkışması Alcock Sendromu'na neden olduğundan ürolojik cerrahide önemi gitgide artmaktadır. Bunun yanı sıra adli tıpta zarar görmemiş pelvisler üzerinde cinsiyet ayrımı imkânı sağlamaktadır. Bu nedenle SNDP/C anatomisinin iyi bilinmesi bu konudaki çalışmalara ışık tutacaktır.

Anahtar Kelimeler: Sulcus Nervi Dorsalis Penis/Clitoridis, pubis, morfometri, morfoloji

Funda AKSU

Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Anatomi AD
İZMİR

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to investigate the rate of presence and the anatomical features of Sulcus Nervi Dorsalis Penis/Clitoridis (SNDP/C) which is located on pubis and which has clinical significance.

Methods: This study was conducted on 90 dry hip bones (36 male, 23 female and 31 unsexed). We investigated the presence of SNDP/C on the bones and the length and width of symphysis pubis, the length of SNDP/C on the inferior pubic ramus, the width and the length of SNDP/C on the anterior pubis were measured. SPSS 15.0 program was performed for the analysis of the findings.

Results: The rates of SNDP/C on the female and male pubic bones were 43.5% and 36.2%, respectively. Developed SNDP/C (1.5 mm in depth and over) were found to be 8.7% and 13.8% in the male and female pubic bones, respectively. The length of symphysis pubis (SU) was 36.85 ± 4.06 mm and 41.68 ± 6.19 mm; The width symphysis pubis (SG) was 13.98 ± 2.43 mm and 16.47 ± 2.50 mm; the length of SNDP/C on the inferior pubic ramus was 11.40 ± 5.92 mm and 8.60 ± 3.09 mm; the width of SNDP/C on the anterior pubic bone was found 5.22 ± 1.42 mm and 5.30 ± 1.12 mm; the length of SNDP/C on the anterior pubic bone was found 11.94 ± 3.96 mm and 13.43 ± 4.02 mm in the female and male pubic bones, respectively. SU and SG values were significantly higher in men than in women ($p < 0.05$).

Discussion and Conclusion: According to the results of this study, the ratio of SNDP/C in women is greater than in men. The compression of the last branch of pudendal nerve passing over SNDP/C causes Alcock Syndrome and that's why the importance of SNDP/C in urological surgery is increasing every day. In addition, it makes gender discrimination on the intact pelvis possible in forensic medicine. For this reason, good knowledge of the anatomy of SNDP/C will shed light on future studies on this issue.

Keywords: Sulcus Nervi Dorsalis Penis/Clitoridis, pubis, morphometry, morphology

Penis'in dorsal siniri (PDS) pudendal sinirin önemli bir dalıdır. PDS'nin kranial bölümü pudendal kanaldaki seyri boyunca iskiorektal fossa'nun yağları ile çevrilidir. Kranial bölümü pudendal kanaldan çıktıktan sonra ramus pubis inferior ile temas ederek pubis gövdesinin ön ve alt kenarı boyunca devam eder. PDS corpus cavernosum penis'in proksimalinde ve daha sonra corpus cavernosum penis ile pubisin ön yüzeyi arasında dorsum penis'e doğru seyreder. PDS burada dallanarak penisin gövde ve glansını inerve eder (1). Bu seyri boyunca içinde bulunduğu oluk 'sulcus nervi dorsalis penis' (SNDP) olarak adlandırılır.

Klitoris'in dorsal siniri (CDS)'nin pubis ile ilişkisi ve seyri PDS ile aynıdır. Inferiolateral yönden gelen klitoris'in dorsal arteri ramus pubis inferior'a ulaşmadan önce kraniomedialde dorsal siniri çaprazlar ve sinirin medialinde uzanır. CDS'ye pubisin ön yüzeyi boyunca eşlik eden arterle birlikte yer aldıkları oluk 'sulcus nervi dorsalis clitoridis' (SNDK) olarak adlandırılır (1).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, pudendal sinirin pudendal kanalda sıkışması olarak bilinen Alcock Sendromu'nun aslında daha çok, pubis'in inferior sınırında bulunan SNDP/C'deki sıkışmadan kaynaklandığı öne sürülmüştür (2, 3,4).

Bu çalışma, SNDP/C'in anatomisini morfometrik ve morfolojik açıdan aydınlatmayı amaçlamaktadır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı'na ait 90 adet kuru os coxae kullanıldı. Kemikler sağ ve sol olarak ayrıldı. Kullanılan kemiklerin yaş özellikleri bilinmiyordu. Ölçümler 0,1 mm'ye duyarlı Vernier kumpas ile yapıldı. Tüm ölçümlerde 9 parametreye dayanılarak cinsiyet ayrımı yapıldı. 90 kemiğin 36 tanesi erkek, 23 tanesi kadın olarak belirlendi ve 31 kemikte cinsiyet tayini yapılamadı. Cinsiyet tayininden sonra 6 parametre kullanılarak sulcus'un varlığı araştırıldı.

Cinsiyet tayininde kullanılan parametreler:

1. Crista phallica (ischioepubic ramus çıkıntısı)
2. Pubis şekli
3. Dorsal pubis'te çukurlar
4. Incisura ischiadica biçimi ve büyüklüğü
5. Facies auricularis boyu
6. Sulcus preauricularis varlığı ve biçimi (6).
7. Ilium biçimi
8. Foramen obturatorum biçimi
9. Acetabulum büyüklüğü

SNDP/C'in değerlendirilmesinde kullanılan parametreler:

1. Symphysis uzunluğu (SU)
2. Symphysis genişliği (SG)
3. SNDP/C varlığı (gelişmiş-var-yok)
4. SNDP/C'in inferior ramus pubis üzerindeki uzunluğu (RIPU)
5. SNDP/C'in ön pubis üzerindeki genişliği (APSG)
6. SNDP/C'in ön pubis üzerindeki uzunluğu (APSU)

Ölçülen parametrelerin değerlendirilmesi ve analiz edilmesi için Windows için SPSS 15.0 programı kullanıldı. Değerlendirmeler sulcus'un kemiklerde varlığı/yokluğuna göre 3 ayrı kategoride yapıldı. Ölçülen uzunluklar için ortalamalar alındı ve kadın ile erkekteki ortalamalar karşılaştırıldı. Kadın-erkek karşılaştırması için Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Anlamlılık için p değeri ≤ 0.05 olarak alındı.

BULGULAR

Bu çalışmada, incelenen 90 adet os coxae'da yukarıdaki parametrelere dayanılarak SNDP/C varlığı araştırıldı. SNDP/C varlığının cinsiyete göre dağılımları da belirlendi. Bulunan sonuçlar Tablo I'de gösterildi.

SU ve SG değerlerinde kadın ve erkek arasında anlamlı bir fark bulundu ($p < 0,05$). RIPU, APSG ve APSU değerlerinde ise anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo II) .

Tablo I. SNDP/C varlığının ve özelliklerinin cinsiyete göre dağılımları

SINIF	1	2	3
SNDP/C	Var	Var	Yok
YAPI	Gelişmiş	Eksik	Yok
DERİNLİK	1,5mm ve üzeri	0,2 -1,5 mm	Uygun değil
ERKEK	5 (%13,8)	8(%22,4)	23 (%63,8)
KADIN	2(%8,7)	8(%34,8)	13(%56,5)
CİNSİYETİ BELİRSİZ	4(%12,9)	12(%38,7)	15(%48,4)
TOPLAM	11 (%12,2)	28 (%31,1)	51 (%56,7)

Tablo II. Ölçülen parametrelerin cinsiyete göre dağılımı ve anlamlılığı

	KADIN	ERKEK	p
SU	36,85±4,06	41,68±6,19	0,038*
SG	13,98±2,43	16,47±2,50	0,047*
RIPU	11,40±5,92	8,60±3,09	>0,05
APSG	5,22±1,42	5,30±1,12	>0,05
APSU	11,94±3,96	13,43±4,02	>0,05

TARTIŞMA**1. SNDP/C ve Cinsiyet Tayini**

Naïka ve arkadaşları, cinsiyetine göre gruplandıkları 86 izole pelvis örneğinde SNDP/C varlığını araştırmışlardır. İnceledikleri erkek pubik kemiklerin %72'sinde, kadın pubik kemiklerin ise %83 'ünde SNDP/C'i göstermişlerdir. Çek popülasyonu üzerinde varılan bu oranlarda kadınların erkeklere göre daha gelişmiş SNDP/C'e sahip oldukları tespit edilmiştir (7). Bu oransal karşılaştırma bizim çalışmamızdakiyle uyumludur. Çalışmamızda Batı Anadolu insanlarına ait kemikler üzerinde SNDP/C varlığını araştırdık ve 59 izole pelvis örneğinde kadınların % 43,5'inde, erkeklerin ise %

36,2 sinde SNDP/C'i tespit ettik. Buna göre her iki popülasyonda da kadınlarda SNDP/C görülme oranı, erkeklere göre daha çoktur. Aynı çalışmada SNDC'in SNDP 'ten daha geniş olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise böyle bir veri elde edilememiştir.

Šedy ve arkadaşları yaptıkları çalışmada inceledikleri 168 erkek ve 118 kadın pelvis örneğinde SNDC'nin SNDP ile aynı seyri izlediğini ve SNDC'nin ön pubis yüzeyindeki mediolateral çapının ona eşlik eden arterinden dolayı erkeklerinkine göre 1,5 kat daha geniş olduğunu belirtmişlerdir (9).

Nanka ve arkadaşları 2007 yılında yayınladıkları makalelerinde SNDP/C'in izole pubislerde cinsiyet tayininde kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Bunun dayanağı olarak SNDC'nin maksimal mediolateral sulcus genişliği ve cinsiyetler arası symphysis pubis'in kraniokaudal uzunluğundaki farklılık belirtilmiştir (7). Bizim çalışmamızda da SU ve SG değerinde anlamlı bir fark tespit edilmiştir.

2. SNDP/C ve Klinik Önemi

Pudental sinir ve dalları, ürolojik ve plastik cerrahi operasyonlarında bası, sıkışma ve yaralanmaya maruz kalmasıyla klinik önem taşımaktadır (1,8,9).

Pudental sinir sıkışması, Alcock Sendromu olarak da bilinir ve bez salgılarının azalması, penil hassasiyet ve ereksiyon bozukluğuyla karakterizedir (2,8). Bu sendrom çoğunlukla bisikletçilerde görülür. Symphysis pubis ve perineum'a direk basınç nedeniyle oluşan sinir irritasyonundan kaynaklanır. Bisikletçilerin öne doğru dayanması, pudental sinirlerin pubisin altında açığa çıktıkları yeri sıkıştırır (2,8). Her ne kadar Alcock sendromunun çoğunlukla pudental sinir'in pudental kanalda sıkışmasından kaynaklandığı sanılmaktaysa da, birçok yazar, bu sıkışmanın pudental kanaldan çok pubis'in inferior sınırındaki sıkışmadan kaynaklandığını belirtmektedir (2,8). Damar hasarlarının olmaması da Alcock Sendromu'nun pudental kanaldan çok pubis'in inferior sınırındaki sıkışmadan kaynaklandığını öne süren hipotezleri doğrular. Anatomik olarak, nervus dorsalis penis'in yalnızca duyuusal hipoestezisi ya da anestezi Alcock sendromunun belirgin semptomlarından. Bu

gözlemler Alcock sendromunun nervus dorsalis penis'in pubis'in inferior sınırındaki SNDP'teki sıkışmalardan kaynaklandığını destekler (1,2,3,4,8,9,10).

Restless genital syndrome (RGS) olarak bilinen bozuklukta da CDS'nin SNDC'te kronik basıya maruz kalmasının etyolojik faktörlerden biri olduğu bildirilmiştir (5).

SONUÇ

SNDP/C üzerinden geçen pudental sinir dalının burada sıkışması Alcock Sendromu'na neden olduğundan ürolojik cerrahide gitgide önemi artmaktadır. Bunun yanı sıra adli tıpta zarar görmemiş pelvisler üzerinde cinsiyet ayırımı sağlamaktadır. Bu nedenle SNDP/C anatomisinin iyi bilinmesi bu konudaki çalışmalara ışık tutacaktır.

KAYNAKLAR

1. Šedy J. Sulcus nervi dorsalis penis/clitoridis: anatomical and clinical implications. *Neuroanatomy* 2007;6:58-62.
2. Nanka O, Šedy J, Jarolim L. Sulcus nervi dorsalis penis: Site of origin of Alcock's syndrome in bicycle riders? *Med Hypotheses* 2007;69:1040-5.
3. Šedy J. Close proximity of pubic bone and dorsal nerve of penis/clitoris: A pathogenic factor in a sub-group of patients with pudental nerve entrapment syndrome? *NeuroUrol Urodyn* 2007;27:96.
4. Hruby S, Ebmer J, Dellon L, Aszmann OC. Anatomy of pudental nerve at urogenital diaphragm – new critical site for nerve entrapment. *Urology* 2005;66:949-952.
5. Waldinger MD, Venema PL, van Gils AP, Schweitzer DH. New insights into restless genital syndrome: static mechanical hyperesthesia and neuropathy of the nervus dorsalis clitoridis. *J Sex Med* 2009;6(10):2778-87.
6. Gülekon N, Turgut HB. The preauricular sulcus: its radiologic evidence and prevalence. *Kaibogaku Zasshi* 2001;76(6):533-5.
7. Nanka O, Šedy J, Jarolim L. Sulcus nervi dorsalis penis/clitoridis: Its reliability as a character for gender determination of isolated human pubic bones. *Prague Med Rep* 2007;108:167-76.

8. Šedý J, Nanka O, Špačková J, Jarolim L. Clinical Implications of a Close Vicinity of Nervus Dorsalis Penis/Clitoridis and Os Pubis. *J Sex Med* 2008;1572-81.
9. Šedý J, Naňka O, Walro JM, Belšová M, Jarolim L. Sulcus nervi dorsalis penis/clitoridis: Anatomic structure and clinical significance. *Eur Urol* 2006;50:1079–1085.
10. Hruby S, Ebmer J, Dellon L, Aszmann OC. Anatomy of pudendal nerve at urogenital diaphragm—New critical site for nerve entrapment. *Urology* 2005;66:949–52.

Geç tanı konjenital miyastenik sendrom

DELAYED DIOGNOSIS OF CONGENITAL MYASTHENIC SYNDROME

Yıldız ARSLAN¹, Figen TOKUÇOĞLU¹, Aydın KAYA¹, Gülden Diniz ÜNLÜ², Yaşar ZORLU¹

¹ İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği

² İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği

ÖZ

Konjenital miyastenik sendrom (KMS) nadir görülen, çok sayıda gen mutasyonuna bağlı oluşabilen, nöromuskuler transmisyon disfonksiyonu ile karakterize klinik ve genetik açıdan heterojen bir hastalıktır. Bilateral pitoz, her yöne bakış kısıtlılığı, yutma güçlüğü ve tüm ekstremitelerde proksimal hakim güçsüzlük şikayetleri olan 45 yaşında kadın hasta sunuldu. Öyküsünde 2 yaşından beri olan yürüme güçlüğü, ayağa kalkmakta zorlanma ve çabuk yorulma olduğu öğrenildi. Oniki yaşından beri miyastenia gravis tanısıyla takip edilen hastanın antikorları negatif ve toraks tomografisi normaldi. Repetitif stimülasyonda 3 Hz uyarımla dekrement yanıt elde edildi. Ataklarda immunomodulator tedavilere yanıt alınmadı. Kas biopsisinde ise nöromuskuler kavşak hastalığı ile uyumlu kas atrofisi gözlemlendi. Takibimizde mestinon tedavisi almakta olan hastanın şikayetlerinde kısmi bir düzelme saptandı. KMS'de genotip ve semptomlar spesifik değildir ve geniş bir spektruma sahiptir. İmmunomodulator tedavilere yanıtız olgularda ayrıntılı anamnez ve kas biopsisi ile tanının akılda tutulması vurgulanmak amaçlandı.

Anahtar Kelimeler: konjenital miyastenik sendrom, tanı; elektrofizyoloji; kas biopsisi; gen mutasyonu

ABSTRACT

Congenital myasthenic syndromes (CMS) are rare, clinically and genetically heterogeneous group of disorders characterized with many genetic mutations causing neuromuscular transmission disfunctions. A 45 year old female patient with bilateral ptosis, ophthalmoplegia, dysphagia and proximal dominant weakness in all limbs was presented. We learned that she had walking disability, difficulty in standing up and fatigue since 2 year old. Antibody negative and thorax tomography normal patient had been followed up with the diagnosis of myasthenia gravis since 12 year old. Decrement response were achieved with 3 Hz repetitive stimulation. Muscular atrophy was observed in muscle biopsy compatible with neuromuscular junction disease. During follow up with the treatment of pridostigmin her complaints improved partially. Genotype and symptoms are not specific in CMS and has a wide spectrum. In the cases of unresponsive immunomodulatory therapy, with a detailed clinical history and muscle biopsy, the diagnosis should be kept in mind.

Keywords: congenital myasthenic syndromes, diagnosis; electrophysiology; muscle biopsy; gene mutation

Yıldız ARSLAN

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Nöroloji Kliniği
İZMİR

Konjenital miyastenik sendrom (KMS) nadir görülen, çok sayıda gen mutasyonu sonucu oluşabilen nöromuskuler transmisyon disfonksiyonu ile karakterize,

genellikle infant ve çocukluk çağında başlayan, klinik ve genetik açıdan heterojen bir hastalıktır (1,2,3,5,6,8,9). İlk kez 1970'lerde klinik bir antite olarak fark edilmiştir (1).

Fenotipler büyük ölçüde değişkenlik gösterir ve semptomlar spesifik değildir, bu nedenle KMS tanısı gözden kaçabilir. Dolayısıyla prevelans ve insidansına ait güvenilir bilgi yoktur (2,3). KMS miyasteninin yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır (2). Geniş bir klinik spekturuma sahiptirler; sadece okuler kas tutulumundan, yaşamı tehdit edici bulber ve solunumsal tutulumuna kadar değişebilir, altta yatan moleküler mekanizmaya göre klinik bulgu verir(3,4,5). Sendrom genellikle okulofasial güçsüzlüğün yanında ekstremit ve aksiyal kaslarda da güçsüzlüğe neden olur (9). 2011 yılından beri hastalıkla ilişkili nöromuskuler bileşkede presinaptik, sinaptik ve postsinaptik bölgelerde lokalize mutant proteinleri kodlayan en az 20 gen mutasyonu tanımlanmıştır (1,2,4,5,6,10). En sık görülen mutasyonlar; asetilkolin(Ach) reseptörlerinde defekte neden olan (CHRNA1, CHRNB1, CHRND, CHRNE) genlerinde, ikinci en sık mutasyon son plak gelişim ve sürdürülmesinde etkili (MUSK, AGRN, LRP4, DOK7 ve RAPSN) genlerinde görülür (1,6,9,10). Ayrıca bazı KMS olgularında tek mutasyonlar bildirilmiştir(1). En kötü seyir hızlı kanal sendromu ve DOK7 mutasyonu sonucu görülür, bu hastalar progresif kötüleşme gösterirler(1,9).Genetik tanı, tedavi seçeneğinin seçilmesi ve prognoz açısından önemlidir. Birçok hastada tanı erişkin dönemde konulmaktadır. Bunun nedeni tanının miyastenia gravis (MG) veya miyopati olarak konulması ya da semptomların hafif seyretmesidir (9). Elektromiyografi (EMG) ve kas biyopsisi tanının doğru konulmasında yardımcıdır (11).

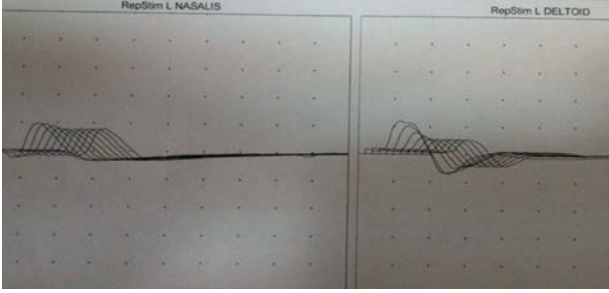
KMS otoimmün bir hastalık değildir, antikörlerin negatifliği, pridostigmin ve immün modulator tedavilere yanıtızlık,normal timus ve repetitif stimulyasyonla dekrement yanıt ve M yanıtı tanıyı destekler (1,3,9). Antikolinesteraz ajanlar ilk tedavi seçeneğidir; pridostigmin ve amifampiridin gibi, ancak yavaş kanal sendromu, COLQ ve DOK7 mutasyonlarında etkisizdir. Asetilkolin reseptör iyon kanallarını bloke eden uzun etkili ajanlar; fluoksetin, kinidin ve adrenerjik agonistlerden; salbutamol ve efedrin tedavide denenebilir, diğer tedavi seçeneği olarak 3-4 diaminopiridin sayılabilir (1,2). Terapötik cevaplar en ciddi etkilenen hastalarda bile cesaret vericidir. Ancak bu hastalarda uzun dönemde en etkin ve koruyucu tedavi hakkında çok az şey

bilinmektedir (2). Bu makalede semptomları yaklaşık iki yaşından beri devam eden, ancak antikor negatif MG olarak takip edilen ve hiçbir immün modulator tedaviye yanıt vermeyen, 45 yaşında tanı konulan KMS olgusunu, tanı ve tedavide akılda tutulması gerekliliğini vurgulamak için sunduk.

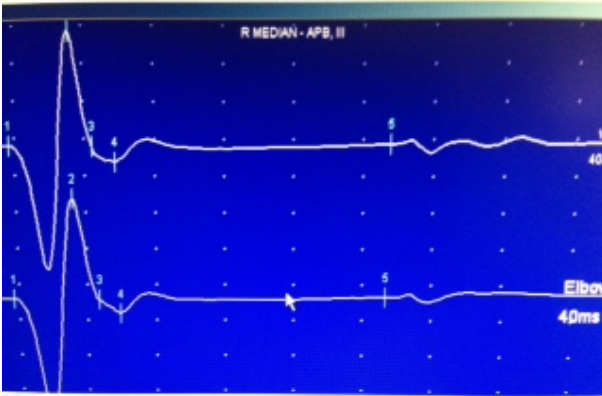
OLGU

45 yaşında kadın hasta bilateral pitoz, her yöne bakış kısıtlılığı, yutma güçlüğü ve tüm ekstremitelerde proksimal hakim güçsüzlük şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. Öyküsünde iki yaşından beri olan her iki tarafa yalpalayarak yürüme güçlüğü, ayağa kalkmakta zorlanma ve çabuk yorulma olduğu öğrenildi. Hastanın o zamandan beri zaman zaman güçsüzlüğünde artma ve göz kapağında düşüklük ile birlikte çift görmesi olduğu kayıt edildi. Dış merkezde 12 yaşından beri miyastenia gravis(MG) tanısıyla takip edilen hastanın antiMusK ve antiAchRes antikörleri negatif ve toraks tomografisi normal saptanmış. Repetitif stimulyasyon ile dekrement yanıt ve tek lif EMG'de jitter artışı gözlenmiş. Hastanın takiplerinde zaman zaman ekstremit güçsüzlüğünde artış, göz hareketlerinde kısıtlılık ve nefes darlığı gelişmesi üzerine intravenöz(IV) 500 mg pulse metilprednizolon, IV immün globülin ve ayrıca takibinde azotiopürin tedavisi denendiği, ancak hiç birine yanıt alınmadığı öğrenildi. Takibimizde mestinon 60 mg 3x1 tedavisi almakta olan hastanın şikayetlerinde kısmi bir düzelme olduğu saptandı. Oral prednizon 20 mg/gün başlandı ve 20 mg/gün arttırılarak 4 günde 1mg/kg/güne çıkarıldı, daha sonra her ay 10 mg, 30mg'dan sonra 5mg azaltılarak kesildi. Azotiopürin 50 mg 3x1 tablet de denendi, ancak bu tedavilere yanıt alınmadı. Nörolojik muayenesinde patolojik bulgular; bilateral pupil üst sınırında pitoz, göz hareketleri her yöne kısıtlı, tüm ekstremitelerde proksimal kas gücü 4/5 olarak saptandı. Duyu, serebellar testler ve DTR muayenesi normaldi. Aile öyküsünde benzer şikayetleri olan yoktu. Bir gün önceden mestinon tb. kesilerek; abd.digiti minimi,deltoid ve nazal kaslardan kayıtlama ile yapılan 3-5 Hz ve postegzersiz repetitif stimulyasyonla 3Hz'de dekrement yanıt (Şekil 1), yorulma fenomeni, ulnar ve median sinirlerde M yanıtı gözlendi (Şekil 2). Miyopati ekartasyonu için yapılan kas biyopsisinde ise nöromuskuler kavşak hastalığı ile uyumlu

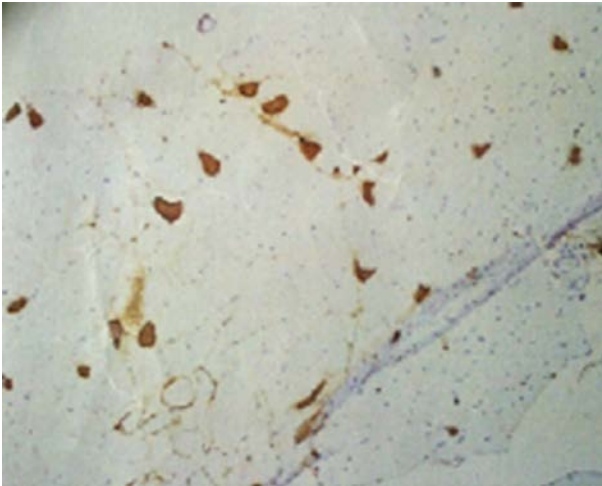
tip 2 miyofiber atrofi gözlemlendi (Şekil 3). Genetik inceleme için yönlendirdiğimiz hastaya klinik, elektrofizyolojik ve laboratuvar bulgularıyla konjenital MG tanısı konuldu. Antikolinesterazlara kısmi yanıtı olan olgunun tedavisine klinik takip ile karar verilmesi planlandı.



Şekil 1: m.nasalis ve m. trapezius kaslarına yapılan 3Hz repetitif sinir uyarımıyla dekrement yanıt



Şekil 2: median motor yanıt ardından görülen M yanıtı



Şekil 3: nöromusküler kavşak hastalığı ile uyumlu tip 2 miyofiber atrofi

TARTIŞMA

KMS tanısı konulan miyopatiler, seronegatif otoimmün MG, nörometabolik hastalıklar, limb-girdle veya konjenital musküler distrofi ve spinal musküler atrofi ile karışabilir (1,3,9). Doğru tanı konulma zorlukları arasında, uzun süreli seyir, prognoz ve tedaviye yanıtı sayılabilir (1). Hastalığın tanısı, klinik, elektrofizyolojik inceleme ve genetik yöntemlerle konulmaktadır (4). Elektrofizyolojik çalışmalarda sık oküler tutulumla bağlı, fasial sinirde dekrementel yanıt elde edilir (3). Ancak tanının netleşmesi ve tedavi prosedürünün düzenlenmesi açısından genetik inceleme mutlaka yapılmalıdır. Son yayınlarda KMS ile ilintili birçok yeni mutasyonlar saptanmıştır. Tüm bilinen mutasyonlar klinik tanı konan KMS hastalarının yaklaşık %60'ını oluşturur (2,3). Mutasyonlar en sık iyon kanalı üzerindeki asetilkolin reseptörlerinin eksikliği ile seyreden yüzey ekspresyonu kaybına neden olur. Diğer bir neden ise iyon kanallarının fonksiyonlarıyla ilgilidir. Uzun süreli (yavaş kanal sendromu) veya kısa süreli (hızlı kanal sendromu) kanal açıklıklarına neden olurlar (5). Mutasyonların çoğu yavaş kanal varyantı dışında OR'dir. Başlangıç yaşı, güçsüzlük paterni, tedaviye yanıt ve hastalık seyri mutasyonlardan kaynaklı moleküler mekanizmaya dayalıdır. Sporadik olgular nadir görülürken, ailesel olgular daha sıktır(8).

Olgumuzda olan oftalmopleji ve pitoz; Asetilkolin estera (AChE) eksikliği, ACh reseptör eksikliği, yavaş kanal ve hızlı kanal sendromlarında görülebilir (9). Yavaş kanal sendromu yaşamın ilk dekadında ortaya çıkar, OD'dir ve genellikle servikal, skapular ve dorsal önkol kaslarının tutar. Oküler kaslar genellikle tutulmaz, ancak bazı hastalarda hafif ve asimmetrik pitoz olabilir (1). Hastamızda belirgin oküler kas tutulumu, pitoz vardı ve aile öyküsü yoktu. Bu nedenle yavaş kanal sendromundan uzaklaşıldı. Hızlı kanal sendromu jeneralize hipotoni, beslenme güçlüğü ve akut solunum krizleriyle infant dönemde başlar ve genellikle çocukluk döneminde kaybedilirler (9). AChE eksikliği ve ACh reseptör defektlerinde klinik semptomlar çocukluk, adolesan veya erişkin döneminde olabileceği gibi genellikle hayatın ilk iki yılında görülür. Tüm bu bilgiler ışığında bu olgunun AChE veya ACh

reseptör mutasyonları sonucu geliştiği OR ya da yeni mutasyonla sporadik bir olgu olduğu düşünüldü.

Tedavi ise nöromuskuler geçişteki defekte bağlı olarak değişir. Pridostigmin veya AchE inhibitörlerine kısmı veya tam yanıt veren mutasyonlar arasında kolin asetil transferaz defekti, Ach reseptör defekti, hızlı kanal sendromu, RAPSYN eksikliği, PREPL delesyon sendromu sayılabilir (1,2,9). Pridostigminle kötüleşen mutasyonlar ise AchE eksikliği, yavaş kanal sendromu, DOK 7 mutasyonu,LRP4 eksikliği ve laminin beta2 eksikliğidir (1,9). Pridostigmine kısmi yanıt veren olgumuzda AchE eksikliği saptanırsa, tedaviye salbutamol veya efedrinle devam edilmelidir. Ancak Ach reseptör eksikliği tespit edilirse pridostigmin ve amifampiridin tedaviye yardımcı olabilir (1). Bu olgular ayrıca erişkin döneminde pridostigmine yanıt veren konjenital miyopatiler açısından da araştırılmalıdır. Kreatin kinaz düzeyi ve kas biopsisi KMS'den ayırıcı tanıda yardımcıdır. Yaptığımız kas biopsisinde nöromuskuler kavşak hastalığı ile uyumlu kas atrofisi gözlemlendi,miyopati lehine bulguya rastlanmadı. Bununla birlikte belirgin okuler semptomları olan hastalarda eksternal oftalmopleji,okuler miyasteni veya kronik progresif eksternal oftalmopleji tanıları dışlanmalıdır(2). Hastamızda klinik, kas biopsisi ve EMG ile bu tanıları dışlandı.

Sonuç olarak, KMS'de genotip ve semptomlar spesifik değildir ve geniş bir spekturuma sahiptir. Bundan dolayı tanı güçlüğü doğar, genellikle geç tanı konulur. Özellikle ataklarda immunmodulatorlara ve AchR inhibitörlerine yanıtız veya kısmı yanıtız ve antikor negatifliği olan olgularda KMS tanısının akılda tutulması vurgulanmak istendi.

KAYNAKLAR:

- Engel AG, Shen XM, Selcen D, Sine SM. Congenital myasthenic syndromes: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol* 2015;14:420-34.
- Schara U, Della Marina A, Abicht A. Congenital myasthenic syndromes:current diagnostic and therapeutic approaches. *Neuropediatrics* 2012;43(4):184-193.
- Jagtap SA, Abraham K, Sarada C and Nair MD. Congenital myasthenic syndromes: Natural history and long-term prognosis. *Ann Indian Acad Neurol* 2013;16(3):338-341.
- Mülayim S, Uludağ B, Karasoy H. Konjenital miyastenik sendromlarda elektrofizyolojik özellikler. *Ege Tıp Dergisi / Ege Journal of Medicine* 2008;47(1):15-19.
- Webster R, Liu WW, Chaouch A, Lochmuller H, Beeson D. Fast-channel congenital myasthenic syndrome with a novel acetylcholine receptor mutation at the a-e subunit interface. *Neuromuscular Disorders* 2014;24(2):143-147.
- Gallenmüller C, Muller-Felber W, Dusl M, Stucka R, Guergueltcheva V, Blaschek A et al. Salbutamol-responsive limb-girdle congenital myasthenic syndrome due to a novel missense mutation and heteroallelic deletion in MUSK. *Neuromuscular Disorders* 2014;24(1):31-35.
- Nizamani NB, Talpur KI, Memon MN. Congenital Myasthenia Gravis. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan* 2013;23(7): 517-518.
- Hantai D, Nicolea S, Eymar B. Congenital myasthenic syndromes: an update. *Curr Opin Neurol* 2013;26(1):561-568.
- Finlayson S, Beeson D, Palace J. Congenital myasthenic syndromes: an update. *Pract Neurol* 2013;13(2):80-91.
- Cruza PMR, Palacea J, Beesona D. Congenital myasthenic syndromes and the neuromuscular junction. *Curr Opin Neurol* 2014;27(5):566-575.
- Guo Y, Menezes MJ, Menezes MP, Liang J, Li D, Riley LG et al. Delayed diagnosis of congenital myasthenia due to associated mitochondrial enzyme defect. *Neuromuscul Disord* 2015;25(3):257-61.

Evde Bakım Hastasının İzlemi: Varfarin Kullanımı

FOLLOW-UP OF A HOME CARE PATIENT: WARFARIN USAGE

Muhteber ÇOLAK¹, Özden GÖKDEMİR¹, Ülkü BULUT², Mehtap KARTAL¹

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği AD, İzmir

² Balçova Toplum Sağlığı Merkezi, İzmir

ÖZ

Varfarin sık kullanılan ancak kullanım dozu pek çok ilaç ve yiyeceklerden etkilenen bir ilaçtır. Kanamaya neden olabileceğinden izlemi önemlidir. Hastalar Protrombin Zamanı standart değeri olan INR (International Normalized Ratio) ile izlenmekte ve farklı tanılarda hedef değerler 2-3,5 arasında değişmektedir.

76 yaşındaki kadın hasta kolesistektomi operasyonu sonrası serebrovasküler olay geçirmiştir. Hastanın sekel olarak sağ ayağında kuvvet kaybı mevcuttur. Hastaya bakan 77 yaşındaki eşi ve profesyonel bakıcısı evde sağlık hizmetleri (ESH) birimine başvurmuştur.

Vital bulguları normal olan hastanın vücudunda ekimozlar görüldü. Ayrıca gluteal bölgesinde bası yaraları, sağ ayakta kuvvet kaybı belirlendi. Hasta 5-6 aydır bu durumda ve morlukları bakım sırasındaki çarpmalara bağlanmış. Kanama riski nedeniyle acil servise sevk edildi. İlk değerlendirmesinde INR: 6,6 olup yaygın ekimoz dışında kanama tespit edilmedi. Varfarin üç gün kesildi ve tedavi rejimi yeniden düzenlendi. Oniki gün sonra bakılan kontrol INR: 2,96 idi.

Aile hekimlerinin evde bakım hastalarının izlemlerinde bakım verenlerin hastaların ilaçları, ilaç-ilaç etkileşimleri, özellikle ilaç-gıda etkileşimi konularında düzenli bilgilendirmesi önemlidir.

Anahtar Kelimeler: evde bakım, varfarin, INR

ABSTRACT

Warfarin is a commonly used drug; however its dosage is affected by plenty of food and drugs. As it can cause bleeding, its follow-up is important. Patients are monitored by International Normalized Ratio (INR), standard value of the prothrombin time, and the target values vary between 2-3.5 for various diagnosis.

A 76-year-old female patient had a cerebrovascular accident after a cholecystectomy operation. As a sequel she had loss of strength in her right foot. Her caregivers, 77-year-old husband and a professional caregiver, applied to home care services (HCSs).

Ecchymosis was seen in her body in her physical examination while vital signs were normal. Additionally decubitus ulcers on her gluteal region, loss of strength at her right foot was determined. She had been in this condition for 5-6 months and the ecchymosis was attributed to impacts during caring. She was referred to emergency department because of bleeding risk. In her first evaluation INR: 6.6, however no bleeding was not detected except for widespread ecchymosis. Warfarin was stopped for 3 days and the treatment regimen was planned again. After 12 days, control INR: 2.96. Family physicians' informing caregivers during follow-up

Özden GÖKDEMİR

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Aile Hekimliği AD

İZMİR

of home-care patients, about patients' drugs, drug-drug interactions, especially drug-food interactions regularly is important.

Keywords: home care, warfarin, INR

Varfarin sodyum yaygın kullanılan pıhtılaşmayı önleyen, venöz ve arteriyel tromboemboli riskini yüksek etkinlikte azaltan kumarol türevi bir oral antikoagülandır (1-3). En eski antiagregan ilaç kuşağından olup ekonomik olması nedeniyle sık kullanılır. Tedavi edici doz aralığının darlığı, metabolizmasının genetik değişkenler, ilaç etkileşimleri ve diyetten etkilenmesi nedeniyle özenli kullanılması gerekir. İlacın sık görülen yan etkileri kanama ve önlem için uygulandıkları tromboembolik olayların artışıdır. Bu nedenle izlemi önem taşımaktadır (4).

Varfarin proteine, öncelikle de albümine bağlanır ki etkinliği de albümini bağlayan başka bir madde tarafından arttırılabilir. Ayrıca kendisini birincil olarak metabolize eden CYP2C9 mikrozomal enzimlerinin birçok ilaçla uyarılması ve genetik çeşitliliğinin bulunması da in vivo etkisinde değişkenliğe neden olan bir diğer etmendirdir. Varfarinin antikoagülan etkisi K vitamini bağımlı Faktör II (protrombin), VII ve X'un gama karboksilasyonunun engellenmesine bağlıdır. Faktör II, IX ve X denge düzeyleri tedavi edici INR (International Normalized Ratio- Uluslararası Düzeltme Oranı) düzeylerinde %10-35 oranındadır ve uygulamadan bir hafta sonra bu düzeye ulaşılır. Bu nedenle özellikle ilk 4-5 gün akut trombotik hastalığı olan (örneğin venöz tromboembolizm ya da heparin bağımlı trombositopeni) olgularda parenteral antikoagülanlarla kullanılır (5,6).

Hastalar ekstrensek pıhtılaşma sisteminin fonksiyonlarını gösteren Protrombin Zamanı (PT) standart değeri olan INR ile izlenmektedir. INR normal insanlarda 1 civarında olup derin ven trombozu/pulmoner emboli hastalarında ve beyin-kalp damar tıkanıklığı olanlarda genellikle hedeflenen INR değeri 2-3 arasında; atrial fibrilasyon gibi kalp ritim bozukluğu olanlarda veya kalp kapak hastalığı olanlarda hedeflenen INR değeri 2,5-3,5 arasındadır (1).

OLGU

Olgumuz kolesistektomi sonrası serebrovasküler hastalık geçirmiş, yatağa bağımlı 75 yaşında kadın

hastadır. Evde sağlık hizmetlerine hastanın eşi, genel sağlık değerlendirilmesinin yapılması ve gereksinim duyulan raporlarının çıkarılması için başvurmuştur.

Hasta evinde ziyaret edildiğinde hastanın emekli olduğu, eşiyle yaşadığı, son altı aydır felç sonrası yatağa bağımlı olduğu ve bakıcı desteğine gereksinim duyulduğu öğrenildi. Hastanın bakımınının 80 yaşındaki eşi ve bakıcısı tarafından sürdürülmekte, yaşadıkları evde kömür sobası ile ısıtılmaktaydı.

Hastanın yapılan fizik bakısında TA:130/80 mmHg, nabız: 80/dk., vücut ısısı: 36,8 °C ölçüldü; kollarında, bacaklarında ve vücudunda yaygın ekimozlar olduğu görüldü. Ayrıca gluteal bölgesinde bası yaraları ve sağ alt ekstremitede kuvvet kaybı olduğu belirlendi. Serebrovasküler olay sonrası sağ alt ekstremitede olan paralizisi nedeniyle yürüyemeyen hastanın, eşi vücudundaki morlukların bakım sırasında olan çarpmalara bağlı olarak geliştiğini ifade etti.

Hastanın özgeçmişinde kalça ve diz protezi ameliyatları, kolesistektomi ameliyatı sonrasında geçirilen serebrovasküler olay olduğu öğrenildi. Halen kullandığı ilaçlar olarak lorezapam 2,5 mg, varfarin sodyum 5 mg, magnezyum hidroksit, b vitamin kompleksi belirtildi.

Hastanın geriye dönük sonuçları değerlendirildiğinde INR ve PT değerinin normal sınırlarda olduğu görüldü. Hastanın ev ziyareti sırasında alınan koagülasyon testinin sonuçları; INR değeri 6,6, PT değeri 97,7 şeklinde raporlandı. Hasta bu sonuçlarla kanama riski nedeniyle acil servise yönlendirildi. Acil serviste yapılan değerlendirmesinde ciltte yaygın ekimoz dışında kanama odağı bulunmazken, herhangi bir ek nörolojik bulguya da rastlanmadı. Laboratuvar incelemeleri INR ve PT değerleri dışında normal değerlendirildi.

Hastanın varfarini üç gün kesildikten sonra kontrollü olarak tekrar başlandı. Hastanın on iki gün sonra yapılan kontrolünde INR değeri 2,96 bulundu. Hastanın ailesi ve bakım verenleri ilacın özellikleri konusunda tekrar bilgilendirildi. Ayrıca hastanın aile hekimiyle temas kurularak verilen evde bakım hizmeti ve hastanın izlemi konusunda bilgi verildi.

TARTIŞMA

Varfarinin en sık yan etkisi kanamadır ve bedenin herhangi bir yerinde oluşabilir. Diş etlerinden kanama, idrarda kan olması, kanlı ya da koyu renk gaita, burun kanaması ya da kan kusmak gibi sık olmayan belirtiler ve bulgular atlanmamalıdır. Varfarin, cilt nekrozu ya da gangren de oluşturabilir (ciltte koyu-kırmızı ya da siyah alanlara neden olur). Oldukça ender bir komplikasyondur; ilaç kullanılmaya başlandıktan günlerce sonra görülebilir (2). Özellikle yatağa bağımlı olan hastaların izlemi zor olabilir. Beraberinde yaşanan multimorbid durumlar ilacın hem etkinliğini hem de yan etkilerini etkiler.

Ülkemizde yapılan bir araştırmada acile başvurusu varfarin kullanımına bağlanan hastaların üçte ikisi 70 yaş ve üzerindedir ve kanamayla ilişkin komplikasyonların kolaylıkla fark edilebileceği düşünülmesine karşın hastaların yarısından fazlası acile bulguların gelişmesinden üzerinden 12 saat geçtikten sonra acile başvurmuşlardır. Bu nedenle hekimlerin, varfarin kullanan hastalarının risklerini var olan komorbid durumları, kullandıkları ilaçlar ve beslenme şekilleriyle birlikte değerlendirmeleri ve varfarinle olası etkileşimleri konusunda hem kendilerinin hem de hastalarının bilgilerini güncellemeleri önem taşımaktadır (3).

Araştırmalar kadın olmanın, artan yaşın (>60 yaş ve üzeri), diyabet, hipertansiyon tanılarının varlığının yanı sıra kanser, akut-kronik alkolizm, ciddi böbrek ve karaciğer hastalıkları ve aneminin 7-21 varfarin etkinliğini değiştiren durumlar olduğunu göstermektedir. Kanser, kollajen damar hastalıkları, konjestif kalp yetmezliği, ishal ve benzeri beslenme bozuklukları, karaciğer hastalıkları (infeksiyöz hepatit, sarılık), hipertiroidi, K vitamin eksikliği PT/INR değerini artıran durumlar olduğu için varfarinin etkisini arttırırlar. K vitamininden zengin diyet, ödem, hipotiroidizm, Nefrotik sendrom, varfarin direnci olması, hiperlipemi PT/INR değerini azalttığı için varfarinin etkisini azaltır. Alkol ise PT/INR değerini hem artırabilir hem de azaltabilir (22).

Kanama eğilimi olan hastalar (trombosit sayı ve fonksiyon bozuklukları, hemofililer gibi), yakın zamanda

mide-barsak kanaması geçirenler, çok kısa bir zaman önce ameliyat olanlar, kontrolsüz hipertansiyonu olanlar, anevrizma saptanan kişilerde varfarin kullanılamaz (1).

Varfarinin farmakodinamik ve kinetik özellikleriyle de pek çok ilaçla etkileşimi olduğu akılda tutulmalı, hastaların izleminde kullanılan ilaçlar, yeni reçetelenen veya kesilen ilaçların dikkatli izlemi yapılmalıdır. Varfarin ile birlikte kullanıldığında dikkat edilmesi gereken ilaçların arasında aspirin, non-steroid antiinflamatuar ilaçlar, klopidogrel ve benzeri antiplatelet ajanlar, antibiyotikler, amiodoron, statinler ve fibratlar sayılabilir (Tablo I) (23,24).

Varfarin kullanımında en gözden kaçan nokta besinlerin ilaç etkinliği üzerine etkisidir. Beslenme içeriğinin değişmesi K vitamini alımının da değişmesi anlamına gelir. K vitamini bol olan besinlerin alınması PT ve INR'yi kısaltır ve varfarinin etkinliğini azaltır. K vitamini içeriği yüksek düzeyde olan besinlerin başında brokoli, ıspanak, turp, lahanası, Brüksel lahanası ve karnabahar gibi sebzeler gelir. Bu besinlerden kaçınılmalı ancak bir seferde tek ve büyük porsiyon olarak almaktansa her gün aynı oranda tüketilmelidir (25-31).

Hastamız kadın, 60 yaş üstü, geçirilmiş serebrovasküler olayı nedeniyle varfarin etkinliğini değiştirebilecek risklerin bazılarını taşımaktadır. Gerek INR değerlerinin yan etki ciddiyeti ile uyumlu olmadığını gösteren araştırmalar gerekse hasta uyumuna karşın değişken INR bulgularanan hastaların varlığı düşünüldüğünde hastaların yalnızca laboratuvar ölçümleriyle değil hastanın fizik muayenesiyle de değerlendirilmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır (3,32,33). Bu nedenle Aile hekimlerinin koordinasyonunda evde sağlık hizmetlerinin geliştirilmesi, evde bakım ihtiyacı olan benzer hastaların uygun sıklıkta düzenli izleminin yapılması, izlemlerde bakım verenlerin hastaların ilaçları, olası ilaç etkileşimleri, özellikle ilaçların gıdalarla olan etkileşimi konularında gerekli uyarıların yapılması sağlanmalıdır (2).

Tablo I. Varfarinle etkileşimi olan bazı ilaçlar

PT/INR değerini artıran ilaçlar	
Antibiyotikler	Azitromisin, Sefamandol, Klaritromisin Sefazolin, Sefoperazon, Sefotetan, Sefoksitin, Siprofloksasin Seftriakson, Kenodiol, Kloramfenikol Doksisisiklin, Eritromisin, Levofloksasin, Norfloksasin, Ofloksasin, Penisilin G, Piperasilin, Tetrasiklin, Tikarsilin Trimetoprim/Sülfametoksazol
Antineoplastik	Kapesitabin, Fluorourasil, Gefitinib, İfosfamid
Antidiabetikler	Klorpropamid
Antiasit ilaçlar	Simetidin, Esomeprazole, Pantoprazole, Omeprazol
Prokinetik	Sisaprid
Analjezikler	Asetaminofen, Asetilsalisilikasit, Selekoksisib, Diklofenak, Fenoprofen, İbuprofen, İndometazin, Ketoprofen, Ketorolak
Antihiperlipidemikler	Serivastatin, Klofibrat, Ezetimibe, Fenofibrat, Fluvastatin, Gemfibrozil
Hormonal Ürünler	Danazol, Flutamid, Glukagon
Hematolojik İlaçlar	Dekstran, Heparin, Lepirudin
Ürüközürük İlaçlar	Allopurinol
Antifungal	Flukonazol, İtrakonazol, Mikonazol
Antidepresanlar	Fluoksetin
Antienflamatuarlar	Aminosalisilik asit
Antiarritmikler	Amiodaron HCl
Antikoagulanlar	Argatroban, Bivalirudin, Dikumarol
Antihipertansifler	Atenolol, Diazoksid, Etakrinik asit, Propranolol
Diğerleri	Disulfiram, Halotan, Grip virüsü aşısı, Levamisol, Metronidazole, Doku plazminojen aktivatörü (t-PA), Kinidin, Kinin, E vitamini
PT/INR değerini azaltan ilaçlar	
Antibiyotikler	Rifampin, Nafsilin, Dikloksasilin
Antiepileptikler	Karbamazepin, Pentobarbital, Fenobarbital, Sekobarbital
Diğer	Griseofulvin, Sukralfat, Trazodon, C Vitamini (yüksek dozda), K vitamini, Anti-tiroid İlaçlar. Kortikotropin, Kortizon, Oral Kontraseptifler

KAYNAKLAR

1. Türk Hematoloji Derneği, Kumadin Kullanım Rehberi 2010. http://www.thd.org.tr/thd_halk/?sayfa=kkk (Erişim Tarihi 20 Ağustos 2014).
2. Hull RD. Therapeutic use of warfarin and other vitamin K antagonists. http://www.uptodate.com/contents/therapeutic-use-of-warfarin-and-other-vitamin-k-antagonists?source=search_result&search=warfarin&selected (Erişim Tarihi 29 Haziran 2015).

3. Eroğlu SE, Denizbaşı A, Özpolat Ç, et al. The Investigation of the Relation Between INR Levels and Risk of Complication in Patients with a History of Warfarin use, *Marmara Medical Journal* 2012;25;3,138-142.
4. Wysowski DK, Nourjah P, Swartz L. Bleeding complications with warfarin use: a prevalent adverse effect resulting in regulatory action. *Arch Intern Med* 2007;167:1414-1419.
5. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. American College of Chest Physicians. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) *Chest* 2008;133:160S-198S.
6. Batke-Hastings S, Carman TL. Sublingual administration of warfarin: a novel form of delivery. *Vasc Med* 2008;13:123-126.
7. Zhao HJ, Zheng ZT, Wang ZH, et al. "Triple therapy" rather than "triple threat": a meta-analysis of the two antithrombotic regimens after stent implantation in patients receiving long-term oral anticoagulant treatment. *Chest* 2011;139:260-270.
8. Nieto JA, Solano R, Ruiz-Ribó MD, et al. Fatal bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost* 2010;8:1216-1222.
9. Ruíz-Giménez N, Suárez C, González R, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008;100:26-31.
10. Anand S, Yusuf S, Xie C, et al. Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 2007;357:217-227.
11. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006;151:713-719.
12. Douketis JD, Arneklev K, Goldhaber SZ, Spandorfer J, Halperin F, Horrow J. Comparison of bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with ximelagatran or warfarin: assessment of incidence, case-fatality rate, time course and sites of bleeding, and risk factors for bleeding. *Arch Intern Med* 2006;166:853-859.
13. Shireman TI, Howard PA, Kresowik TF, Ellerbeck EF. Combined anticoagulant-antiplatelet use and major bleeding events in elderly atrial fibrillation patients. *Stroke* 2004;35:2362-2367.
14. Wells PS, Forgie MA, Simms M, et al. The outpatient bleeding risk index: validation of a tool for predicting bleeding rates in patients treated for deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2003;163:917-920.
15. van Walraven C, Hart RG, Singer DE, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2441-2448.
16. Odén A, Fahlén M. Oral anticoagulation and risk of death: a medical record linkage study. *BMJ* 2002;325:1073-1075.
17. Veeger NJ, Piersma-Wichers M, Tijssen JG, Hillege HL, van der Meer J. Individual time within target range in patients treated with vitamin K antagonists: main determinant of quality of anticoagulation and predictor of clinical outcome. A retrospective study of 2300 consecutive patients with venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2005;128:513-519.
18. Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, et al. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:912-921.
19. Fitzmaurice DA, Blann AD, Lip GY. Bleeding risks of antithrombotic therapy. *BMJ* 2002;325:828-831.
20. Schelleman H, Bilker WB, Brensinger CM, Wan F, Yang YX, Hennessy S. Fibrate/Statin initiation in warfarin users and gastrointestinal bleeding risk. *Am J Med* 2010;123:151-157.

21. Delaney JA, Opatrny L, Brophy JM, Suissa S. Drug drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. *CMAJ* 2007;177:347-351.
22. <http://www.uptodate.com/contents/warfarin-coumadin-beyond-the-basics?> (Erişim Tarihi 26 Ağustos 2014).
23. Oake N, Jennings A, Forster AJ, Fergusson D, Doucette S, van Walraven C. Anticoagulation intensity and outcomes among patients prescribed oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2008;179:235-244.
24. Torn M, Cannegieter SC, Bollen WL, van der Meer FJ, van der Wall EE, Rosendaal FR. Optimal level of oral anticoagulant therapy for the prevention of arterial thrombosis in patients with mechanical heart valve prostheses, atrial fibrillation, or myocardial infarction: a prospective study of 4202 patients. *Arch Intern Med* 2009;169:1203-1209.
25. Franco V, Polanczyk CA, Clausell N, Rohde LE. Role of dietary vitamin K intake in chronic oral anticoagulation: prospective evidence from observational and randomized protocols. *Am J Med* 2004;116:651-656.
26. Schurgers LJ, Shearer MJ, Hamulyák K, Stöcklin E, Vermeer C. Effect of vitamin K intake on the stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationships in healthy subjects. *Blood* 2004;104:2682-2689.
27. Kurnik D, Loebstein R, Rabinovitz H, Austerweil N, Halkin H, Almog S. Over-the-counter vitamin K1-containing multivitamin supplements disrupt warfarin anticoagulation in vitamin K1-depleted patients. A prospective, controlled trial. *Thromb Haemost* 2004;92:1018-1024.
28. Couris R, Tataronis G, McCloskey W, et al. Dietary vitamin K variability affects International Normalized Ratio (INR) coagulation indices. *Int J Vitam Nutr Res* 2006;76:65-74.
29. Khan T, Wynne H, Wood P, et al. Dietary vitamin K influences intra-individual variability in anticoagulant response to warfarin. *Br J Haematol* 2004;124:348-354.
30. Rohde LE, de Assis MC, Rabelo ER. Dietary vitamin K intake and anticoagulation in elderly patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10:1-5.
31. de Assis MC, Rabelo ER, Avila CW, Polanczyk CA, Rohde LE. Improved oral anticoagulation after a dietary vitamin k-guided strategy: a randomized controlled trial. *Circulation* 2009;120:1115-1122.
32. Fanikos J, Grasso-Correnti N, Shah R, Kucher N, Goldhaber SZ. Major bleeding complications in a specialized anticoagulation service. *Am J Cardiol* 2005;4:595-598.
33. Gando S, Nanzaki S, Sasaki S, Kemmotsu O. Significant correlations between tissue factor and thrombin markers in trauma and septic patients with disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 1998;79:1111-1115.

Duş İle İlişkili Hipotermi Olabilir mi?

MAY HYPOTHERMIA ASSOCIATED WITH TAKING SHOWER?

Önder LİMON¹, Neşe ÇOLAK ORAY², Gülçim SARAÇOĞLU³, Hakan TOPAÇOĞLU³

¹ İzmir Üniversitesi Tıp Fakültesi Medicalpark Hastanesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³ TKHK İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Hipotermi vücut merkez ısısının 35°C'nin altında olmasıdır ve hayatı tehdit eden nadir ve önlenilebilir bir durumdur. Hipotermi kazara ya da koroner arter bypass ameliyatlarında olduğu gibi maksatlı (intentional) ve primer (soğuğa maruziyetteki gibi) ya da sekonder (başka bir hastalığa bağlı olarak) hipotermi şeklinde sınıflandırılabilir. Çalışmalarda ölümcül hipotermilerin çoğunluğunun kış aylarında olduğu söylene de her zaman soğuk iklimlerle bağlantı olmayabilir. Şaşırtıcı şekilde ılımlı iklime sahip yerlerde veya dış ortama maruziyeti olmayan durumlarda da çok sayıda vaka meydana gelmektedir. Olgumuz ekim ayında ortalama sıcaklıkta bir günde duş aldıktan sonra hipotermiye girmesi ve ölümlü sonuçlanması nedeniyle ilginçtir. Hipotermiye sebep olan veya yatkınlık oluşturan nedenlerin ayırımında yaşadığımız zorlukları, etyolojisini ve acil servis yaklaşımını bu olgu vesilesiyle gözden geçirmeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Hipotermi, kardiyak arrest

ABSTRACT

Hypothermia is a life threatening yet preventable condition where the normal body temperature drops below 35°C. Hypothermia can be due to accidental or intentional (like in the cases of coronary artery by-pass surgeries) and can be classified as primary (exposure to cold temperatures) or secondary (hypothermia due to another health disorder) hypothermia. Although in most studies fatal hypothermia is associated with winter conditions, it may not always take place in cold climate situations. Surprisingly, there are numerous cases reported from areas of temperate climates or in exposure to external conditions. Our case is interesting because the patient took a shower in October on a day with average normal temperature that led to hypothermia followed by death. Due to this case, we decided to review hypothermia etiology, differential diagnosis and emergency room approaches.

Keywords: Hypothermia, Cardiac Arrest

Önder LİMON

İzmir Üniversitesi
Tıp Fakültesi Medicalpark Hastanesi
Acil Tıp AD
İZMİR

Hipotermi vücut merkez ısısının 35°C altında olmasıdır ve hayatı tehdit eden nadir ve önlenilebilir bir durumdur. Sıcaklık 32,-35°C arasında olunca hafif hipotermi, 32,-28 °C arasında olunca orta hipotermi ve 28 °C altında ciddi hipotermiden bahsedilir (1,2) .

Hipotermi kazara (accidental) ya da koroner arter bypass ameliyatlarında olduğu gibi maksatlı (intentional) ve primer (soğuğa maruziyetteki gibi) ya da sekonder (başka bir hastalığa bağlı olarak bireyin hipotermiye girmesindeki gibi) hipotermi şeklinde sınıflandırılabilir (3).

Sosyoekonomik, çevresel, farmakolojik, patolojik ve normal yaşlanma süreci gibi birçok faktör hipotermi için yatkınlık oluşturur (4). Kentsel yaşamda kazara gelişen ciddi hipotermi genelde ilaç ya da alkol kötüye kullanımı ya da ciddi hastalığı olan yaşlı hastalarla ilişkilidir (5). Yaşlı insanlarda termoregülasyon yeteneği yaşla birlikte azalmakta ve yetersiz diyet, vücut yağ oranındaki azalma, hareketsizlik, soğuğa karşı titreme yanıtındaki azalmayla birlikte ısı üretme yetenekleri düşmektedir. Genç yetişkinler ile karşılaştırıldığında, yaşlı insanlarda daha düşük bazal metabolizma hızı, soğuğa karşı vasokonstriktör cevaplarının azalması ve soğuk ortamı algılamalarındaki azalma nedeniyle daha sık hipotermi görülür (1,4).

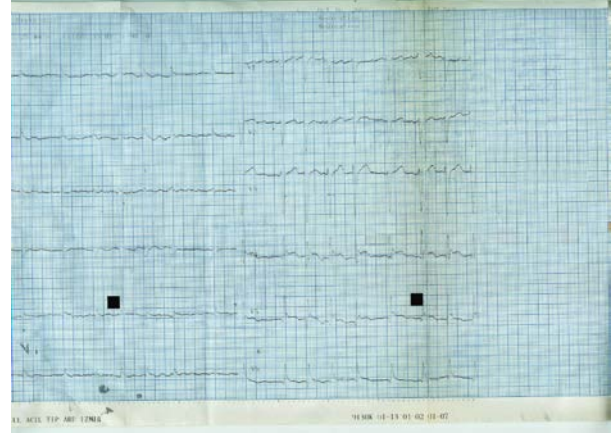
Çalışmalarda ölümcül hipotermilerin çoğunluğunun kış aylarında olduğu söylene de her zaman soğuk iklimlerle bağlantı olmayabilir. Şaşırtıcı şekilde ılımlı iklime sahip yerlerde veya dış ortama maruziyeti olmayan durumlarda da çok sayıda vaka meydana gelmektedir (6). Olgumuz ekim ayında ortalama sıcaklıkta bir günde duş aldıktan sonra hipotermiye girmesi ve ölümlerle sonuçlanması nedeniyle ilginçtir. Bu olgu vesilesiyle hipotermi etiolojisini ve acil servis yaklaşımını gözden geçirmeyi amaçladık.

OLGU

Hava sıcaklığının gölgede 21 °C olduğu bir günde, 74 yaşında erkek hasta, öğle saatlerinde duş aldıktan sonra başlayan halsizlik, üşüme, titreme, bacaklarda güçsüzlük, vücutta soğukluk hissi yakınmasıyla başvurdu. Hastanın soğuk su ya da açık havaya maruz kalma hikayesi yoktu. Aynı yakınmayla aynı gün içinde başka bir sağlık kuruluşunda semptomatik tedavi düzenlenerek taburcu edilen hastanın özgeçmişinde diyabet, KOAH ve tiroidektomi öyküsü mevcuttu. Ancak buna yönelik herhangi bir ek tedavi almadığı öğrenildi. Sürekli olarak Magnesium sitrat, 25 mgr Spironolakton ve 25 mgr Hidroklorotiazid kombinasyonu, Acarboz 50 mgr, Pantoprozol 40 mgr kullanmakta idi.

Acil servisimizdeki ilk değerlendirmesinde bilinç açık, koopere, oryante, TA:102/78mmHg, Nabız:100 atım/dk solunum sayısı:20/dk, O2sat %98, rektal ısı 29,4°C olarak ölçüldü. Solunum, kardiyovasküler ve nörolojik sistem

bakıları olağandı. EKG'sinde sinus ritminde, titremeye bağlı artefaktları ve Osborn dalgaları mevcuttu. (Şekil 1). Geliş tam kan sayımında nötrofilik lökositoz (22,300 uL) saptadık. Biyokimyasal değerlerinde böbrek fonksiyon bozukluğu ile kas ve kardiyak enzimlerinde yükseklik mevcuttu (Tablo I).



Şekil 1. Titremeye bağlı artefaktları ve Osborn dalgaları

Tablo I. Hastanın laboratuvar bulguları

Başvuru laboratuvar	Sonuç	Birim	Referans aralık
GLU-AC	146	mg/dL	70-110
BUN	54	mg/dL	8-26
KRE	2,01	mg/dL	0.8-1.4
Na	146	mmol/L	136-146
K	5,4	mmol/L	3,5-5,5
Cl	115	mmol/L	98-110
CK	1478	U/L	26-190
CK-MB	52,8	ng/mL	0,0-3,9
TROPONIN	4,08	ng/mL	0,0-1,0
MYOGLOBIN	>800	ng/mL	0,0-70
AST	564	U/L	1-38
ALT	252	U/L	1-41
FT3	1,94	pg/mL	1,57-4,71
FT4	<0,30	ng/dL	0,8-1,9
TSH	1,88	uIU/mL	0,4-5

Hastamızı gelişinde hipotermi tespit edilir edilmez hemen battaniyelerle pasif/eksternal ısıtmaya başladık. Eş zamanlı olarak IV 40°C'ye ısıtılmış serum fizyolojik infüzyonu başladık. Nazogastrik ve foley sonda takarak ısıtılmış sıvılar ile aktif ısıtma yaptık. Teknik nedenlerle ısıtılmış modifiye oksijen veremedik. Pulmoner, üriner, gastrointestinal veya diğer organ sistemlerinde hipotermi nedeni olabilecek bir enfeksiyon odağı tespit edemedik. Ancak odağı belli olmayan sepsis ekarte edilmediğinden ampirik antibiyotik tedavisi (Ampisilin+sulbaktam 1gr IV ve siprofloksasin 200 mg İV) başladık. Isıtma tedavisiyle yaklaşık 4 saatte 35,7°C rektal ısıya ulaşabildik. Daha sonra hastamız yoğun bakıma yattı. Gönderilen kan ve idrar kültürlerinde üreme olmadı. Ancak hastanın BOS incelemesi ve kültürü yapılmadı. Yoğun bakımdaki izleminde intavenöz antibiyotik ve pozitif inotropik (dobutamin ve noradrenalin) destek tedaviye rağmen çoklu organ yetmezliği düzelmedi ve 10. gününde kardiyopulmoner arrest gelişerek eksitus oldu.

TARTIŞMA

Hipotermi medikal acil bir durumdur. İleri yaş, malnutrisyon, kronik debilizan hastalıklar, demans, sepsis, pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu gibi enfeksiyon kaynakları, hipotiroidizm gibi endokrin hastalıklar, alkol intoksikasyonu, bazı ilaçlar (narkotikler, nöroleptikler, sedatif hipnotikler, antidepresanlar...), suda boğulma, myokardial infarktüs gibi kardiyovasküler kollaps yapan durumlar, dermal hastalıklar (yanıklar, eksfoliyatif dermatit, ciddi psöriasis) yoksulluk hipotermi için yatkınlık yaratan durumlardır (1,7). Ek olarak çevresel faktörler (ısı ve elbise miktarı) mental hastalık, serebrovasküler hastalıkta hipotermiye katkıda bulunabilir (2). Hipotermiyi önlemek için özellikle yaşlıların giyimlerine dikkat etmesi, özellikle geceleri kalın giysiler giymesi, ilave battaniye kullanması, oda ısısının 21°C altına düşürülmemesi önerilmektedir (6,8). Oda sıcaklığının 16°C altında olması yaşlılar için risklidir. Literatürde duş alma sonrası hipotermi gelişen bir olguya rastlayamadık. Üstelik hastamızda ekim ayında hava sıcaklığının 21°C olduğu bir günde duş aldıktan sonra hipotermi gelişti. İleri yaş ve diyabetik olması hastamız için risk faktörüdür. Ayrıca hastanın duş aldığı suyun sıcaklığı ve banyoda kalış süresi de hipotermiye girişinde

etkilemiş olabilir ancak bunlara yönelik anamnezde net bir bilgi elde edilemedi. Sepsis neden olarak hastamızda dışlanamadı. Hastanın tetkiklerinde diğer hormonal değerler incelenmediği için hipopituitarizm dışlanamaz. Aynı zamanda düşük düşük T4 seviyesinin de saptanması hipotiroidi tanısını dışlatamamaktadır. Hipotiroidi hastamız için kolaylaştırıcı diğer bir neden olabilir. Aldığı ilaçlardan hipotermiye neden olabilecek bir ajan görülmedi.

Hipotermi tedavisinde ilk olarak hasta stabilizasyonu ve havayolunun güvenceye alınması, ıslak giysilerin uzaklaştırılması, baş ve vücudun ısıtılmış battaniyeler ile örtülmesi, ısıtılmış intravenöz sıvılar ile hidrasyon, pasif ve aktif ısıtma yöntemlerinin uygulanması önerilmektedir. Hafif hipotermi sıklıkla pasif ısıtma yöntemleri ile tedavi edilebilirken, orta ve ciddi hipotermide aktif ısıtma yöntemlerini kullanmak gerekir (1,9). Aktif eksternal ısıtmada herhangi bir invaziv araç uygulanmadan radyan ısıtıcı, ısıtılmış sıcak hava, ısıtılmış İV sıvılar ve sıcak su paketleri ile yapılır. Aktif internal ısıtma ise peritoneal lavaj, özefageal ısıtıcı tüpler, kardiyopulmoner bypass ve ekstrakorporeal dolaşım gibi yöntemleri içerir. Başvurusunda 29,4°C rektal ısı ile ciddi hipotermik olan hastamıza acil serviste pasif ve aktif ısıtma yöntemleri uygulayarak vücut ısısını 35,7°C'ye kadar yükseltilebildik. Ancak hastada çoklu organ yetmezliği gelişimi engellenemedi. Orta ve ciddi hipotermik hastalarda azalmış kardiyak output, renal perfüzyonda bozulma ve rabdomyoliz nedeniyle oligüri, böbrek yetmezliği ve ciddi hiperkalemi gelişebilir (6). Hastamızda da rabdomyolize bağlı oligüri ve böbrek yetmezliği mevcuttu, hiperkalemi yoktu.

Sepsis hipotermi hastalarında sık görülen bir durumdur. Sepsis şüphesi varsa ve odak bulunamıyorsa geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi edilmesi önerilmektedir (1,4,6). Hastamızda enfeksiyon dışlanamadı ve ampirik olarak geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlandı. İzleminde de hastanın alınan kan ve idrar kültür sonuçları negatif olarak geldi ve sepsis için bir odak tespit edilemedi. Santral sinir sistemi enfeksiyonu için hastanede kaldığı süre içerisinde kültür alınmadığı görüldü.

Hipotermimin başlangıç aşamasında genel stres yanıtı olarak sinüs taşikardisi görülür. Vücut ısısı 32 °C altına düşünce sinüs bradikardisi, PR, QT, QRS uzaması görülebilir. Vücut ısısı 30 °C'ye yaklaşınca atriyal fibrilasyona ilerleyebilen atriyal ektopik atımlar görülebilir. Hipoterminin bu seviyelerinde hastaların %80'nde QRS kompleksinin sonundaki ekstra defleksiyondan oluşan Osborn dalgaları izlenir. Progresif genişleyen QRS kompleksi ventriküler fibrilasyon gelişme riskini artırır (10). Osborn dalgaları karakteristik olsa da hipotermi için patognomik değildir (1,11). Bizim hastamızda geniş EKG'sinde hastanın titremelerine ve kas fasikülasyonlarına bağlı artefaktlar ve Osborn dalgası mevcuttu(Şekil 1).

Kazara gelişen hipotermiye bağlı ölümlerin yarısının 65 yaş üstü kişiler olduğu bildirilmiştir (8). Rektal ısısı 26°C'nin altında olan hastalarda iyileşme nadir görülür (2). 74 yaşındaki hastamızda vücut sıcaklığı düzelmeye başlamasına rağmen çoklu organ yetmezliği düzelmedi ve izlemde kardiyopulmoner arrest gelişti. Başvuru anında çoklu organ yetmezliği tablosunda olması prognozu etkilemiş olabilir.

SONUÇ

Hipotermi özellikle yaşlılarda medikal acil bir durumdur. Öncelikli olarak riskli durumlarda hipotermi açısından önlem alınması ve hasta eğitimi çok önemlidir. Hipotermi belirtileri görüldüğü anda gecikilmeden ısıtma teknikleri uygulanmaya başlanmalıdır.

KAYNAKLAR:

1. Elliot E, Kiran A. Accidental hypothermia. *BMJ* 2006;332(7543):706-709. doi: 10.1136/bmj.332.7543.706.
2. Lim C, Duflou J. Hypothermia fatalities in a temperate climate: Sydney, Australia. *Pathology* 2008;40(1):46-51.
3. Long WB. 3rd, Edlich RF, Winters KL, Britt LD. Cold injuries. *J Long Term Eff Med Implants* 2005;15(1):67-78.
4. Mallet ML. Pathophysiology of accidental hypothermia. *QJM* 2002;95(12):775-85.
5. Simek M, Hajek R, Bruk V, Fabikova K, Nemecek P et al. Accidental deep hypothermia with cardiac arrest. Prompt complete recovery after rewarming by extracorporeal circulation. Case report. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repu* 2007;151(1):95-7.
6. Kempainen RR, Brunette DD. The evaluation and management of accidental hypothermia. *Respir Care* 2004;49(2):192-205.
7. McCullough L, Arora S. Diagnosis and treatment of hypothermia. *Am Fam Physician* 2004;70(12):2325-32.
8. Edelstein JA, Li J. Hypothermia. <http://emedicine.medscape.com/article/770542-followup>. Updated: Oct 29, 2009.
9. Hypothermia Part 10.4. 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2005;112:IV-136 – IV-138.
10. Alhaddad IA, Khalil M, Brown EJ Jr. Osborn waves of hypothermia. *Circulation* 2000;101(25):E233-44.
11. Cheng D. The ECG of hypothermia. *J Emerg Med* 2002;22(1):87-91.

Daha Önce Sağlıklı Olan Bebek Hastada Toplum Kaynaklı *Chryseobacterium Meningosepticum* İlişkili Fatal Pnömoni ve Sepsis

COMMUNITY-ACQUIRED FATAL PNEUMONIA AND SEPSIS BY *CHRYSEOBACTERIUM MENINGOSEPTICUM* IN A PREVIOUSLY HEALTHY INFANT

Aysel TAKTAK¹, Yılmaz AKBAŞ¹, Murat ÇAPANOĞLU¹, Gönül TANIR², Nilgün ERKEK³

¹ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Ankara, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

² Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları

³ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Ankara, Yoğun Bakım Ünitesi

ÖZ

Gram negatif bir basil olan *Chryseobacterium meningosepticum*, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde ve sıklıkla immun sistemi baskılanmış kişilerde hastane kaynaklı bir enfeksiyon etkeni olarak tanımlanmıştır. Literatürde *Chryseobacterium meningosepticum*'un etken olduğu hemen hepsi hastane kaynaklı, çoğu erişkin, bakteriyemi/sepsis, pnömoni, menenjit, endokardit, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları, intra-abdominal abse, peritonit, endoftalmis tanısı almış az sayıda olgu bildirilmiştir. Burada ilk kez, sağlıklı bir bebek hastada toplum kaynaklı *Chryseobacterium meningosepticum*a bağlı gelişen fatal seyirli pnömoni ve septik şok tablosu sunuldu.

Anahtar Kelimeler: *Chryseobacterium meningosepticum*, çocuk, pnömoni, sepsis

ABSTRACT

Chryseobacterium meningosepticum is a gram negative bacillus which is a nosocomial infectious cause in neonatal intensive care units and immunosuppressive patients. In the literature there are some phenomenal case reports of nosocomial bacteremia/sepsis, pneumonia, meningitis, endocarditis, skin/soft tissue infections, intra abdominal abscesses, peritonitis and endophthalmitis especially in adults. Here we present a previously healthy child with community-acquired fatal pneumonia and septic shock due to *Chryseobacterium meningosepticum*.

Keywords: Child, *Chryseobacterium meningosepticum*, pneumonia, sepsis

Aysel TAKTAK

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
ANKARA

Gram negatif bir basil olan *Chryseobacterium meningosepticum* yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde ve çoğunlukla bağışıklık sistemi baskılanmış erişkinlerde hastane kaynaklı nadir bir enfeksiyon etkeni olarak rapor edilmiştir (1).

Toplum kaynaklı *C. meningosepticum* enfeksiyonları ise çok daha nadir olup, çoğunlukla steroid kullanımı, yanık,

diabetes mellitus, kronik kalp ve karaciğer hastalıkları gibi enfeksiyona yatkınlık yaratabilecek durumlarda ya da bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde menenjit, sepsis, kemik, eklem, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonu nedeni olarak bildirilmiştir (2,3).

Burada, daha önce sağlıklı olan 4 aylık bir bebek hastada toplum kaynaklı *C. meningosepticum*'a bağlı

gelişen fatal seyirli pnömoni ve eşlik eden septik şok tablosu sunulmaktadır.

OLGU

Öncesinde sağlıklı 4 aylık kız hasta hastanemiz acil servisine 5 gündür devam eden ateş, öksürük, burun akıntısı şikâyeti ile başvurdu. Acil serviste yapılan fizik muayenesinde, vücut ısısı 38,7 °C, solunum sayısı 72/dk, pulse oksimetre ile oksijen saturasyonu %90'dı. Hastanın belirgin interkostal çekilmeleri ve ralleri olması nedeniyle pnömoni tanısı ile servise yatırıldı. Peri-natal öyküsünde herhangi bir özellik olmayan hastanın, nöromotor gelişimi yaşitlarıyla uyumluydu, aşıları yaşına uygun şekilde yapılmıştı. Akraba evliliği, süregen hastalık ya da yakın çevresindeki kişilerde son dönemde tanımlanmış enfeksiyon hastalığı yoktu. Hastanın yapılan laboratuvar incelemesinde; beyaz küre 29600/mm³, hemoglobin 11,3 gr/dl, trombosit sayısı 498000/mm³, sedimentasyon hızı 23 mm/sa, kan gazında; Ph 7,35, bikarbonatı 18,9 mmol/L, karbondioksit basıncı 38,6 mmHg idi. Böbrek ve karaciğer fonksiyonları normaldi ve elektrolit dengesizliği yoktu. Başvuruda çekilen ön-arka akciğer grafisinde (PAAG), sağ orta-alt zonda belirgin infiltrasyon görünümü mevcut olan hastanın kan kültürü alınıp intra-venöz (IV) sulbaktam-ampisilin ve destekleyici tedavisi başlandı (Resim 1A). Takibinde öksürük nöbetleri gözlenen hastanın tedavisine ertesi gün IV klaritromisin eklendi. Yatışının ikinci gününde kliniği kötüleşen hastanın, kan gazında belirgin hiperkarbi ve solunumsal asidoz saptanması nedeniyle çocuk yoğun bakım ünitesine devredildi. Yoğun bakım ünitesinde izlenirken asidozu, hipoksemisi ilerleyen hasta aynı gün entübe edilerek mekanik ventilatör desteğine alındı. Kontrol akciğer grafisi akut solunumsal distress sendromu ile uyumluydu (Resim 1B). Sulbaktam-ampisilin tedavisi kesilerek vankomisin ve seftriakson tedavileri başlandı. Sıvı, inotrop, plazma desteklerine devam edildi. Hastanın immünolojik değerlendirmesinde, IgG, IgM ve IgA düzeyleri yaşına uygundu. Kompleman (C) 3 ve C4 düzeyleri normaldi. Nötropeni ve lenfopeni saptanmadı. Akut toplum kaynaklı pnömoniyeye neden olabilecek *Mycoplasma pneumoniae*, Adeno virüs, *Chlamydia pneumoniae*, RSV ve influenza açısından taramasında özellik yoktu. Yatışının dördüncü gününde tabloya septik şok ve

dissemine intravasküler koagülopati hakim olmuştu. Yatışının 6. gününde batın distansiyonu ile birlikte ileus tablosu gelişti. Batın ultrasonografisinde pelvik bölgede 2,5 cm serbest sıvı ve sağ alt kadranda yaklaşık 6 cm uzunluğunda transvers kolon ve hepatik fleksura düzeyinde invajinasyon saptandı. Cerrahi konsültasyonu sonrası operasyona alınan hasta girişim esnasında kaybedildi. Hastanın başvurusunda alınan ilk kan kültüründe seftriaksona duyarlı *C. meningosepticum* üremesi oldu. Kan kültürü aseptik koşullara ve CLSI (Clinical And Laboratory Standarts Institute) önerilerine uygun olarak arteriyel elde edilmiş, bactec kültür vasatı içine 4 ml konulmuştu. Kan kültür vasatı bact/alert 3D (Biomérieux) aletinde 35° C de 6 gün inkübasyona bırakılmıştı. Bact/alert 3D aletinde sinyal alındığında örnek kanlı besiyeri ve Eosin Methylene Blue agaraya ekilmişti. Antibiyogram CLSI standart çizelgelerinde belirtilen disk difüzyon çapıyla değerlendirilerek etkenin antibiyotik duyarlılığı ortaya konulmuştu. İzlemde antibiyotik değişimleri sonrasında tekrarlanan diğer kan kültürlerinde üreme saptanmadı. Ayrıca hastanın yoğun bakım ünitesinde alınmış olan aksilla, burun, perine, perianal ve idrar kültürlerinde de üreme saptanmadı.



Resim 1A. Olgunun başvuru anında PAAG görünümü



Resim 1B. Yoğun bakıma yatışı sonrası entübasyon öncesi PAAG görünümü

TARTIŞMA

Non-fermantatif, gram negatif bir basil olan *C. meningosepticum* (*Flavobacterium meningosepticum*) doğada toprak ve suda bulunur. Yenidoğan ve yaşlı erişkinler gibi bağışıklık sistemi zayıf veya bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı olan hastalarda fırsatçı enfeksiyonlar yaratabilmektedir (4,5). Sıvı ve nemli yüzeylerde biyofilm oluşturma özelliği olan bu mikroorganizma genellikle hastane ortamlarında çevresel bulaş sonucu hastane kaynaklı salgınlara da neden olmaktadır (6).

Bloch ve arkadaşlarının yapmış olduğu 308 hastalık retrospektif bir çalışmada *C. meningosepticum* üremesi saptanan hastaların %59'unda gerçek enfeksiyon saptanmış olup hastaların %65'inin 3 ayın altında olduğu görülmüştür. Hemen hepsi hastane kaynaklı olan enfeksiyonların yenidoğanlarda sadece %3'ü pnömoni iken, yenidoğan dışı ve erişkin hastalar birlikte ele alındığında pnömoni görülme sıklığı %40'a ulaşmıştır. Uzun süredir hastanede yatıyor olmak, çoklu antibiyotik tedavisi almış olmak ve nötropeni başta olmak üzere bağışıklık sistemi sorunu olmak *C. meningosepticum* enfeksiyonu ile ilişkili bulunmuştur (7).

Doğum öncesi, doğum ve yenidoğan döneminde hiçbir enfeksiyon öyküsü bulunmayan, anne sütü ile beslenen, yaşına uygun aşılamaları yapılmış ve gelişim değerlendirmesi normal olan 4 aylık kız hastamızın

laboratuvar incelemelerinde de bağışıklık sistemine ait bir sorun tespit edilmedi. Hastanın immünolojik değerlendirmesinde, IgG, IgM ve IgA düzeyleri yaşına uygundu. Kompleman (C) 3 ve C4 düzeyleri normaldi. Nötropeni ve lenfopeni saptanmadı. Akut toplum kaynaklı pnömoniyeye neden olabilecek *Mycoplasma pneumonia*, Adeno virus, *Chlamydia pneumonia*, RSV ve influenza açısından taramasında özellik yoktu.

Sztajnbok ve arkadaşları (8) öncesinde sağlıklı 20 aylık erkek hastada fatal seyirli, toplumdan kazanılmış *C. meningosepticum*'un etken olduğu bir pnömoni ve sepsis olgusu yayımlamışlardır. Söz konusu hasta son 2 hafta içinde orta kulak enfeksiyonu nedeniyle 7 gün amoksisilin-klavulanat tedavisi almıştı. Bizim hastamızda ise enfeksiyon öncesi herhangi bir antibiyotik kullanımı mevcut değildi.

Tam ve arkadaşları (9), biri yeni doğan 2 çocuk hastada *C. meningosepticum* ile fatal seyir gösteren pnömoni tanımlamışlardır. Öncesinde sağlıklı iki yaşındaki erkek hasta, 2 hafta boyunca pnömoni nedeniyle sefuroksim ve eritromisin tedavileri almıştı. Başvurusundan 2 gün sonra kaybedilen hastanın post-mortem olarak alınmış kan, akciğer, karaciğer, dalak doku örneklerinde *C. meningosepticum* üretilmişti. Rapordaki diğer hasta hastane kaynaklı pnömoni ve sepsis sonucu kaybedilmiş bir yeni doğandı.

C. meningosepticum enfeksiyonları çoğunlukla agresif bir seyir izlemektedir. Yenidoğan dışı çocuk hastalar ve erişkinlerde *C. meningosepticum* ile olan pnömonide %53, menenjitte %50 ve abdominal enfeksiyonlarda %100 mortalite bildirilmiştir (3).

C. meningosepticum ile gelişen enfeksiyonların tedavisindeki temel sorun mikroorganizmanın aktarılmış çoklu ilaç direnci göstermesine bağlı öngörülemeyen tedavi direncidir. Literatürde *C. meningosepticum* enfeksiyonlarında bildirilen antibiyotik duyarlılıkları çeşitlilik göstermektedir. Genellikle karbapenemler de dahil bütün β -laktam antibiyotiklere, aminoglikozidlere, tetrasiklin, eritromisin, klindamisin ve teikoplanine dirençli olduğu bildirilmiştir. Gram negatif bir basil olmasına rağmen daha çok gram pozitif mikroorganizmaları tedavi etmekte kullanılan doksisiklin,

minosiklin, azlosilin, trimetoprim-sulfometaksazol, vankomisin, rifampisin, eritromisin ve florokinolonlarla çeşitli oranlarda duyarlılık ve başarılı tedavi sonuçları rapor edilmiştir (10).

Bağışıklık sisteminde sorunu olmayan çocuk ve erişkin hastalarda da, zamanında ve doğru seçilmiş antibiyotik ve destek tedavilerine rağmen *C. meningosepticum* ile enfeksiyonun çok agresif seyretmesi ile kaybedilen hastalar bildirilmiştir (3). Öte yandan *C. meningosepticum* için disk-difüzyon metodu ile saptanan in-vitro duyarlılığın güvenilir olabileceği ve "broth" mikrodilüsyon metodu ile duyarlılık saptanması önerilmektedir (1). Hastamızın uygun olduğu düşünülen tedavisine rağmen kaybedilmiş olması *C. meningosepticum* ile enfeksiyonun çok agresif seyreden doğası ya da antibiyotik duyarlılık saptanmasında kullandığımız yöntemin yetersizliği ile ilişkili olabilir. Ayrıca hastanın pnömoni ve sepsis tablosuna eşlik eden intestinal invajinasyonun da fatal seyire katkıda bulunduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak *C. meningosepticum* yalnızca hastane kaynaklı enfeksiyonların etkeni değildir. Yatıklık yaratan bir klinik durumun eşlik etmediği, sağlıklı çocuk hastalarda bu mikroorganizma toplum kaynaklı, hızla ilerleyen, fatal seyirli pnömoniye neden olabilir. Çoklu ilaç direnci nedeniyle *C. meningosepticum* enfeksiyonlarında önerilebilecek akılcı, optimal bir antibiyotik tercihi yoktur. Hızlı ve minimum inhibisyon konsantrasyonuna dayalı güvenilir bir yöntemle gerçekleştirilen duyarlılık testlerine göre tedavinin yönlendirilmesi gerekir.

KAYNAKLAR

1. Kirby JT, Sader HS, Walsh TR, Jones RN. Antimicrobial susceptibility and epidemiology of a worldwide collection of *Chryseobacterium* spp: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001). *J Clin Microbiol* 2004;42:445-448.
2. Lee CH, Lin WC, Chia JH. Et al. Community-acquired osteomyelitis caused by *Chryseobacterium meningosepticum*: case report and literature review. *Diag Microbiol Infect Dis* 2008;60:89-93.
3. Ching-Chi Lee, Po-Lin Chen, Li-Rong Wang. Et al. Fatal Case of Community-Acquired Bacteremia and Necrotizing Fasciitis Caused by *Chryseobacterium meningosepticum*: Case Report and Review of the Literature. *J Clin Microbiol* 2006;44:1181-1183.
4. Ceyhan M, Yildirim I, Tekeli A. Et al. A *Chryseobacterium meningosepticum* outbreak observed in 3 clusters involving both neonatal and non-neonatal pediatric patients. *Am J Infect Control* 2008;36:453-457.
5. Adeyemi AI, Sulaiman AA, Solomon BB, Chinedu OA, Victor IA. Bacterial bloodstream infections in HIV-infected adults attending a Lagos teaching hospital. *J Health Popul Nutr* 2010;28:318-326.
6. Lin PY, Chen HL, Huang CT, Su LH, Chiu CH. Biofilm production, use of intravascular indwelling catheters and inappropriate antimicrobial therapy as predictors of fatality in *Chryseobacterium meningosepticum* bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36:436-440.
7. Bloch KC, Nadarajah R, Jacobs R. *Chryseobacterium meningosepticum*: an emerging pathogen among immunocompromised adults. Report of 6 cases and literature review. *Medicine (Baltimore)* 1997;76:30-41.
8. Sztajnbok J, Troster EJ. Community-acquired *Chryseobacterium meningosepticum* pneumonia and sepsis in a previously healthy child. *J Infect* 1998;37:310-312.
9. Tam AY, Yung RW, Fu KH. Fatal pneumonia caused by *Flavobacterium meningosepticum*. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:252-254.
10. Hung PP, Lin YH, Lin CF, Liu MF, Shi ZY. *Chryseobacterium meningosepticum* infection: antibiotic susceptibility and risk factors for mortality. *J Microbiol Immunol Infect* 2008;41:137-144.

YAZARLARA BİLGİ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi yılda üç kez yayınlanır. Yayınlanması istenen yazılar Editöre gönderilir. (ADRES: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Editörler Kurulu 35340 Balçova-İzmir)
Tüm yazılar danışman değerlendirmesinden sonra yayınlanır. Dergide yayınlanmış olan yazıların kısmen veya tamamen kullanımı editörün iznine bağlıdır. Yayınlanmayan yazılar iade edilmez.

Gönderilecek yazılar

Dergimiz tıp dünyasında değişik alanlarda üretilen deneysel ve klinik araştırmalar ile inceleme yazıları, olgu sunumları, derlemeler ve diğer ilgili konulardaki bilimsel yazıları bilim dünyasına kazandırmak amacıyla yayınlanmaktadır. Daha önce yayınlanmamış, yayınlanmak üzere başka bir dergide değerlendirilmekte olmayan ve her bir yazarı tarafından onaylanan makaleler Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nde değerlendirilmek üzere kabul edilir (Ek).
Yazılarda anlam ve yazım bakımından gerekli görülen düzeltmeler editörler veya danışmanlar tarafından yapılabilir. Yazıların dergimizde yayınlanabilmesi için belirtilen kurallara uyulması gerekmektedir.

Yayın hakkı transferi

Dergiye gönderilen yazıların yayınlanmasına karar verildiğinde yazının yayın hakkı tüm yazarları tarafından imzalanan bir belgeyle Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'ne devredilir (Ek).

Etik kurallar

Hasta haklarının korunması amacıyla olgu sunumlarında isim, rumuz, hastane kayıt numarası ve tarihlerden kaçınılmalıdır. Gerekli değilse detaylar bildirilmemeli, basılacak metin hastaya gösterilerek bilgilendirilmiş onay alınmalı, **onay alındığı yazıda belirtilmelidir.**

Klinik çalışmalarda, iyi klinik ve laboratuvar uygulamaları esaslarına uyulduğu, Helsinki Bildirgesinin dikkate alındığı ve kurumsal veya bölgesel etik standartlara uyulduğu yazının yöntem bölümünde belirtilmelidir. İlaç araştırmalarında, uluslararası kabul gören kılavuzlar ve Sağlık Bakanlığının "İlaç araştırmaları hakkındaki yönetmelik"i dikkate alınmalıdır. Hayvan deneyleri için ilgili etik standartlara ilişkin açıklama yapılmalıdır.

Değerlendirme süreci

Tüm yazılar orijinallik, geçerlilik, içeriğin önemi ve tartışması düzeyinde yazar adları belirtilmeksizin konuyla ilgili iki danışman tarafından değerlendirilir. Değerlendirme süreci tamamlandıktan sonra editörün görüşü yazara iletilir.

Dergi yayın dili Türkçe olup, yazıların değerlendirilmesinde Türk Dil Kurumu'nun Yeni Yazım Kılavuzu ve Türkçe Sözlüğü esas alınır.

Genel İlkeler

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi yayınlanmak üzere gönderilen yazıları aşağıdaki bölümlerde dikkate alacaktır:

Araştırma yazıları

Bilimsel bilgiye katkıda bulunan, derlenen yeni verilerin tartışıldığı araştırma yazılarıdır. Gönderilen yazılar 250 sözcüğü geçmeyen İngilizce ve Türkçe başlık ve özet içermeli ve tablo, resim, şekiller ve kaynaklar hariç 3500 sözcüğü geçmemelidir.

Gözden geçirme ve derleme yazıları

Bu yazılar genel olarak tıbbın çeşitli alanlarında önemli güncel bilgilerin tartışıldığı yazılardır. Orijinal çalışmaların verilerinin yayınlanması amaçlanmamaktadır.

Sürekli eğitim başlığı altında yer almak üzere gönderilebilir. Bu başlıkta değerlendirilmesi amaçlanıyorsa beş soru ve yanıtlarının eklenmesi gerekir. Sürekli eğitim başlığında değerlendirilmek üzere editör, seçilen konuda yetkin çalışmaları olan bilim adamlarından yazı talebinde bulunabilir.

Derleme ve gözden geçirme yazıları 250 sözcüğü geçmeyen İngilizce ve Türkçe özet içermeli ve tablo, resim, şekiller ve kaynaklar hariç 5000 sözcüğü geçmemelidir.

Olgu sunumları

Bu başlıkta değerlendirilmesi istenen yazılar 150 sözcüğü geçmeyen İngilizce ve Türkçe başlık ve özet içermeli ve resim şekiller ve kaynaklar hariç 1500 sözcüğü geçmemelidir.

Editöre mektuplar

Olgu sunumları veya kontrolsüz gözlem çalışmaları bu bölümde değerlendirilmek üzere gönderilebilir. Bu başlıkta değerlendirilmesi istenen yazılar için özet gerekmez, 500 sözcüğü geçmemelidir.

Kitap tanıtım

Tıbbın çeşitli alanlarında yayınlanan kitapların tanıtımı bu bölümde yer alır. Yazarlar da bu bölümde kitaplarının değerlendirilmesi için başvurabilirler.

Yazım biçemi

Kısaltmalar ilk geçtiği yerde açık olarak belirtilmeli, başlıklarda kısaltma kullanılmamalıdır. Kısaltmalar özetten sonraki bölümde bir çerçeve içinde tanımlanabilir.

II

İlaçların piyasa ismi yerine jenerik ismi yeğlenmelidir.

Hastalık isimleri, Dünya Sağlık Örgütü Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırması başlıklarına uygun olarak kullanılmalıdır.

Gereksiz dipnotlardan kaçınılmalıdır.

Makale aşağıdaki başlıkları içeren bölümlerden oluşmalıdır.

Başlık

Aşağıdaki bilgileri içerir:

1. Yazının başlığı: Kısa kapsayıcı ve anlaşılır olmalıdır.
2. Yazının daha önce yayınlanıp yayınlanmadığı belirtilmelidir.
3. Yazarlara ilişkin bilgiler: Çalıştıkları kurumlar belirtilmeli ve iletişim kurulacak kişinin, tam iletişim adresi (telefon (iş, GSM), faks, e-posta adresi) yer almalıdır.

Özet

Türkçe ve İngilizce özet, bölümlü özetlerde (araştırma yazıları) 250, bölümsüz özetlerde (gözden geçirme, olgu sunumu) 150 kelimedenden daha uzun olmamalı ve bölümlü özetler aşağıdaki gibi yapılandırılmalıdır:

Amaç (Objective): Yazının birincil amacı

Gereç ve Yöntem (Material and method): Veri kaynakları, araştırma tipi, hastalar ya da çalışmaya katılanlar, görüşme/değerlendirmeler ve temel ölçümler

Bulgular (Results): Ana bulgular

Sonuç (Conclusion): Doğrudan klinik uygulamalar, çıkarılacak sonuç belirtilmelidir.

Olgu sunumlarında, gözden geçirme yazılarında özetlerin yapılandırılması gerekmez.

Anahtar sözcükler (Key words): 3-10 adet Türkiye Bilim Terimleri (<http://bilimterimleri.com>)'nden seçilen anahtar kelimeler bu sayfada yer almalı, bu kurala titizlikle uyulmalıdır.

Başlık ve özetler İngilizce ve Türkçe düzenlenmelidir.

Yazının Metni

Orijinal makalelerin metinleri aşağıdaki şekilde düzenlenmelidir:

Giriş

"Giriş" diye başlık yazılmadan direkt olarak konuya geçilmelidir, giriş bölümünde çalışmanın yapılmasını gerekli kılan kaynaklar ve çalışmanın amacı kısaca yazılır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma grubuna ilişkin özellikler, kullanılan materyalin kaynağı ve değerlendirme yöntemlerinin uygulama biçimleri ve güvenilirliğine ilişkin kaynakların ayrıntılı betimlenmesini, deneklerin bilgilendirilmiş onayını ve deneysel çalışmalarda etik kurul görüşünü içerir. Yöntem çalışmalarının aynen yinelenebileceği düzeyde açıklama gerektirir. Kullanılan istatistik yöntem bu bölümde belirtilir. Metinde geçecek her bir istatistik değeri, serbestlik derecesi ve olasılık değerini kapsamalıdır. Okurun bildirilen sonuçları doğrulamasına olanak verecek biçimde düzenlenmelidir. İstatistiksel eğilimler (trends), bu amaçla yapılmış istatistikler olmadıkça belirtilmemelidir.

Bulgular

Bulguları hem metin hem tabloda yinelemekten kaçınılmalıdır.

Tartışma

Araştırmalar için çalışmanın güçlü ve zayıf yanlarının belirtilerek, bulguların tartışıldığı bölümdür.

Teşekkür

Eğer varsa destekleyen, katkıda bulunan kişi ya da kurumlara ilişkin kişisel ve teknik yardımla ilgili bilgi ve teşekkür bu bölümde yer almalıdır.

Kaynaklar

Kaynaklar metindeki geçiş sırasına göre numaralandırılmalı ve dizilmelidir. Alfabetik sıra gerekmez. Kaynaklar cümle sonunda parantez içinde belirtilmelidir. Kaynakların listesiyle metin içinde yer alışı arasında uyumsuzluk bulunmamalıdır. Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur. Tüm kaynaklar metinde belirtilmelidir. Kaynaklar aşağıdaki örneklerdeki gibi gösterilmelidir. Altı yazara kadar tümü yazılmalı, altıdan fazla yazar varsa üçü yazılıp, Türkçe makalelerde "ve ark.", İngilizce makalelerde "et al" ibaresi kullanılmalıdır. Dergi adlarının kısaltılması Index Medicus'a uygun olmalıdır. Index Medicus'ta indekslenmeyen bir dergi kısaltılmadan yazılmalıdır.

Kaynaklar aşağıdaki gibi düzenlenmelidir.

Dergi Yazıları: Pugazhennti S, Khandelwai RL. Insulin-like effects of vanadate on hepatic glycogen metabolism in nondiabetic and streptozotocin-induced diabetic rats. Diabetes 1990;39:821-827.

Kitaplar: Ravel R. Clinical Laboratory Medicine. Fourth Edition. Chicago: Yearbook Medical Publishers Inc, 1984; 265-281.

Derleme Kitaplar: Elevitch FR, Hicks GP, Microprocessors and computers in the clinical laboratory, In:Tietz NW, ed. Fundamental of clinical chemistry, third edition. Philadelphia: W.B.Saunders, 1987; 254-265.

Yazar bir kuruluşta: The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise testing. Safety and performance guidelines. Medl Aust 1996; 164-228.

Yazar belirtilmemişse: Cancer in South Africa (editorial). S Afr Med 1994; 84-115.

Kitaptan bölüm: Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-478.

Elektronik ortamda dergi yazısı: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Elektronik ortamda monograf: CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

Türkçe kitap: Yazıcı O. İki uçlu duygudurum bozuklukları ve diğer duygudurum bozuklukları. Psikiyatri Temel Kitabı (1) içinde Ed: C Güleç, E Köroğlu, Hekimler Yayın Birliği, Ankara 1997; 429-448.
ICD-10- Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması: Ed: O Öztürk, B Uluğ, Türkiye Sınır ve Ruh Sağlığı Derneği Yayını, 1993.

İnternet erişimi: <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm> (Erişim tarihi 26 Haziran 2010).

Tablo, Şekil ve Resimler

Tablolar çift aralıklı olmalı, 120'den fazla yazı karakterine sahip olmamalı ve 70 sıradan daha uzun olmamalıdır. Tabloların her biri ayrı sayfalarda metin sonunda kaynaklardan da sonra yer almalıdır. Her bir tablo başlıklı olmalı ve bu başlıklar metin içinde geçiş sırasında uygun olarak romen rakamları ile numaralandırılmalıdır. Tablolar kendilerini açıklayacak biçimde düzenlenmelidir. Başka kaynaklardan veri alınmış ise izin alınmalı, kaynak dipnot olarak belirtilmelidir.

Şekil başlıkları metin içinde geçiş sırasında uygun olarak numaralandırılmalıdır. Metin sonuna tablolardan sonra, şekillerden önce ayrı bir sayfaya şekiller için başlıklar adı altında yazılmalıdır.

Dijital fotoğrafların dijital fotoğraf makinesi ile çekilmiş olması tercih edilmektedir.

Yazıların Gönderilmesi

Orjinal makale <http://www.journalagent.com/deutip/> 'internet adresinden yönergeler takip edilerek kayıt ettirilir.

Ön yazıda makalenin derginin hangi bölümünde yayınlanmasının hedeflendiği belirtilmelidir.

Yazıların alınmasının ardından yazarlara makalenin alındığı, bir makale numarası ile bildirilecektir. Tüm yazışmalarda bu makale numarası kullanılacaktır. Düzeltme isteği sonrası 6 ay içinde yazar tarafından düzeltilmeyen makalelerin tüm yazışmaları iptal edilir.

IV

Ek: YAYIN HAKKI DEVİR FORMU

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ EDITÖRLÜĞÜ'NE

Yayınlanması dileğiyle gönderdiğimiz:

.....
.....
.....

başlıklı makalenin yazar(lar)ı olarak, yazının; her türlü yayın haklarının Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'ne ait olduğunu, derginin belirttiği yazım ve yayın kurallarına uygun olduğunu, makalenin orijinal ve daha önce yurt içinde ve yurt dışında Türkçe veya yabancı bir dilde yayınlanmadığını ve yayınlanmak üzere değerlendirme aşamasında olmadığını, bilisel ve etik sorumluluğunun tarafımıza ait olduğunu, diğer yazarlara ulaşamaması halinde; tüm yazarların çalışmadan haberdar olduklarını ve diğer yazarların sorumluluklarını, makalenin birinci yazarı olarak üzerime aldığımı kabul ve beyan ederim.

<u>Yazar adı</u>	<u>Tarih, İmza</u>
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	
7.	
8.	
9.	
10.	