



ISSN 1305-6433

e-ISSN 1305-6441

İstanbul Üniversitesi
İstanbul
Tıp Fakültesi
Dergisi



Journal of the Istanbul
Faculty of Medicine

Cilt/Volume 78 •

Sayı/Number 2 •

Yıl/Year 2015

ISSN 1305-6441 (Elektronik Dergi)
ISSN 1305-6433 (Basılı Dergi)

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ
Journal of Istanbul Faculty of Medicine



Cilt/Volume: 78

Sayı/Number: 2

Yıl/Year: 2015

3 AYDA BİR, YILDA DÖRT KEZ YAYINLANIR
(PUBLISHED QUARTERLY)
(MART/MARCH, HAZİRAN/JUNE, EYLÜL/SEPTEMBER, ARALIK/DECEMBER)

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ
Journal of Istanbul Faculty of Medicine

Kuruluş - 1916

Sahibi ve Sorumlu Müdür
Prof.Dr. Mehmet Bilgin SAYDAM

Editör
Prof.Dr. Lale ÖÇAL
İstanbul Üniversitesi, Türkiye

EDİTÖRLER KURULU

Prof.Dr. Seldağ BEKPINAR	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Tülin ÇAĞATAY	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Tevfik ECDER	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Haluk ERAKSOY	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Nilüfer GÖZÜM	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç.Dr. Ahmet Cem İYİBOZKURT	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Berrin UMMAN	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Aytül UYAR	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Pınar YAMANTÜRK ÇELİK	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE

Adres:

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı
Yayın Kurulu, Çapa 34093 İSTANBUL
Tel: 0212 414 21 61
Tel: 0212 414 20 00/31926
e-mail: itfdergisi@istanbul.edu.tr
www.journals.istanbul.edu.tr/iuitfd
http://dergipark.ulakbim.gov.tr/iuitfd

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ YAZARLARA BİLGİ

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi, İstanbul Tıp Fakültesinin resmi bilimsel yayın organıdır ve yılda dört kez yayımlanır. Derginin yazı dili Türkçe ve İngilizcedir. Dergi hekimlik alanındaki orijinal deneysel ve klinik araştırmaları, olgu bildiri ve değerlendirmelerini, özel ve aktüel konularda literatür toplamalarını (derlemeleri), yayın tanıtımlarını ve haberlerini, yazarlara ve editöre mektupları kapsar. Orijinal metot geliştirme, yeni bir girişim tekniği ve orijinal çalışmaların ön sonuçlarını içeren kısa raporlar da yayımlanabilir.

Bir çalışmanın yayımlanması için Fakülte Kurulunun seçmiş olduğu Yayın Kurulu tarafından gerek yazı düzeni, gerek kapsam bakımından uygun görülmesi ve daha önce başka bir dergide yayımlanmamış olması gereklidir. Yayın Kurulu, makaleleri değerlendirmek üzere seçtiği ikisi İstanbul Tıp Fakültesi dışından, biri İstanbul Tıp Fakültesinden üç danışmanın (hakem) görüşü alındıktan sonra yayımlanıp yayımlanmayacağına karar verilir.

1. Yazıların bölümleri:

Başlık sayfası:

Bu sayfada aşağıdaki bilgiler bulunmalıdır:

- 1) Yazının kategorisi (Orijinal deneysel araştırma, orijinal klinik araştırma, derleme, olgu sunusu, kısa rapor, yayın tanıtımı, editöre mektup, yazara mektup)
- 2) Yazının ilişkili olduğu tıp disiplini (Örneğin: kardiyoloji, nöroloji, plastik cerrahi vb.-kardiyolojide elektrofizyoloji, hareket bozuklukları hastalıkları, el cerrahisi gibi daha spesifik tanımlamalar da yapılabilir)
- 3) Yazının Türkçe olarak tam başlığı,
- 4) Türkçe “kısaltılmış başlığı”,
- 5) Yazının İngilizce olarak tam başlığı,
- 6) İngilizce “kısaltılmış başlık”
Yazarların adı ve soyadı (Tüm yazarların gönderilen makalede akademik-bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır. Başlık sayfası dışındaki makale bölümlerinde yazarların kimlik bilgilerinin verilmesinden kaçınılmalıdır).
- 7) Yazarların çalışmanın yapıldığı tarihlerdeki çalıştığı kurumlar ve iletişim bilgileri.
- 8) Destekleyen kurum veya kuruluşlara teşekkür. (“Teşekkür” yazının yayımlanmasına karar verilmesi halinde “Tartışma ve sonuç” bölümünden sonra yer almak üzere metne ilave edilecektir).
- 9) Yazı daha önce bilimsel bir toplantıda sunulmuşsa toplantının resmi adı, tarihi ve yeri (“İstanbul Tıp Fakültesi Kurultayı”nda sunulan araştırmalar değerlendirilmek üzere öncelikle İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi’ne gönderilmelidir).
- 10) İletişim kurulması istenen yazarın adı, soyadı, posta iletişim adresi (posta kodu dahil, telefon, fax, ve özellikle e-mail adresi belirtilmeli, iletişim kurulacak yazar olarak belirlenen isim aşağıdaki özelliklerin tamamına sahip olmalıdır:

Makaledeki çalışmayı planlamalı veya yapmalı,
Makaleyi yazmalı veya revize etmeli,
Son halini kabul etmelidir)

Türkçe özet

Türkçe özetler şu düzene göre hazırlanmalıdır:

Amaç

Gereç ve Yöntem

Bulgular

Sonuç

Anahtar kelimeler

Anahtar kelimeler en az üç, en fazla 6 adet ve Index Medicus’a uygun olmalıdır. Medical Subjects Headings (MeSH terimleri) listesine uygun sözcükler kullanmaya özen gösterilmelidir. Her kelimenin arasında “;” konulmalıdır.

Derlemelerde amacı ve en önemli noktaları belirten kısa bir Türkçe ve İngilizce özet yer almalıdır.

Türkçe özet en çok 250 kelime olmalıdır.

İngilizce özet

İngilizce özetler şu düzene göre hazırlanmalıdır:

Objective

Materials and Methods

Results

Conclusion

Key words

Bu ara başlıklar kullanılarak devamında gerekli açıklamalar yazılmalıdır.

Anahtar Kelimeler Index Medicus’a uygun olmalıdır. Medical Subjects Headings (MeSH terimleri) listesine uygun İngilizce sözcükler kullanmaya özen gösterilmelidir. Her kelimenin arasında “;” konulmalıdır.

Olgu sunumlarında ve kısa raporlarda İngilizce özet yer almalıdır. Olgu bildirilerindeki İngilizce özet olgunun sunulma nedenini açıklayıcı özellikte olmalıdır.

Kısa raporlarda ise metot, girişim veya ön çalışma raporunun önemini ve ana hatlarını içeren özellikte olmalıdır.

Derlemelerde amacı ve en önemli noktaları belirten kısa bir İngilizce özet yer almalıdır. İngilizce özet en çok 250 kelime olmalıdır.

Yazarlara bilgi

Metin

a)Dergimiz Türkçe ve İngilizce makalelerden oluşur. Yazılar Türkçe veya İngilizce olarak hazırlanmalıdır. Teknik terimler Türkçe, Latince, İngilizce veya Türk Tıp Terminolojisine yerleşmiş terimlerle yazılmalı, dilimize yerleşmiş terimler imla kurallarımıza göre hazırlanmalı ve Türk Dil Kurumunun yayımladığı “Yeni İmla Kılavuzu” ve Türkçe Sözlük esas alınmalıdır.

b)Yazılar “Word for Windows” programında, “Times New Roman” fontu ve 12 punto ile yazılmalı, tablolar aynı programın tablo formatı ile hazırlanmalı. Tablo, şekil ve resimlerin yayın içinde geçtiği yer belirtilmeli. Tablo resim ve şekillere ait açıklama yazısı metnin sonunda ayrıca eklenmelidir.

c)Yayının metni **giriş, gereç ve yöntem, bulgular, tartışma ve sonuç, kaynaklar** şeklinde devam eder. Gereç ve yöntem bölümünde olgular, ölçümler, sonuç değerlendirme yöntemleri, istatistiksel analiz gibi alt başlıklar bulunması önerilir.

Derlemeler kendi içinde uygun alt bölümlere ayrılabilir. Metin uzunluğu genel olarak 20 sayfayı geçmemelidir.

Kısa raporlar, (orijinal metot geliştirme, yeni bir girişim tekniği, orijinal çalışmaların ön sonuçları) 1000 kelimeyi geçmemek koşulu ile tarih sırası gözetmeksizin yayımlanır.

d)Metin içinde sadece standart kısaltmalar kullanılmalıdır. Kullanılan kısaltmalar ilk kullanıldığı zaman parantez içinde gösterilmelidir.

e)Yazılarda “International System of Units” (SI) birimleri kullanılmaldır (<http://physics.nist.gov/cuu/Units/>).

f)**Tablo, şekil ve resimler** metinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalı, numara ve tanıtıcı başlık tablonun üstünde, şekil ve resimlerde altta belirtilmelidir.

Tablo şekil ve resimlerin toplam sayısı araştırma yazıları için 5, olgu sunumları ve kısa raporlar için 2, Editöre mektup için 1’den fazla olmamalıdır.

g) Olgu resimlerinde şahsın tanınmaması için gözlerinin bir bant ile kapatılması gerekmektedir.

h)Kullanılan kısaltmalar şekil, resim, tablo ve grafiklerin altındaki açıklamada belirtilmelidir.

ı)Net baskı elde edilebilmesi için, şekil, resim/fotoğraflar ayrı birer .jpg dosyası olarak (300dpi çözünürlükte), dergi sistemine yüklenmelidir. Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir. Resimler/fotoğraflar renkli, ayrıntıları görülecek derecede net olmalıdır.

Kaynaklar konu ile doğrudan ilişkili olmalıdır ve mümkün olduğunca son yıllarla sınırlı olmalıdır. Metinde geçen kaynaklar parantez içinde gösterilmelidir. Kaynaklar yayın içinde geçiş sırasına göre numaralandırılır ve geçtiği yerde, cümle sonunda parantez içinde gösterilir Örn: (1). Dergi adları Index Medicus’a uygun olarak kısaltılmalıdır. Kaynaklarda yazarların hepsi yazılmalı, yazar sayısı altıdan fazla ise sonrası “ve ark.” veya “at al.” şeklinde kısaltılmalıdır. Kullanılan kaynak sayısı genel olarak araştırmalar ve derlemeler için en fazla 50, olgu sunumu ve kısa raporlar için 10, editöre mektuplar için 5 olmalıdır.

Yazarlar kaynakların doğruluğu açısından tüm

sorumluluğu taşırlar. **Makaleler için örnek:**

Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. N Engl J Med yıl;cilt(sayı):(sayfa no) Sayfa numarsında tekrarlayan rakamlar yazılmaz. Örnek : 621-28.

Kitaplar için örnek:

Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i, bölüm başlığı, editörün(lerin) ismi, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir.

Armitage P, Berry G. Statistical Methods in Medical Research, Blackwell Scientific Publications. Oxford, UK, 2nd ed., 1987;p.3-10.

Kitap bölümü için:

Björnotorp P. The role of adipose tissue in human obesity. In: Greenwood MRC (ed). Obesity. Churchill Livingstone. New York, USA, 2nd ed., 1983;p.124-38.

Elektronik yayınlardan makale örneği:

Milan AM, Sugars RV, Embery G, Waddington RJ. Modulation of collagen fibrillogenesis by dentinal proteoglycans. Calcif Tissue Int, DOI: 10.1007/s00223-004-0033-0, November 4, 2004.

- Yukarıda sıralanan koşulları yerine getirilmemiş çalışma kabul edilmez ve eksiklerin tamamlanması için yazarına iade edilir.
- Yazarlara ayrı baskı gönderilmez. Açık Dergi Sistemini kullanmakta olan dergi sisteminden yayının PDF çıktısını temin edebilirsiniz.

Yayımlanmak üzere gönderilen makaleler için kontrol listesi:

1. Yazarların tamamının imzaladığı **Yayın Hakkı Devir Formu**
- 2.Editöre yazılmış mektup
3. Başlık sayfası
- 4.Yayının tam metni (Bu bölümde yazarların isim ve iletişim bilgilerinin olmaması gereklidir.)
- 5.Şekil, resim, tablolar, metin içinde geçen sıralarına göre numaralandırılmış ve açıklama yazıları yazılmış olarak sisteme ayrıca yüklenmelidir.
- 6.Makalede “Etik Kurul Onayı” alınması gerekli ise onay belgesi, örneği.

2. Yayın takibi:

Dergimize, <http://www.journals.istanbul.edu.tr/iuitfd> ya da <http://dergipark.ulakbim.gov.tr/iuitfd> adreslerinden ulaşarak, kayıt olmanız gerekiyor. Kayıt olduktan sonra göndereceğimiz sistem şifre ve kullanıcı adıyla, adımları takip ederek yayınlarmızı gönderebilirsiniz. Dergimize ulaşan yayınlar yukarıda belirttiğimiz kurallara uygunsa yayın kurulu tarafından yayının konusuyla ilgili 3 hakeme değerlendirme için gönderilerek yayımlanma süreci başlatılmış olur.

Yazarlara bilgi

Dergimiz tarafından yazara iletilen düzeltmeler, en geç 3 gün içerisinde Dergimize ulaştırılmalıdır.

3.Etik Kurallar:

Dergide çıkan yazıların tüm hakkı dergiye aittir. Yazılar için yazarlara telif hakkı ödenmez. Yayımlanan görüş ve düşünceler yazarlarına aittir ve İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığını bağlamaz. Makaleye ek olarak yukarıdaki şartları kaşif taramalarına dayalı yazılarda Anabilim Dalı (Bilim Dalı) Başkanlığı, Başhekimlik veya Servis Şefliği tarafından arşivde çalışılmasına izin verdiğine dair bir belgenin çalışmaya eklenmesi zorunludur. Prospektif klinik çalışmalar için resmi gazetenin 29.01.1993 tarih ve 21480 sayılı nüshasında yayımlanan yönetmeliğe uygun bir şekilde Etik Kurulu onayı alınmalıdır.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisinde iThenticate (Akademik intihal engelleme programı) kullanılmaktadır.

4. Yazışma adresi:

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi (Journal of Istanbul Faculty of Medicine)
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı,
Yayın Komisyonu Bürosu,
Çapa, 34390, İSTANBUL
itfdergisi@istanbul.edu.tr
<http://www.journals.istanbul.edu.tr/iuitfd>
<http://dergipark.ulakbim.gov.tr/iuitfd>
İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi'nin yazım kuralları International Committee of Medical Journal Editors-Nisan 2010 (www.icmje.org) temel alınarak hazırlanmıştır.

- Dergide yer alan makalelerin etik sorumluluğu yazarlarına aittir.

Sorularınız için iletişim bilgilerimizden bize ulaşınız.
Teşekkürler.

JOURNAL OF ISTANBUL FACULTY OF MEDICINE

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

The Journal of Istanbul Faculty of Medicine is the official publication of Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine. Published quarterly, the Journal welcomes the submission of original experimental and clinical research articles, review articles, case reports, brief reports on a recently established method or technique or preliminary results of original studies related to all disciplines of medicine from all countries. Submitted manuscripts may be written either in Turkish or in English. All papers are subject to a reviewing process by three reviewers. The final decision regarding the publication of the paper is made by the editor based on the reports of the reviewers. For original experimental and clinical investigations using human or animal subjects, a local Ethics Committee approval is required.

Preparation of the Manuscript

The Journal features manuscripts written either in Turkish or in English. All elements of the manuscript should be printed double-spaced on one side of standard paper no larger than 21x29.7 cm with 2.5cm margins at top, bottom, and sides. Times New Roman font (with 12 points) is the preferred style. One original plus three copies including tables and figures should be sent to the Editor. Manuscripts should in general not exceed 20 typewritten pages.

A submitted manuscript should include the following parts:

Cover letter addressed to the Editor should include the title of the manuscript to be submitted for consideration for publication in the *Journal of Istanbul Faculty of Medicine*, along with statements that the material is original and not previously published, nor is it being considered elsewhere for publication, and it is not available on the Internet, until a decision is made as to its acceptability by the Journal. The cover letter should be signed by all the authors.

Title page should include:

- Manuscript type (Original experimental research, original clinical research, review article, case report, brief report, letter to the editor, letter to the authors)
- Manuscript category regarding the discipline of medicine with which the content of the manuscript is associated (e.g., cardiology, neurology etc.)
- The full title of the manuscript
- The names of the author(s) (without titles or qualifications)(Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for the content).
- Affiliations of all the authors
- Acknowledgement
- The name and the full address of the corresponding author (including phone, fax, and e-mail addresses)

Avoid any words or phrases in the blinded title-only page, abstract, main text, references, tables, and figures that could reveal the author's identity.(Only the title page could contain this type of information).

Blinded title-only page should be available that includes only the title to be used for reviewer copies. A running title should also be included on this page. Papers of the manuscript should be numbered on the lower right corner starting on this page.

Abstract

Abstracts should summarize the contents of the article in 250 words or less. The abstract should be structured in the following format: Objective, Materials and methods, Results, Conclusion. When writing the abstract, subtitles mentioned should be included (i.e. Objective: The aim of this study is) At least four and at most six key words should be provided following the abstract for indexing with the use of MeSH terms.

There is no need for an abstract for case reports or brief reports. On the other hand, review articles should include an

abstract focusing on the importance and practical points of the review article.

Main Text

The text of the original articles should be divided into sections with the headings: Introduction, Materials and Methods, Results and Discussion and Conclusion. In the "Materials and Methods" section, subheadings such as *Subjects, Testing procedures, Outcome measurements, and Statistical analyses* are encouraged.

Other types of articles such as case reports, review articles, or brief reports may include appropriate subheadings.

Units of Measurement should be reported in the metric system in terms of the International System of Units (SI).

Only standard abbreviations should be used. The full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text.

References

Identify references in the text by numbers in parentheses. References should be numbered in alphabetical order. The titles of the journals should be abbreviated according to the style used in the Index Medicus. Include all authors in the references if there are six or less authors; if there are more than six authors, write "et al." after the sixth author. Authors bear complete responsibility for the accuracy of the references. Examples of references:

Articles in Journals:

Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N Engl J Med* 1995; 332: 621- 628.

Complete books:

Armitage P, Berry G. *Statistical Methods in Medical Research*, Blackwell Scientific Publications. Oxford, UK, 2nd ed., 1987; pp 3 -10.

Chapter of a book:

Björntorp P. The role of adipose tissue in human obesity. In: Greenwood MRC (ed). *Obesity*. Churchill Livingstone. New York, USA, 2nd ed., 1983; pp 124-138.

Online publications:

Milan AM, Sugars RV, Embery G, Waddington RJ. Modulation of collagen fibrillogenesis by dentinal proteoglycans. *Calcif Tissue Int*, DOI:10.1007/s00223-004-0033-0, November 4, 2004.

Tables, figures, and pictures should each be typed on a separate sheet. They should be numbered consecutively in the order of appearance in the text. Figures should be professionally drawn. Photographs should be printed on a glossy paper.

Galley proofs and proof-reading

Galley proofs will be sent to the corresponding author for proof reading. The galley proofs should be returned to the Editor within three days.

Check list for the submission of the manuscripts:

Cover letter addressing the Editor

Title page

Blinded title-only page (Page numbers starting on this page)

One original and three copies of the manuscript including tables
Electronic file of the manuscript (in a 3.5 inch discette or in
CD)

Copyright transfer agreement (signed by all authors)

Manuscripts may be rejected without review on the basis of
lack of conformity to stated standards of preparation of
manuscripts.

Reprints

Reprints are not sent to the authors

Authors should keep copies of the manuscript submitted. No
materials will be returned to authors.

Mailing address:

Prof. Dr. Lale ÖÇAL (Editor)

and figures

**İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi (Journal of Istanbul Faculty
of Medicine) İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi
Dekanlığı, Çapa, 34390, İstanbul, TURKEY**

Electronic submission

You will find the necessary information in the “online
submission” section

(<http://www.journals.istanbul.edu.tr/iuitfd>).

**The policy of the Journal of Istanbul Faculty of Medicine
is based on International Committee of Medical Journal
Editors: Uniform requirements for manuscripts submitted
to biomedical journals-April 2010 (www.icmje.org)**

ARAŞTIRMALAR / RESEARCH ARTICLES

Serum beta crosslaps as a predictor for osteoporosis in postmenopausal women

Postmenopozal kadınlarda osteoporozu öngörmede serum beta crosslaps

Murat ARSLAN, Ebru Çögendez, Meryem EKEN, Petek Feriha UZUNOĞLU, Sadiye EREN 36-40

D vitamini eksikliğinde riskli gruplardan biri: sağlık çalışanları

One of the risk groups for vitamin D deficiency: health workers

Muhammet Ali VARKAL, İsmail YILDIZ, Seha SAYGILI, Mehmet YILDIZ, Ayşe KILIÇ, Feyza DARENDELİLER, Fatma OĞUZ, Emin ÜNÜVAR 41-45

Diyare öyküsü olan hemolitik üremik sendrom tanılı hastaların klinik özellikleri

Clinical course of diarrhea preceding hemolytic uremic syndrome cases

Zeynep Yürük YILDIRIM, Alev YILMAZ, Bağdagül YAVAŞ AKSU, Güntülü Sare ŞIK, İlmay BİLGE, Agop ÇITAK, Sevinç EMRE 46-50

DERLEME/REVIEW

Çocukluk çağında lenfadenopatiye yaklaşım

Management lymphadenopathy in childhood

Muhammet Ali VARKAL, İsmail YILDIZ, Emin ÜNÜVAR 51-57

OLGU SUNUMLARI/CASE REPORTS

İnflamatuar meme kanseri şeklinde prezente olan müsinöz meme kanseri olgusu

Inflammatory breast cancer case due to mucinous breast cancer

Şeyma YILDIZ, Zuhale GUCİN, Ezgi Başak ERDOĞAN, Hüseyin KADIOĞLU 58-61

SERUM BETA CROSSLAPS AS A PREDICTOR FOR OSTEOPOROSIS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

POSTMENOPOZAL KADINLARDA OSTEOPOROZU ÖNGÖRMEDE SERUM BETA CROSSLAPS

Murat ARSLAN*, Ebru ÇÖĞENDEZ **, Meryem EKEN**, Petek Feriha ARIOĞLU***,
Sadiye EREN****

ABSTRACT

Objective: To evaluate bone turnover by an early marker, CrossLaps (beta-CTx), in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy (HRT) or bisphosphonates (BP) to reduce bone loss.

Materials and methods: Thirty patients with no menstruation for at least one year, FSH>40 IU/L, estrogen <20ng/mL at the time of presenting to Zeynep Kamil Women and Children's Training and Research Hospital were included in this study. The patients were divided into two groups, the HRT group and the BP group. In the HRT group (n=12), patients were prescribed 1mg estradiol, 0.5mg norethisterone acetate and 1000mg calcium (Ca) daily for 6 months. In the BP group (n=18), patients were given 70mg alendronate weekly for 6 months. Bone density was evaluated using dual-energy X-ray absorptiometry at the beginning of the study and after six months. T-scores were used for the quantitative evaluation of bone loss. At the beginning and at the end of the six months, serum Beta-CTx levels were measured. Differences in the T-scores and serum beta-CTx levels of the study groups were compared.

Results: The T-scores of patients who received BP were significantly higher compared with those of patients on HRT at the beginning of the study (p<0.01). The T-scores of patients who received BP were significantly higher than those on HRT at the end of six months (p<0.05). Within either group, the T-scores at the beginning and at the end of six months were not statistically significantly different (p>0.05). The serum beta-CTx levels of patients who received BP were significantly higher compared with those on HRT at the beginning of the study (p<0.01). Beta-CTx levels were also higher compared with patients receiving HRT after the six-month period (p<0.05). The serum beta-CTx levels were significantly lower at the end of the six months in patients who received BP compared with the levels at the beginning (p<0.05).

Conclusion: Changes in serum beta-CTx measurements are detectable earlier than warning signs in bone mineral densitometry and may be a better guide to follow the effectiveness of treatment, especially in patients with high bone turnover; however, long-term studies are required for standard clinical use.

Key Words: Serum Beta-CrossLaps; menopause; osteoporosis.

ÖZET

Amaç: Postmenopozal kemik yıkımını azaltmak amacıyla hormon replasman tedavisi (HRT) veya bifosfonat (BP) tedavisi verilen hastalarda tedavi sürecinde kemik yıkım hızının güncel bir marker olan serum crosslaps (β-CTx) ile değerlendirilmesi.

Gereç ve yöntemler: Zeynep Kamil Eğitim Araştırma Hastanesi polikliniğine başvuran en az bir yıl süredir menstruasyonu olmayan, Follikül Stimulan Hormon değeri (FSH) >40 IU/L Östrojen (E2) < 20ng/ml olan 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Araştırmaya katılan hastalar, HRT alan ve BP tedavisi alan olmak üzere iki gruba ayrıldı. HRT alan gruptaki (n=12) hastalara 6 ay süre ile günlük 1mg estradiol, 0.5mg norethisterone acetate ve 1gr kalsiyum (Ca) tedavisi verildi. BP alan gruptaki (n=18) hastalara ise 6 ay süre ile haftalık 70mg alendronat ve 1mg Ca tedavisi verildi. Başlangıçta ve 6. ay sonunda tüm hastaların kemik yoğunluğu ölçümü dual-enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA) kullanılarak yapıldı. Hastaların T skorları kemik yıkımının kantitatif değerlendirilmesi için kullanıldı. Başlangıçta ve 6.

Date received/Dergiye geldiği tarih: 30.12.2014 – Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 11.03.2015

* Sivas Government Hospital Obstetric and Gynaecology Department, Sivas, TURKEY

** Zeynep Kamil Education and Research Hospital, Obstetric and Gynaecology Department, Istanbul, TURKEY

*** Private practice

**** Private Medistate Hospital Obstetric and Gyneacology Clinic, Istanbul, TURKEY

(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: meryemkurek@yahoo.com)

Istanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 78 • Sayı / Number: 2 • Yıl/Year: 2015

ay sonunda serum β -CTx seviyesi ölçüldü. Hasta gruplarının 6. ay sonundaki T-skorlarındaki değişim ile serum β -CTx değişimleri karşılaştırıldı.

Bulgular: BP kullanan olguların başlangıç T-skoru düzeyleri, HRT kullanan olgulara göre anlamlı yüksekti ($p<0.01$). BP kullanan olguların 6. aydaki T skoru düzeyleri, HRT kullanan olgulardan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.05$). Her iki grupta da; başlangıçtaki T skoru düzeyine göre 6. ay T skoru düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$). BP kullanan olguların başlangıçtaki β -CTx düzeyleri, HRT kullanan olgulardan anlamlı yüksekti ($p<0.01$). BP kullananların 6. aydaki β -CTx düzeyleri, HRT alanlardan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.05$). BP kullanan olgularda; başlangıçtaki β -CTx düzeyine göre 6. ay β -CTx düzeyinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Sonuç: Serum β -CTx ölçümü erken dönemde değişim göstererek özellikle hızlı kemik kaybı olan hastalarda tedavinin etkinliğini değerlendirmede kemik mineral yoğunluğuna göre daha erken yol gösterici olmakla birlikte bu konuda daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Serum Beta crosslaps; menopoz; osteoporoz

INTRODUCTION

Osteoporosis is characterized by low bone mass density and micro-architectural deterioration, which increase the risk of bone fractures and result in pain and deformity. Osteoporosis is considered a significant public health concern that will increase in the future as the population ages in the developed world (1).

Bone mineral density (BMD) is the most important predictor of fracture risk. Other contributing factors to bone strength, some of which are heritable, include bone turnover, bone architecture and skeletal geometry (e.g. long femoral necks fracture more easily than short ones) (2). Non-invasive bone mineral density measurements are utilized as a guide both to initiate treatment and evaluate its effectiveness. The current gold standard is still dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA), in which X-rays pass through a standardized disc containing absorption material and then through the patient's tissue; absorption in both is measured separately and the evaluation is made by comparing the two measurements. Total body, anterior, posterior, lateral lumbar spine, and femora are measured.

There are many laboratory tests used in the diagnosis and follow-up of bone loss. Beta-CrossLaps (beta-CTx) are the C-terminal telopeptides of type I collagen, the main component (approximately 90%) of the protein matrix of bone. Beta-CTx is released into the bloodstream during bone resorption and is almost entirely excreted by the kidneys. Its quantification serves as a specific marker for the degradation of mature type I collagen from bone (3).

Prevention of osteoporosis preserves an individual's quality of life as well as reducing the economic burden of treatment. For the prevention of osteoporosis and resulting fractures, it is important to identify women who have a high risk of fracture.

In this study, our aim was to evaluate the rate of bone loss by an early marker, serum beta-CTx, in postmenopausal women receiving either hormone replacement therapy (HRT) or bisphosphonates (BP), and predict response to treatment at an earlier stage.

MATERIALS AND METHODS

Our study was designed as a prospective randomized study at the gynecology clinic of our Hospital,

recruiting thirty patients after obtaining informed consent. The Ethics Committee reviewed and approved the project. Patients had not been menstruating for at least one year, had follicle stimulating hormone (FSH) levels of >40 IU/L and estradiol (E2) levels of <20 ng/mL. All patients had an intact uterus. They had no contraindications to HRT, alendronate or calcium use, and were randomized into two different treatment groups.

For six months, members of the HRT group ($n=12$) were prescribed estradiol 1mg, norethisterone acetate 205mg, calcium 1000mg daily; the BP group was treated with alendronate 70mg weekly and calcium 1000mg daily. At the beginning of the study and after six months, bone mineral density was measured using DEXA. The T-scores of the patients were used for the quantitative evaluation of bone loss. At the beginning and at the end of the six-month period, serum beta-CTx was also measured. Serum beta-CTx was measured in the morning with fasting state blood samples. By measuring morning fasting serum beta-CTx, the variability of measurement was minimized. The method used was electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) Eleycys modular analytic E170. This is an immunologic test for the quantitative analysis of Type I collagen metabolites. The T-score and serum beta-CTx changes at the end of the study were compared.

Statistical Analysis

Number Cruncher Statistical System (NCSS) 2007 & PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) were used for statistical analyses. Mean and standard deviation were used as descriptive statistical methods in the analysis of the data. When comparing parameters that showed normal distribution between the two groups, Student's t-test was used. Mann-Whitney U test was used to compare parameters that did not show normal distribution. Wilcoxon sign-rank test was used when comparing the parameters that did not show normal distribution within the group. Spearman's correlation analysis was used to determine the correlations between the parameters. $P<0.05$ was considered significant.

RESULTS

The study was carried out with thirty patients aged between 45-57 years. The mean age of the HRT

Beta crosslaps in osteoporosis

treatment group was 47.0 ± 1.27 years, the BP group was older (51.8 ± 2.54 years); the difference was statistically significant as a consequence of randomization. The characteristics of the patients are shown in (Table 1). In patients that received BP treatment, the levels of beta-CTx were significantly lower at the end of the six month

period compared with the level at the beginning ($p < 0.05$). In patients on HRT, although there was a fall in serum beta-CTx levels at the end of six months, the difference was not statistically significant ($p > 0.05$) (Table 2).

Table 1: Baseline characteristics of subjects in the two treatment groups

	BP group Mean±SD	HRT group Mean±SD	p value
Age (years)	51.8 ± 2.54	47.0 ± 1.27	0.001*
Body mass index (kg/m ²)	28.10 ± 3.65	27.12 ± 3.40	0.07
Duration of menopause (years)	3.46 ± 0.98	2.67 ± 0.92	0.001*

* $p < 0.05$ BP: Bisphosphonates; HRT: Hormone replacement therapy

Table 2: Comparison of beta-CTx levels between two groups

Beta-CTx	BP group Mean±SD	HRT group Mean±SD	p value
0 months	0.64 ± 0.38 (0.58)	0.38 ± 0.21 (0.41)	0.001**
6 months	0.51 ± 0.33 (0.43)	0.30 ± 0.25 (0.26)	0.034*

Mann-Whitney U test ; * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

Beta -CTx: Beta CrossLaps; HRT: Hormone replacement therapy;

BP: Bisphosphonates

Table 3 : Comparison of BMD values between the two groups

T-Score	BP Median±SD	HRT Median±SD	⁺ p value
0 months	-2.81 ± 0.51 (-2.75)	-2.20 ± 0.40 (-2.40)	0.001**
6 months	-2.80 ± 0.67 (-2.90)	-2.19 ± 0.39 (-2.30)	0.017*
⁺⁺p value	0.810	0.873	
Difference between 0 and 6 months	0.01 ± 0.41 (0.2)	0.01 ± 0.52 (0)	0.509
L1 vertebral spine			
0 months	-2.78 ± 0.78 (-2.55)	-1.92 ± 0.67 (-2.05)	0.004**
6 months	-2.58 ± 0.90 (-2.40)	-1.90 ± 0.91 (-2.30)	0.035*
⁺⁺p value	0.146	0.608	
Difference between 0 and 6 months	0.20 ± 0.48 (0.10)	0.01 ± 0.45 (0.05)	0.483
L2 vertebral spine			
0 months	-3.07 ± 0.82 (-3.05)	-2.29 ± 0.28 (-2.35)	0.005**
6 months	-3.00 ± 0.95 (-3.25)	-2.49 ± 0.45 (-2.60)	0.102
⁺⁺p value	0.332	0.263	
Difference between 0 and 6 months	0.07 ± 0.47 (0.15)	-0.20 ± 0.48 (-0.10)	0.105
Femur Neck			
0 months	-1.95 ± 0.79 (-2.2)	-1.86 ± 0.68 (-1.9)	0.671
6 months	-1.52 ± 0.69 (-1.9)	-1.87 ± 0.78 (-1.9)	0.359
⁺⁺p value	0.001**	0.856	
Difference between 0 and 6 months	0.42 ± 0.36 (0.4)	0.00 ± 0.15 (0)	0.001**

⁺ Mann-Whitney U test

⁺⁺ Wilcoxon sign-rank test

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ BP: bisphosphonate

HRT: Hormone replacement therapy

The L1-BMD of patients receiving BP treatment at the beginning of the study and after six months was significantly higher compared with those of patients on HRT ($p<0.05$). When the changes in L1-BMD were compared between the two groups, no significant difference was noted ($p>0.05$). L2-BMD of patients receiving BP treatment at the beginning of the study was also significantly higher compared with the HRT group ($p<0.01$). There was no significant difference between the two groups in changes of L2- BMD from the beginning of the study until the end of six months ($p>0.05$) (Table 3).

In the HRT group, femur neck BMD did not change significantly from the beginning to the end of the study ($p>0.05$). In patients treated with BP, the change in femur neck BMD over six months was statistically significant ($p<0.01$). However, the changes in the femur neck BMD over six months between the two study groups were not statistically significantly different.

At the beginning of the study, the T-scores of patients receiving BP were significantly higher than in those on HRT ($p<0.01$). At the end of six months, the T-scores of patients who used BP was significantly higher than in those receiving HRT ($p<0.05$). There was no statistical difference between the T-scores at the beginning and after six months in the BP group ($p>0.05$). There was no statistical difference between the T-scores at the beginning and at the end of six months in patients who received HRT ($p>0.05$) (Table 3).

DISCUSSION

The importance of menopausal estrogen deficiency in the pathogenesis of osteoporosis was first recognized by Fuller Albright in 1941, who observed that most patients with osteoporosis were postmenopausal women (4). Subsequent studies demonstrated that the menopause was associated with bone loss, which could be prevented by estrogen treatment in a dose-dependent manner. Before the licensing of the first bisphosphonates for the treatment of osteoporosis in the 1990s, HRT was the major therapeutic option for both the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis (5).

C-telopeptide CrossLaps (CTX) and bone-specific alkaline phosphatase (BAP) are used as markers for bone resorption and formation and also for prediction of fracture risk, independent of BMD, and monitoring of osteoporosis treatment (6,7).

Bone turnover markers may be used to detect treatment efficacy earlier than DEXA. When antiresorptive or anabolic medication is given, biochemical markers change earlier than physical markers, and this information is helpful in convincing patients to continue their treatment. Bone turnover markers may also be used along with bone density values when beginning osteoporosis medication and to monitor bone turnover when treatment is completed (8).

In a study by Overgaard, nasal calcitonin was given to patients who were diagnosed as having osteoporosis in the postmenopausal period. Patients were followed up at regular intervals for two years. Serum beta-CTx levels and BMD were determined at six, twelve, and twenty-

four months. At the end of two years, there was a significant relationship between the changes in beta-CTx levels and changes in BMD. Beta-CTx levels decreased as BMD increased (9).

In 1999, the role of biochemical markers in revealing BMD changes was investigated in a multicenter study. Serum beta-CTx, total calcitonin, and bone-specific alkaline phosphatase were investigated as biochemical markers. The relationship between the biochemical marker levels with BMD at the beginning of the study, after six months, and at the end of two years was evaluated. It was shown that early changes in biochemical markers were predictive of BMD changes in the long run (10).

In our study, although there was a fall in serum beta-CTx levels in the short term, this was not reflected in long-term BMD changes. The most important reason is that this was a short-term study. Nevertheless, the fall in serum beta-CTx levels in a short period of six months gives us an idea about the effectiveness of treatment. Garnero investigated the role of changes in serum and urinary beta-CTx levels in predicting future osteoporotic fractures. At the end of their study, the authors showed that changes in biochemical markers could predict fracture risk earlier and more accurately (11).

Zao et al. compared bone turnover markers in postmenopausal women and found statistically significantly higher serum beta-CTx levels in patients with a high risk of osteoporotic or vertebral fracture. However, in the same study, there was no relationship between serum PINP, which is an N-aminoterminal propeptide of type I collagen, and fracture risk; the researchers also found that there was a negative correlation between serum beta-CTx, serum PINP levels, and bone mineral density (12).

In 2003, Tanko et al. found that serial serum beta-CTx measurements could determine the effectiveness and appropriateness of treatment at an early stage. Two-hundred healthy postmenopausal women with T-scores between -1 and -5 were included in the study. Patients were given BP treatment at different doses and frequencies. Serum beta-CTx levels were measured in blood drawn. At the end of this study, they concluded that serial beta-CTx measurements were found to be helpful in determining the effective dose at a very early stage, whereas it took at least a year with BMD to achieve this aim (13).

In 2009, in a randomized, double-blind, placebo controlled study conducted by Rogers et al, the role of biochemical markers in determining the effectiveness of lasofoxifene treatment was investigated. Serum beta-CTx levels at 0, 6, 12, and 24 months were measured, and BMD was evaluated at 12 and 24 months. In the treatment group, serum beta-CTx levels fell at 6 months. The changes in BMD were not detectable before one year (14).

In our study, we evaluated both serum beta-CTx levels and BMD of patients after six months of treatment. There was no change in BMD; however, serum beta-CTx levels fell in 70% of all cases. In light of these findings, we concluded that serum beta-CTx

measurement was more effective than BMD in the early assessment of osteoporosis and follow-up treatment. Although BMD is not sufficient to evaluate effectiveness of treatment before one year has elapsed, serum beta-CTx can assess treatment as early as six months. Furthermore, the early change in serum beta-CTx gives information about later bone gain (15). In our study, the fall of serum beta-CTx levels in the HRT group was not significant, but it was statistically significant in the BP group. No change was observed in any of the parameters of BMD at the end of six months; these findings reveal that assessment of treatment effectiveness is more effective with serum beta-CTx levels compared with BMD.

CONCLUSION

We evaluated serum beta-CTx levels and BMD in patients after six months of treatment for osteoporosis. We observed none of the long-term changes in BMD described in other longer-term studies. It takes at least one year to observe changes in BMD.

On the other hand, this approach seems to be more effective than BMD in assessing osteoporosis treatment because changes in serum beta-CTx levels can be detected much earlier.

In conclusion, serum CrossLaps measurement is an earlier marker and guide compared with bone mineral densitometry in assessing the effectiveness of osteoporosis treatment, especially in patients with rapid bone loss. Further long-term randomized controlled trials are required to fully clarify this subject.

REFERENCES

1. McCombs JS, Thiebaud P, McLaughlin-Miley C, Shi J. Compliance with drug therapies for the treatment and prevention of osteoporosis. *Maturitas*. 2004;48:271-87.
2. Anna Daroszewska. Prevention and treatment of osteoporosis in women: an update. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*. 2012;22:162-9.
3. Peichl P, Griesmacher A, Marteau R. et al. Serum crosslaps in comparison to serum osteocalcin and urinary bone resorption markers. *Clinical Biochemistry* 2001;34:131-9.
4. Albright F, Smith PH, Richelson AM. Postmenopausal osteoporosis: its clinical features. *JAMA* 1941;116:2465-74.
5. Bowring CE, Francis RM. National Osteoporosis Society's Position statement on hormone replacement therapy in the prevention and treatment of osteoporosis. *Menopause Int*. 2011;17:63-5
6. Garnero P. New biochemical markers of bone turnover. *IBMS Bone Key* 2008;5:84-102.
7. Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, Foldes AJ, Garnero P, Griesmacher A et al. IOF-IFCC Bone Marker Standards Working Group. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporosis International* 2011;22:391-420.

8. Vasikaran S, Cooper C, Eastell R, Griesmacher A, Morris HA, Trenti T et al. International Osteoporosis Foundation and International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine position on bone marker standards in osteoporosis. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49:1271-4.
9. Overgaard K, Christiansen C. A new biochemical marker of bone resorption for follow up on treatment with nasal salmon calcitonin. *Calcif Tissue Int* 1996;59:12-6.
10. Ravn P, Clemmesen B, Christiansen C. Biochemical markers can predict the response in bone mass during alendronate treatment in early postmenopausal women. *Bone* 1999;24:237-44.
11. Garnero P, Delmas PD. Contribution of bone mineral density and bone turnover markers to the estimation of risk of osteoporotic fracture in postmenopausal women. *J Musculoskel Neuron Interact* 2004;4:50-63.
12. Zhao J, Xia W, Nie M, Zheng X, Wang Q, Wang X et al. The levels of bone turnover markers in Chinese postmenopausal women: Peking Vertebral Fracture study. *Menopause*. 2011;18:1237-43.
13. Tanko LB, Mouritzen U, Lehmann HJ, Warming L, Moelgaard A, Christgau S. Oral ibandronate: changes in markers of bone turnover during adequately dosed continuous and weekly therapy and during different suboptimally dosed treatment regimens. *Bone* 2003;32:687-93.
14. Rogers A, Glover SJ, Eastell R. A randomised, double-blinded, placebo-controlled, trial to determine the individual response in bone turnover markers to lasofoxifene therapy. *Bone* 2009;45:1044-52.
15. Christgau S, Bitsch-Jensen O, Hanover BN, Gamwell HE, Ovist P, Alexandersen P. Serum Crosslaps for monitoring the response in individuals undergoing antiresorptive therapy. *Bone* 2000;26:505-11.

D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNDE RİSKLİ GRUPLARDAN BİRİ: SAĞLIK ÇALIŞANLARI

ONE OF THE RISK GROUPS FOR VITAMIN D DEFICIENCY: HEALTH WORKERS

Muhammet Ali VARKAL*, İsmail YILDIZ*, Seha SAYGILI*, Mehmet YILDIZ*,

Ayşe KILIÇ*, Feyza DARENDELİLER*, Fatma OĞUZ**, Emin ÜNÜVAR*

ÖZET

Amaç: D vitamini vücudumuzda kalsiyum, fosfor metabolizması ve iskelet sistemi üzerine etkili olan, önemli miktarı güneş ışınları ile deride sentezlenen ve diyetle alınabilen bir hormondur. Güneşe maruziyetin yetersiz olduğu ortamlarda çalışmak D vitamini eksikliğine neden olabilir. Yetersiz güneş alan binalarda ve gece nöbetlerinde çalışmalarını nedeniyle sağlık çalışanları önemli risk grubunu oluşturur. Çalışmada, sağlık çalışanlarının D vitamini düzeyleri üzerine, çalışma ortamlarının ve zamanlarının etkilerini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 1 Nisan - 30 Mayıs 2014 tarihleri arasında, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde çalışan 96 sağlık personeli, çalıştıkları yere ve vardiyaya göre gruplandırıldı. Grupların D vitamini düzeyi ortalamaları karşılaştırıldı. Spor yapma, güneş kremi kullanımı ve kırık öyküsü olanların D vitamini düzeyleri irdelendi. Serum 25-Hidroksivitamin D (25-OH D) düzeyinin <20 ng/mL olması eksiklik, 21-29 ng/mL arası yetersizlik, >30 ng/mL arası yeterlilik olarak kabul edildi.

Bulgular: Tüm katılımcıların 25-OH D düzeyi ortalaması 12,5±0,6 ng/mL iken, katılımcıların 85'inde (%88,5) eksiklik, 10'unda (%10,5) yetersizlik ve 1'inde (%1) yeterlilik izlendi. Erkeklerde 25-OH D düzeyi ortalama 14,6±7,5 ng/mL (4,1-34,3), kadınlarda 11,8±5,7 ng/mL (2,4-29,3) olarak saptandı. Erkekler ve kadınlar arasında 25-OH D düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Hemşire ve yardımcı sağlık personellerinin 25-OH D düzeyleri doktorlara göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede (p<0,05) daha düşüktü. Gece ve gündüz vardiyasında çalışan grupların her ikisinde ortalama 25-OH D düzeyleri düşüktü ve aralarında anlamlı farklılık yoktu. Acil-yoğun bakım çalışanları ve servis çalışanlarının oluşturduğu grupların 25-OH D düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi.

Sonuç: Sonuç olarak, sağlık çalışanları arasında vitamin D eksikliği ve yetersizliği oldukça yaygındır. Çalışmamızın sonuçları bu meslek grubunun D vitamini eksikliği açısından bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: D vitamini; sağlık çalışanları; kapalı ortam

ABSTRACT

Objective: Vitamin D is an essential hormone in calcium, phosphor and bone metabolism. Skin synthesizes great amount of vitamin D in sun light, it can also be taken by diet. Vitamin D deficiency may occur in settings with low sunlight exposure. Medical personal are under risk for vitamin D deficiency, especially who works at night shifts and in low sun-exposed buildings. Our aim was to determine vitamin D levels of medical personal and evaluate effect of working time and place on vitamin D levels.

Materials and Methods: Ninety-six Medical persons in Istanbul Medical Faculty of Istanbul University, between 1 April to 30 May 2014 were grouped in respect to working shift and place. Mean vitamin D levels are compared between groups. Participants were asked about doing periodical sport activities, sun creme usage and history of bone fractures. According to 25 (OH) Vitamin D levels they were classified as Vitamin D deficiency (<20 ng/ml), insufficiency (21-29 ng/ml) and sufficiency (>30 ng/ml) respectively.

Results: Mean 25 (OH) Vitamin D level of all participants was 12.5±0.6 ng/mL. Where 85 (88.5%) of all cases showed deficiency of vitamin D, 10 (10.5%) had insufficient and 1 (1%) sufficient. Mean 25 (OH) Vitamin D level was

Date received/Dergiye geldiği tarih: 24.11.2014 – Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 18.04.2015

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE

** İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE
(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: mavarkal@istanbul.edu.tr)

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 78 • Sayı / Number: 2 • Yıl/Year: 2015

14.6±7.5 ng/mL (4.1-34.3) in males and 11.8±5.7 ng/mL (2.4-29.3) in females, there was no statistical significance between both sexes. Nurses and other medical staff had statistical lower vitamin D levels than doctors (p<0.05). There was no difference between vitamin D levels in personal working mainly night or day shift. Medical personal working in emergency-intensive care units showed no difference in vitamin D levels compared to worker in ambulatory settings.

Conclusion: Medical personal has low levels of vitamin D and are at risk for vitamin D deficiency.

Key words: Vitamin D; Health workers; indoor environment

GİRİŞ

D vitamini vücudumuzda kalsiyum, fosfor metabolizması ve iskelet sistemi üzerine etkileri olan, neredeyse her hücreyi etkileyen bir vitamindir. Bu etkilerinin yanı sıra bağışıklık sisteminin düzenlenmesi, otoimmün hastalıkların, bazı kronik hastalıklar ve kanser gelişiminin önlenmesi gibi diğer birçok sistem ve hastalık üzerine yararlı etkileri bulunan bir hormondur (1). Esas olarak güneş ışınları ile deride sentezlenir. Vücudumuz yeterli süre güneş ışınlarına maruz kaldığında günlük ihtiyacın büyük bir kısmını üretebilmektedir. Balık ve süt gibi diyet ürünleri, D vitamini yönünden zenginleştirilmiş gıdalar diğer önemli besinsel kaynaklardır. Yeterli güneş ışığına maruz kalmayan ve diyetle de D vitamini alımı yetersiz olan kişilerde D vitamini eksikliği oluşabilir. D vitamini eksikliği, çocuklarda raşitizm, erişkinlerde de osteomalazi gibi sorunlara neden olmaktadır (1,2,3). Bu nedenle toplumun beslenme alışkanlığının yanı sıra günlük yaşamda buldukları ortam ve çalışma koşulları önem kazanmaktadır. Güneş ışığının yetersiz alındığı ya da hiç alınmadığı çalışma ortamları, gece vardiyasında çalışanlar ve tüm deriyi örten giyim tarzı D vitamini eksikliği açısından risk oluşturmaktadır. Sağlık personelleri yetersiz ışık alan büyük beton binalarda ve gece nöbetlerinde çalışmaları nedeniyle en önemli risk grubunu oluştururlar.

İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Kliniği çalışanlarının D vitamini düzeylerinin ölçüldüğü bu çalışmada, farklı çalışma ortamlarının ve zamanlarının D vitamini düzeyi üzerine etkilerini belirlemeyi ve bu nedenle oluşabilecek sorunları önlemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırma, 1 Nisan - 30 Mayıs 2014 tarihleri arasında, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde çalışan doktor, hemşire ve hasta bakıcı personellerden alınan kan örnekleri ile yapıldı. Toplam 96 sağlık personeli çalışmaya alındı. Çalışmaya alınanlar çalıştıkları yere göre servis ve acil-yoğun bakım ünitesi; çalışma zamanlarına göre gündüz çalışanlar, gece vardiyasında ya da nöbet koşullarında çalışanlar olarak gruplandırıldı. Çalışmaya, D vitamini metabolizmasını etkileyecek kronik hastalığı ve ilaç kullanımını olanlar dahil edilmezken; çalışma son 3 ay içerisinde D vitamini kullanmamış, gönüllü rıza gösteren çocuk kliniği çalışanları ile yürütüldü. Tüm katılımcıların serum 25-Hidroksivitamin D (25-OH D) düzeyi ölçüldü. 25-OH D düzeyleri HPLC (High - performance liquid chromatography) yöntemiyle çalışıldı. Serum 25-OH D düzeyinin <20 ng/mL olması

eksiklik, 21-29 ng/mL arası yetersizlik, >30 ng/mL arası yeterlilik olarak kabul edildi (3).

Araştırma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 10.10.2013 tarihinde onaylandı (Etik kurul dosya no:2013/1384). İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri tarafından desteklendi (Proje no:2013/1384). Veriler 'SPSS 21.0 for Windows' programında tanımlayıcı ve karşılaştırma istatistiksel yöntemleri kullanılarak, p < 0,05 anlamlılıkla analiz edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 22'si (%22,9) erkek, 74'ü (%77,1) kadın toplam 96 kişi dahil edildi. Tüm katılımcıların yaş ortalaması 33,5±0,7 yıl idi.

Katılımcıların 29'u (%30,2) doktor, 48'i (%50) hemşire, 19'u (%19,8) yardımcı sağlık personeliydi. Gündüz vardiyasında çalışan 45 (%46,9) kişi, gece vardiyasında çalışan 51 (%53,1) kişiydi. Acil-yoğun bakım ünitelerinde çalışan 50 kişi (%52,1), servislerde çalışan ise 46 (%47,9) kişiydi.

Katılımcıların 21'i (%21,9) spor yaparken, 75'i (%78,1) spor yapmıyordu. Otuz kişi (%31,2) güneş kremi kullanırken, 66'sı (%68,8) güneş kremi kullanmıyordu. Herhangi bir sağlık sorunu olmamasına rağmen çeşitli nedenlerle 7 kişide (%7,3) geçirilmiş kırık öyküsü varken, 89 kişiden (%92,7) böyle bir öykü alınmadı.

Tüm katılımcıların 25-OH D düzeyi ortalaması 12,5±0,6 ng/mL idi. 25-OH D düzeyinin en düşük değeri 2,4 ng/mL, en yüksek değeri ise 34,3 ng/mL ölçüldü. Katılımcıların 85'inde (%88,5) eksiklik görülürken, 10'unda (%10,5) yetersizlik, 1'inde (%1) yeterlilik izlendi. 25-OH D düzeyi yeterli olan tek katılımcının, süt ve süt ürünlerini sıkça, balık ürünlerini haftada bir tüketen bir doktor olduğu görüldü. 25-OH D düzeyi en düşük olan katılımcının ise, süt ve süt ürünlerini normal sıklıkta, balık ürünlerini nadir tüketen ve gece vardiyasında çalışan bir hemşire olduğu görüldü. Erkeklerde 25-OH D düzeyi ortalama 14,6±7,5 ng/mL (4,1-34,3), kadınlarda 11,8±5,7 ng/mL (2,4-29,3) olarak saptandı. Erkekler ve kadınlar arasında 25-OH D düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. 25-OH D düzeyleri, çalışmaya alınan 29 doktora (%30,2) ortalama 15,8±7,1 ng/mL (6,3-34,3), 48 hemşirede (%50) ortalama 11,0±5,5 ng/mL (2,4-29,3), 19 yardımcı sağlık personelinde (%19,8) 11,2±4,6 ng/mL (4,1-20,2) saptandı. Hemşire ve yardımcı sağlık personellerinin 25-OH D düzeyleri doktorlara göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha düşüktü (p<0.05). Gündüz vardiyasında çalışanlarda ortalama 25-OH D düzeyi 11,5±4,6 ng/mL, gece vardiyasında çalışanlarda

13,4±7,2 ng/mL saptandı. Her iki vardiya çalışanlarının ortalama 25-OH D düzeyleri düşüktü ve aralarında anlamlı farklılık izlenmedi. Acil ve yoğun bakım gibi stresli ve genellikle güneş görmeyen ortamlarda çalışan 50 katılımcının 25-OH D düzeyleri ortalama 12,0±5,9 ng/mL saptanırken, nispeten yoğunluğu ve stresi daha az olan servislerde çalışan 46 katılımcının 25-OH D düzeyleri ortalama 13,1±6,5 ng/mL olarak ölçüldü. Çalıştıkları yerlere göre 25-OH D düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi. Spor yapan 21 kişinin (%21,9) ortalama 25-OH D düzeyi 13,9±6,7 ng/mL iken, spor yapmayan 75 katılımcının (%78,1) ortalamasının 12,1±6,0 ng/mL olduğu görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi. Güneş kremi kullanan 30 kişinin (%31,2) ortalama 25-OH D düzeyi 13,0±5,4 ng/mL iken, kullanmayan 66 kişinin (%68,8) 12,3±6,5 ng/mL ölçüldü. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi. Kırık öyküsü olan 7 kişinin (%7,3) ortalama 25-OH D düzeyi 13,5±5,8 ng/mL iken, kırık öyküsü olmayan 89 kişide (%92,7) 12,4±6,2 ng/mL idi. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi. 25-OH D eksiklik ve yetersizlik düzeyinde olanlara, 6 hafta süreyle haftada 50000 IU D vitamini tedavisi önerildi. Demografik veriler ve ortalama 25-OH D düzeyleri Tablo-1’de verilmiştir.

Tablo-1: Demografik veriler ve Ortalama 25-OH D düzeyleri

	n	%	Ort, SD (ng/mL)
<i>Cinsiyet</i>			
Erkek	22	22,9	14,6±7,5
Kadın	74	77,1	11,8±5,7
<i>Meslek</i>			
Doktor	29	30,2	15,8±7,1
Hemşire	48	50	11,0±5,5
Yardımcı Sağlık Personeli	19	19,8	11,2±4,6
<i>Çalışma Yeri</i>			
Acil-Yoğun Bakım Ünitesi	50	52,1	12,0±5,9
Yatan Hasta Servis	46	47,9	13,1±6,5
<i>Vardiya</i>			
Gündüz	45	46,9	11,5±4,6
Gece	51	53,1	13,4±7,2
<i>Spor</i>			
Yapan	21	21,9	13,9±6,7
Yapmayan	75	78,1	12,1±6,0
<i>Güneş Kremi</i>			
Kullanan	30	31,2	13,0±5,4
Kullanmayan	66	68,8	12,3±6,5
<i>Kırık Öyküsü</i>			
Var	7	7,3	13,5±5,8
Yok	89	92,7	12,4±6,2

TARTIŞMA

D vitamini eksikliği ve buna bağlı gelişen raşitizm, osteomalazi, osteoporoz gibi birçok sorun tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de sık görülmektedir (1,4). D vitamini eksikliğinin oluşmasında yetersiz D vitamini alımının etkisi olsa da en önemli nedenlerinden birisi de güneş ışınlarına maruziyetin yetersiz olmasıdır. Çalışma koşulları göz önünde bulundurulduğunda sağlık

çalışanları D vitamini eksikliği açısından risk grubunu oluşturmaktadır. Çalışmamızda, gece çalışanlara göre güneşe maruziyetin mümkün olduğu gündüz saatlerinde kapalı ortamlarda çalışanlarda, özellikle de yoğun bakım ünitelerindeki sağlık çalışanlarında 25-OH D düşük saptanmıştır.

Çalışmamızda 25-OH D düzeyi ortalama 12,5±0,6 ng/mL saptanırken, İstanbul’da Cıgerli ve arkadaşlarının 2488 erişkin hastada yaptığı bir çalışmada (5) 25-OH D düzeyi ortalama 17,4±11,5 ng/mL; Ankara’da 118 kişi ile yapılan bir başka çalışmada (6), ofis çalışanlarında, kış aylarında 25-OH D düzeyi ortalama 13,8±6,6 ng/mL; Ege bölgesinde 209 kişi ile yapılmış bir başka çalışmada ise (7) 25-OH D düzeyi ortalama 16,9±13,09 ng/mL saptanmıştır. Gerek hastalarda gerekse farklı ortamlarda çalışan sağlıklı kişilerde yapılan bu çalışmalarda elde edilen ortalama 25-OH D düzeyi çalışmamızda da olduğu gibi oldukça düşük saptanmıştır. Middle Eastern University hastanesinde (Lübnan) 392 sağlık çalışanında (8), Children’s Hospital Boston’da 102 hastane çalışanında (9), Amerika’da 10646 sağlık çalışanında (10) yapılan çalışmalarda sırasıyla 25-OH D düzeylerinin ortalama 15,61±9,91 ng/mL, 26,8±10,4 ng/mL, 28,1±13,6 ng/mL olduğu görüldü. Çalışmamızda elde ettiğimiz 25-OH D ortalamasının Amerika’da yapılmış olan bu 2 çalışmada (9,10) elde edilen 25-OH D ortalamasından anlamlı derecede düşük olduğu izlendi. Türkiye’nin de bulunduğu ortadoğu ülkelerinde D vitamini eksikliğinin batılı ülkelere göre daha fazla olduğu söylenebilir. Bunun önemli nedenleri sosyoekonomik durum, çalışma koşulları ve kadınların giyim tarzı olabilir. 2011 yılında yapılmış bir çalışmada Ortadoğu, Asya ve Afrika’da 25-OH D düzeylerinin daha düşük olduğu, eksikliğin kadınlarda erkeklere göre daha fazla olduğu görülmektedir (11). Şükrü Hatun ve arkadaşlarının Kocaeli’de yaptıkları bir çalışmada kapalı giyim tarzı olan grubun 25-OH D düzeylerinin diğer gruplara göre daha düşük olduğu görülmüş (12). Çalışmamızda cinsiyete göre D vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi. Çalışmalara ait 25-OH D durumlarını gösteren veriler Tablo-2’de gösterilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen tüm sağlık personelinin (doktor, hemşire, yardımcı sağlık personeli) ortalama 25-OH D düzeyi düşük izlenirken, hemşire ve yardımcı sağlık personellerinin ortalama 25-OH D düzeyi doktorlara göre anlamlı derecede daha düşük izlendi. Bu farklılık sosyoekonomik nedenlere ve çevresel faktörlere bağlı olabilir. Literatüre bakıldığında benzer bir karşılaştırmanın yapıldığı çalışmaya rastlanmazken, bu ilişkinin aydınlatılabilmesi için daha çok katılımlı çalışmaların yapılması uygun olacaktır.

Çalışma zamanına göre gündüz ve gece çalışan sağlık personelinin ortalama D vitamini düzeyleri arasında anlamlı farklılık izlenmezken, Itoh H. ve arkadaşlarının Japonya’da, kapalı ortamlarda çalışan 19 kişi ile yaptıkları bir çalışmada (13) gündüz ve gece vardiyasında çalışanların D vitamini düzeyleri arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü.

Tablo-2: Ülkemizde sağlık çalışanları ile yapılan araştırmalarda cinsiyet ve ortalama 25-OH D Düzeyleri

		Ort, SD (ng/mL)	Kadın		Erkek		
			n	%	Ort, SD (ng/mL)	n	%
Hekimsoy Z ve ark (7)	Manisa 2010	1,2±11,5	272	69,6	20,7±15,5	119	30,4
Cigerli O ve ark. (5)	İstanbul 2012	17,3±11,6	2131	85,2	18,1±11,2	373	14,9
Cinar N ve ark (6)	Ankara 2013	13,4±6,9	65	55,1	14,3±6,3	53	44,9
Varkal M ve ark.	İstanbul 2014	11,8±5,7	74	77,1	14,6±7,5	22	22,9

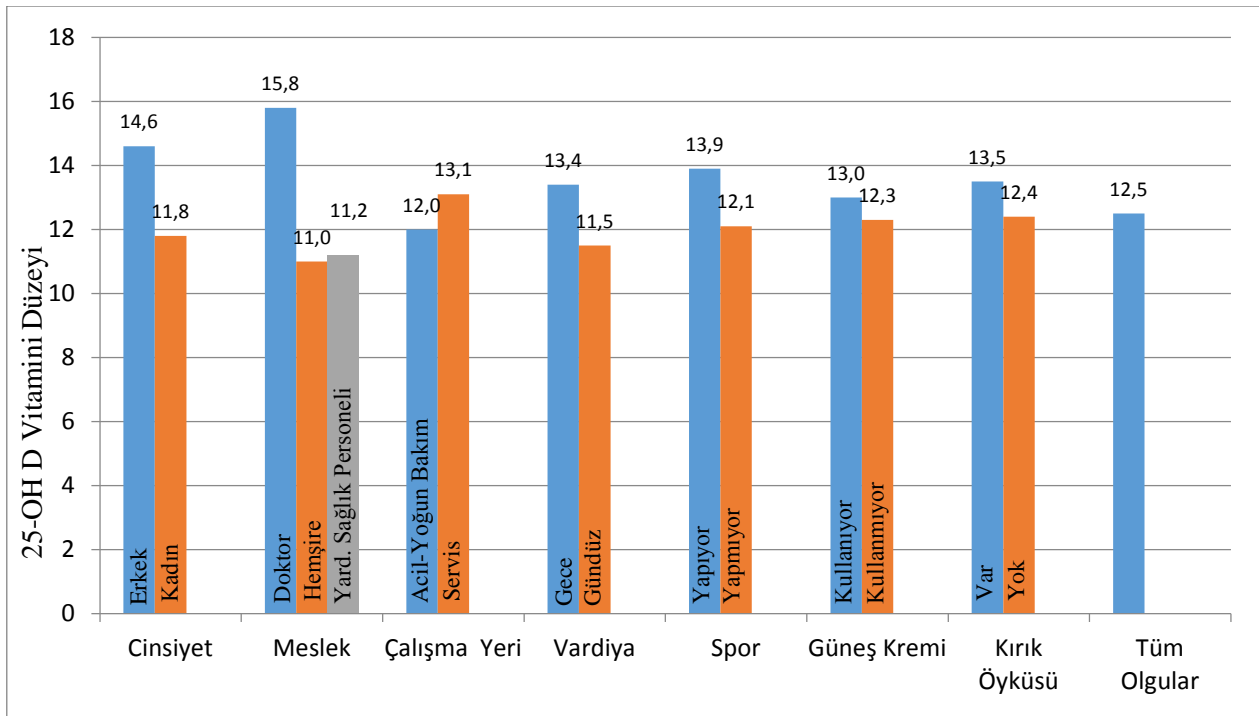
Acil ve Yoğun bakım servisleri gibi stresli ortamlarda çalışan sağlık personellerinin ortalama 25-OH D düzeyi diğerlerine göre anlamlı farklılık göstermezken bu alanda da geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Spor yapanların, yapmayanlara göre 25-OH D düzeyleri anlamlı farklılık göstermezken; spor yapmanın D vitamini düzeyi üzerine etkisinden ziyade D vitamini eksikliğinin sporcuların performansını etkileyebileceğinden bahsedilebilir (14). Bu nedenle spor yapanların D vitamini takviyesi alması tavsiye edilmektedir.

Güneş kremi kullanımına göre de anlamlı farklılık izlenmedi ancak kullanılan güneş kreminin özelliği ve

kullanım sıklığı, miktarı sorgulanmadığı için bu konuda kesin bir yargıya varılamadı. Bazı çalışmalarda düşük faktörlü güneş kremlerinin normal kullanımlarında D vitamini eksikliğine neden olmadığı belirtilmektedir(15). Ortalama 25-OH D düzeyleri ve değişkenlere göre karşılaştırmaları Şekil-1’de grafik üzerinde gösterilmiştir.

Sonuç olarak, sağlık çalışanlarında da 25-OH D eksikliği yaygın ve önemli bir sorundur. Sağlık çalışanlarına D vitamini takviyesi önerilmektedir. Sağlık çalışanları düşük D vitamini düzeyleri nedeniyle de uzun dönemde bazı kronik hastalıklar yönünden risk altındadır.



Şekil-1: Değişkenlere göre ortalama 25-OH D düzeyleri

KAYNAKLAR

- Holick MF. Vitamin D Status: measurement, interpretation, and clinical application. Ann Epidemiol 2009;19:73-8.
- Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. Endocrinol Metab Clin North Am 2010;39:381-400.
- Pramyothin P, Holick MF. Vitamin D supplementation: guidelines and evidence for subclinical deficiency. Curr Opin Gastroenterol 2012;28:139-50.
- Hatun Ş, Bereket A, Çalikoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003;46:224-41.
- Cigerli O, Parıldar H, Unal AD, Tarcin O, Erdal R, Guvener Demirag N. Vitamin D deficiency is a problem for adult out-patients? A university hospital sample in Istanbul, Turkey. Public Health Nutr 2013;16:1306-13.

- 6- Cinar N, Harmanci A, Yildiz BO, Bayraktar M. Vitamin D status and seasonal changes in plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D in office workers in Ankara, Turkey. *Eur J Intern Med* 2014;25:197–201.
- 7- Hekimsoy Z, Dinç G, Kafesçiler S, Onur E, Güvenç Y, Pala T, et al. Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. *BMC Public Health* 2010;10:782.
- 8- Gannagé-Yared MH, Helou E, Zaraket V, Abi Akl S, Antonios L, Moussalli ML, et al. Serum 25 hydroxyvitamin D in employees of a Middle Eastern university hospital. *J Endocrinol Invest.* 2014;37:541-6.
- 9- Growdon AS, Camargo CA Jr, Clark S, Hannon M, Mansbach JM. Serum 25-Hydroxyvitamin D levels among Boston trainee doctors in winter. *Nutrients* 2012;4:197-207.
- 10-Plotnikoff GA, Finch MD, Dusek JA. Impact of vitamin D deficiency on the productivity of a health care workforce. *J Occup Environ Med* 2012;54:117-21.
- 11-Natasja M, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 671-680.
- 12-Sukru Hatun, Omer Islam, Filiz Cizmecioglu, Bulent Kara, Kadir Babaoglu, Fatma Berk, et al. Subclinical vitamin D deficiency is increased in adolescent girls who wear concealing clothing. *J Nutr* 2005;135:218-22.
- 13-Itoh H, Weng Z, Saito H, Ogawa Y, Nakayama K, Hasegawa-Ohira M, et al. Association between night-shift work and serum 25-hydroxyvitamin D levels in Japanese male indoor workers: a cross-sectional study. *Ind Health* 2011;49:658-62.
- 14-Shuler FD, Wingate MK, Moore GH, Giangarra C. Sports health benefits of vitamin D. *Sports Health* 2012; 4: 496-501.
- 15-Norval M, Wulf HC. Does chronic sunscreen use reduce vitamin D production to insufficient levels? *Br J Dermatol* 2009;161:732-6.

DİYARE ÖYKÜSÜ OLAN HEMOLİTİK ÜREMİK SENDROM TANILI HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

CLINICAL COURSE OF DIARRHEA PRECEDING HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME CASES

Zeynep Yürük YILDIRIM*, Alev YILMAZ*, Bağdagül YAVAŞ AKSU*,
Güntülü Sare ŞIK**, İlmay BİLGE*, Agop ÇITAK*, Sevinç EMRE*

ÖZET

Amaç: Hemolitik Üremik Sendrom (HÜS) mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek yetersizliği ile tanımlanan bir tablodur. Çocuklarda HÜS etiyojisinde Shiga toksin üreten *Escherichiacoli*'nin (STEC) neden olduğu HÜS en sık görülen formudur. Avrupa ülkelerinde akut böbrek yetersizliği etiyojisinde en sık neden olarak belirtilen HÜS ülkemizde aynı sıklıkla görülmemektedir. Ancak 2011 yılında Almanya'da yaşanan *Escherichiacoli* (*E.coli*) gastroenteriti ve HÜS salgını sonrasında aynı yıl ülkemizde diyare sonrası gelişen HÜS vakalarında artış saptadık. Bu retrospektif çalışmada amacımız bu salgın sırasında diyare öyküsü ile başvuran HÜS tanılı hastalarımızın klinik özellikleri ve prognozunu belirlemesidir.

Gereç ve Yöntem: İki binonbir yılında 9 HÜS hastası izlendi. Tam kan sayımı, periferik kan yayması, kan üre, kreatinin, elektrolitler, kompleman C3, direkt coombs testi, idrar, kan ve dışkı kültürleri ve akciğer grafisi yapıldı.

Bulgular: Ortalama yaş 5,8±4,2 (3ay-12 yaş) yaştı. Altı hastada anüri mevcuttu ve ilk idrar çıkışı başvurudan 2-7 gün sonra görüldü. Ortalama hastanede yatış süresi 17,66±13,77 (8-52) gündü. İyileşme sürecinde ilk olarak trombosit sayısı yükseldi. Anürik hastalarda idrar çıkışı trombosit sayısının yükselmeye başlamasından hemen sonra görüldü. Ortalama oligüri ve anüri süresi sırasıyla 7±3 (3-10) ve 4±5 (1-14) gündü.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları, serum C3 düzeyi düşük olan, hayati organ tutulumu gösteren, böbrek yetersizliği uzun süren ve dışkıda verotoksin negatif olan hastaların atipik HÜS nedenleri açısından tetkikleri tamamlanmamış olsa bile atipik HÜS gibi kabul edilerek tedavi edilmesinin uygun olacağını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hemolitik üremik sendrom; HÜS; anemi; çocuk

ABSTRACT

Objective: Hemolytic uremic syndrome (HUS) is characterized by microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia and acute renal failure. The most common form of HUS in children is Shigatoxin-producing *Escherichia coli* (STEC) related HUS. HUS is the most common cause of acute renal failure in Europe whereas it was not observed in the same frequency in our country. However, in 2011, after the outbreak of *Escherichia coli* (*E. Coli*) gastroenteritis and HUS in Germany, we observed significantly increased cases of HUS in our country. In this retrospective study, we aimed to determine the clinical features and prognosis of HUS patients who admitted with a history of diarrhea during this breakout.

Materials and Methods: We followed up 9 patients with diarrhea associated HUS in 2011. Blood cell count, peripheral blood smear, serum urea, creatinine, electrolytes, complement C3, direct Coombs test, cultures of urine as well as blood and stool, chest X-ray were performed.

Results: The mean age was 5.8 ± 4.2 years (3 months-12 years). Six of the patients had complete anuria, the first urine appeared 2-7 days after the presentation. Mean duration of hospitalization was 17.66±13.77 days (8-52). In healing process, first platelet count increased. Urine out put appeared soon after the platelet count rose in the anuric patients, mean duration of anuria and oliguria were 7±3 days (3-10) and 4±5 days (1-14), respectively.

Conclusion: The results of our study indicate that it may be appropriate to accept as atypical HUS and treat the patients

Date received/Dergiye geldiği tarih: 11.12.2014 – Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 10.04.2015

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı*, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı**, İstanbul, TÜRKİYE

(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: znyuruk@gmail.com)

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 78 • Sayı / Number: 2 • Yıl/Year: 2015

with low C3 levels, vital organ involvement, long-term renal failure and negative stool tests for verotoxin though it cannot be confirmed at the time of admission.

Keywords: Hemolytic uremic syndrome; HUS; child

GİRİŞ

Hemolitik Üremik Sendrom mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek yetersizliği ile tanımlanan bir tablodur (1,2). Çocukluk çağında HÜS vakalarının %90'ından fazlasının STEC'in neden olduğu diyare ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (1,2). Diyare ilişkili HÜS (D+HÜS) sporadik olarak ya da bazen STEC salgınları sırasında ortaya çıkabilir (1). Almanya'da 2011 yılında STEC O104:H4'e bağlı büyük bir HÜS salgını görülmüştür (3). Bu salgında 845 D+HÜS tanısı konulmuş ve bu hastaların 36'sı kaybedilmiştir. Çocukluk çağında daha sık olduğu bilinen HÜS bu salgında çoğunlukla (%88) erişkin hastalarda saptanmıştır. Ardından Fransa'da küçük bir grup erişkin hastalarda D+HÜS saptanmıştır (4). Aynı dönemde Türkiye'de çoğunluğu Marmara bölgesinde D+HÜS vakalarının ortaya çıktığı gözlenmiştir. (5). Ülkemizde yaşanan salgın çocuklarda görülmüştür. Erişkinlerde bir salgın bildirilmemiştir. Bu retrospektif çalışmada amacımız 2011 yılında ülkemizde yaşanan HÜS salgını sırasında kliniğimize başvuran diyare öyküsü olan HÜS tanılı hastalarımızın klinik özelliklerini belirtmek ve atipik özelliklerin varlığını değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimize 2011 yılında D+HÜS ile başvuran 9 hasta takip ve tedavi edildi. İlk hasta (Hasta 1) sporadik olarak Ocak ayında diğer 8 hasta salgın sırasında hastanemize başvurmuştu. Yedi hasta D+HÜS şüphesi ile başka hastanelerden ünitemize yönlendirilmişti. Hastalar hastanemize başvurduğunda medikal öykü sorgulandı, fizik muayeneleri yapıldı ve kan basıncı ölçümü yapıldı. Tam kan sayımı, periferik kan yayması, serum üre, kreatinin, elektrolitler, kompleman C3 ve direkt Coombs testi, idrar, kan ve dışkı kültürleri, akciğer grafisi değerlendirildi. HÜS tanısı periferik kan yaymasında intravasküler hemoliz bulguları ile birlikte hemoglobin değerinin <10g/dl olması, trombosit sayısının <150000/mm³ olması ve kreatinin klirensinin <80 ml/dk/1,73 m² olması ile konuldu (6). Hastaların vücut ağırlıkları, kan basıncı ölçümleri, günlük sıvı alımları ve idrar miktarları takip edildi. İdrar miktarının <500 ml/1,73m²/gün olması oligüri olarak (6) ve <15 ml/gün olması anüri olarak kabul edildi (7). Sistolik ve diastolik kan basıncı ölçümlerinin yaşa ve cinse göre >95th persantil olması hipertansiyon olarak tanımlandı (8).

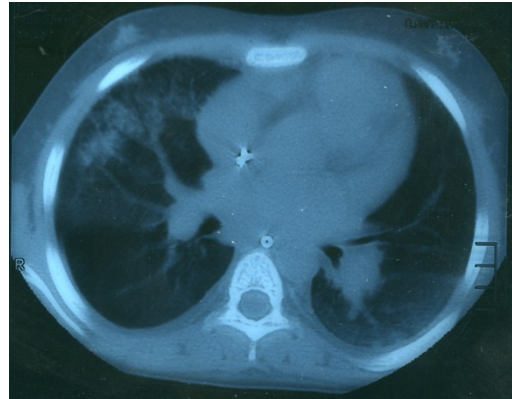
BULGULAR

Tanı sırasında ortalama yaş 70,4±50,4 aydı (3-145). Klinik özellikler ve laboratuvar bulgular Tablo'da verilmiştir. Hastaların hiçbirinde Almanya ya da Fransa'ya seyahat etme öyküsü yoktu. Tüm hastalarda HÜS ishal sonrası gelişmişti fakat sadece 5 hastada gözle görülür kanlı dışkılama vardı. İshal başlangıcı ve

HÜS tanısı arasındaki ortalama süre 6,2±6 gündü (1-21 gün). Hasta 9 dışında tüm hastalarda hastane başvurusunda ishal düzelmişti. Tüm hastalarda anemi, trombositopeni ve düşük kreatinin klirensi tespit edildi. Başvuru sırasında ortalama hemoglobin düzeyi 8±1,6 gr/dl, ortalama trombosit sayısı 59800±21200/mm³ ve ortalama kreatinin klirensi 15,4±10,4 ml/dk/1,73m² olarak saptandı. Altı hastada tam anüri mevcuttu ve ilk idrar çıkışları başvurudan 2-7 gün sonra görüldü. Hiçbir hastada kan, idrar ve dışkı kültürlerinde patojen mikroorganizma üremedi. Verotoksin yalnızca Hasta 9 'da Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ve Polymerase chain reaction (PCR) ile bakıldı ve negatif bulundu.

Diğer organ tutulumları

Alanin aminotransferaz (ALT) seviyeleri 5 hastada normal düzeyden hafifçe yüksek olmakla birlikte Hasta 8 ve Hasta 9'da ALT belirgin olarak yüksekti (Tablo). Hastalarımızda pankreatik tutulumla bağlı glukoz intoleransı görülmedi. Hasta 9'da diğerlerinden farklı olarak pulmoner ve serebral tutulum görüldü. Serebral tutulum konvulziyon, hallüsinasyon ve geçici görme kayıpları şeklindeydi. Kranial magnetik rezonans (MR) görüntülemesinde 3'üncü, 4'üncü ve lateral ventriküllerde hafif dilatasyon ve difüzyon ağırlıklı incelemede bilateral parietal lob ve sol frontal lobda T2A flair hiperintens sinyal artışı saptandı. Hastada 3-4 gün aralıklarla tekrarlayan ve toplam 6 kez görülen pulmoner ödem ve kanama atakları gözlemlendi ve bilgisayarlı tomografide sağ akciğer orta lobda yoğun buzlu cam görünümü, aynı alanda hemorajiye sekonder intralobuler septal kalınlık artışı ve sol bazal segmentlerde periferik atelektazi saptandı (Resim 1). Başvuru sırasında hastanın kompleman C3 düzeyi düşük (77,4 mg/dl), kompleman C4 düzeyi normaldi. Anti-nükleer antikor (ANA), anti- çift sarmal DNA (anti-DNA), anti-nötrofilik sitoplazmik antikor (ANCA) ve anti-glomerüler bazal membran antikor (anti-GBM) negatif bulundu. Hastanın ADAMTS 13 aktivitesi normal bulundu. Renal biyopsi materyalinin incelemesi trombotik mikroanjiyopati ile uyumlu bulundu.



Resim 1- Hasta 9 Pulmoner tomografi bulgusu

Hemolitik üremik sendrom

Tedavi ve prognoz

Ortalama hastanede kalış süresi 17,66±13,77 gündü (8-52). İyileşme sürecinde ilk olarak trombosit sayısının yükselmeye başladığı gözlemlendi, trombosit sayısının 150 000/mm³ üzerine çıkması ortalama 8,7±8,3 gün (3-30) sürdü. Anürik hastalarda idrar çıkışı, trombosit sayısı yükselmeye başladıktan kısa süre sonra görüldü.

Ortalama anüri ve oligüri süresi sırasıyla 7±3 gün (3-10) ve 4±5 gündü (1-14). Daha sonra kreatinin klirensi yükselmeye başladı, kreatinin klirensinin 80 ml/dk/1,73m² üzerine çıkması ortalama 14,33±7,51 gün (7-30) sürdü. En son olarak anemide düzelme görüldü, anemi ortalama 30±19 gün (9-63) devam etti.

Tablo 1- Hastaların klinik özellikleri

Özellikler	Hastalar								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Cinsiyet	K	E	E	K	K	K	E	E	K
Yaş (ay)	3	27	45	107	145	23	118	55	111
Prodromik kanlı ishal	-	-	+	+	-	-	+	+	+
-İshal ve HÜS tanısı arasındaki süre (gün)	2	7	21	7	3	1	5	7	3
Tanı öncesi antibiyotik alımı	-	+	+	-	-	+	-	+	+
Ateş	+	-	+	-	-	+	-	-	+
Hipertansiyon	+	+	-	-	+	+	+	+	+
Tanı anında idrar çıkışı (ml)	830	0	1920	1860	0	0	0	0	0
-Anüri süresi (gün)	-	3	-	-	9	10	4	6	10
-Oligüri süresi (gün)	-	2	-	-	4	1	1	2	14
Haptoglobulin (mg/dl)	2,59	2,75	1,46	1,23	2	6,28	6,46	10,56	0,3
LDH (U/L)	4511	1488	5311	>1200	4324	2305	4929	9516	2879
ALT (U/L)	54	52	27	21	45	67	48	236	149
C3 (mg/dl)	98	105	110	113,3	107	102	100	95	77,4
Kreatinin klirensi (ml/dk/1,73m ²)									
-Tanı anında	11,5	4	29	35,8	10,1	7,14	16	12,9	12,2
-Taburculuk sırasında	68	116	113	112,5	58	62,9	77	59,4	70
-Taktipte	96	165	203	123	128	120	132	141	92
-CCR düşüklüğü süresi	8	11	8	7	22	15	13	15	30
Hemoglobin (g/dl)									
-Tanı anında	6,8	5,87	6,6	11	7,9	8,0	9,8	7,38	8,8
-Taburculuk sırasında	11,4	10,7	8,4	8,8	8	12	8,9	9,2	8,9
-Taktipte	11,6	12	11,5	12,3	11,5	11,6	11,3	9,3	10,5
Anemide kalış süresi (gün)	10	14	47	23	42	9	33	63	-
Trombositler (x 10 ³ /mm ³)									
-Tanı anında	29	81	27	49	60,2	73	58,6	80,5	80
-Taburculuk sırasında	599	312	88,6	161	194	341	461	418	250
-Trombositopeni süresi (gün)	7	3	8	7	9	6	3	5	30
Yatış süresi	10	10	8	9	22	20	13	15	52
Hemodiyaliz sayısı	3	5	-	-	8	4	5	6	21
Eritrosit transfüzyon sayısı	1	3	3	1	1	1	1	1	3
Taburculuk anında protein/kreatinin (mg/mg)	-	1,2	6	3	5,4	1,8	-	-	1,2
Verotoksin									-

Hasta 3 ve 4'te oligoanüri, hipertansiyon ve elektrolit imbalansı saptanmadı, renal replasman tedavisine ihtiyaç görülmedi. Hasta 1 hipervolemi olması nedeni ile ilk 3 gün hemodiyafiltrasyon tedavisi aldı, daha sonra renal replasman tedavisine ihtiyaç göstermedi. Diğer 6 hasta tam anüri ve hipervolemi nedeni ile hemodiyaliz tedavisi aldı. Tabloda hemodiyaliz seans sayıları gösterilmiştir. Hasta 9 serebral ve pulmoner

tutulmuş, düşük kompleman C3 düzeyi, şiddetli hipertansiyon ve böbrek yetersizliğinin uzun sürmesi nedeniyle atipik bir seyir izlediği düşünüldü ve plazma değişimi tedavisi yapılmasına karar verildi. Hastaya 4 seans plazma değişimi uygulandı ve renal fonksiyonlarda hafif bir düzelme gözlemlendi. Hastada klinik stabilite yatışının 24. gününden sonra görüldü. Hasta klinik olarak iyi olmasına karşın kreatinin

klirensinin düşük olması (60 ml/dk/1,73 m²/gün) nedeni ile Eculizumab tedavisi başlandı. Eculizumab ilk 3 hafta haftalık olarak 600 mg/doz, 3. Haftadan sonra 2 haftada bir 900 mg/doz olarak uygulandı. Eculizumab tedavisinin 2. dozundan sonra serum kreatinin düzeyinde hızlı bir düzelmeye görüldü ve kreatinin klirensi 92 ml/dk/1,73m²'ye yükseldi. Kontrol kraniyal MR'da 3. ve 4. ventriküllerde minimal genişleme dışında özellik yoktu ve akciğer tomografisi normal olarak saptandı. Hastanın plazma değişimi tedavisi başlanmadan önce alınan tetkiklerinde Faktör H antikoru ve mutasyonu tespit edilmedi.

Hastaların son kontrolü Kasım 2013'de yapıldı. Hasta 9 dışında tüm hastalarda spontan tam iyileşme görüldü. Hasta 1 hipertansiyon mevcut olması nedeniyle 7 ay amlodipin kullandı ve bu süre sonunda tedavisi kesildi. Hasta 9 ağır hipertansiyon nedeniyle amlodipin, atenolol ve minoksidil kullandı, bu ilaçlar 2 yıl içinde kademeli olarak kesildi Eculizumab tedavisi halen devam etmektedir. Diğer hastalarda antihipertansif tedavi gereksinimi olmadı.

TARTIŞMA

Hemolitik üremik sendrom Avrupa ülkeleri ile kıyaslandığında Türkiye'de daha az görülmektedir. İlginç olarak 2011 yılında Almanya'da daha çok erişkinleri etkileyen salgından sonra Türkiye'de çocuklar arasında D+HÜS salgını gözlemlenmiştir. Almanya'da yaşanan salgında shiga toksin üreten *E.coli* salgını görülmüş ve 3816 vaka tespit edilmiş bu vakalarında 845'inde HÜS geliştiği görülmüştür (3). Ülkemizde HÜS vakalarının arttığı dönemde *E.coli* ilişkili ishal artışı bildirilmemiştir. Laboratuvar olanakların yeterli olmaması nedeni ile hastalara verotoksin çalışılmaması ve *E. Coli* serotiplemesinin yapılamamasına karşın bir hastamız dışında gerek hastaların klinik özellikleri gerekse daha sonraki izlemlerine göre değerlendirildiğinde bu hastaların tipik HÜS olduğunu düşünmekteyiz. Hasta 1 salgın dönemi dışında başvurmuştu. Bu hastamız 3 aylık olması nedeni ile atipik HÜS olarak kabul edilmesi gereken yaş grubunda olmasına karşın bu tarihte yine laboratuvar olanaksızlıkları nedeni ile atipik HÜS incelemeleri yapılamamıştır. Fakat hastanın başvuru öncesi ishalinin olması, anne sütü dışında ek formül mama alması, aile öyküsünün olmaması ve sonraki izleminde HÜS tablosunun tekrarlanması nedeni ile D+HÜS olarak kabul edilmiştir. Hastada klinik tablonun tekrarlanması durumunda artık ülkemizde de yapılabilmekte olan atipik HÜS açısından laboratuvar değerlendirmelerinin yapılması planlanmıştır.

D+HÜS sıklıkla 1-5 yaş arasındaki çocuklarda görülmektedir daha büyük çocuklar daha az sıklıkla etkilenmektedir (6). Gerber ve ark. (9) %91'i D+HÜS olan 394 HÜS'lu çocuğu prospektif olarak izlemişler ve ortalama yaşı 1,4-7,7 yıl olarak saptamışlardır. İtalya'dan bildirilen başka bir çalışmada 13 D+ ve 9 diyare negatif (D-) HÜS olgusunu değerlendirmişler ve yaş dağılımını D-HÜS hastalarında 4-156 ay D+HÜS hastalarında 12-54 ay olarak saptamışlardır (10). Elliott ve ark. (1) sporadik 64 HÜS hastasında yaş aralığını 18-57 ay olarak bildirmişlerdir fakat 1995 yılında salgın

sırasında başvuran 20 hastada ise yaş aralığının 34-99 ay olduğunu belirtmişlerdir. Almanya'da yaşanan salgında yaş ortalaması 42 olarak saptanmıştır. Hastaların %22'sinin 17 yaş altında olduğu görülmüş ve bu hastaların yaş ortalaması da literatürde bildirilenlerden daha yüksek olarak 11 bulunmuştur. Hastaların yalnızca %2'sinin 5 yaş altında olduğu görülmüştür (3). Bizim hastalarımızda yaş aralığı çok geniş olmasına rağmen ortalama yaş diğer D+HÜS serilerine göre daha yüksekti. Sporadik olarak başvuran hastamız 1 yaş altında, 4 hastamız ise 5 yaş üzerindedeydi.

Çocuklarda STEC ilişkili HÜS sıklıkla ishal başlangıcından 1-10 gün sonra solukluk ve oligüri ile başlar (6). Hastalarımızda ortalama prodromal süre 6 gündü. Almanya'da yaşanan salgında da ortalama prodromal dönem benzer şekilde 5 gün olduğu saptanmıştır (3). Ülkemizden aynı yıl bildirilen salgında da prodromal dönem şiddetli hastalık gösterenlerde 5 gün, daha hafif olgularda 7 gün olduğu belirtilmiştir (5). D+HÜS'te oligoanürinin sporadik vakalarda 2-10 gün sürebildiği bildirilmiştir (1,10). Almanya salgını sırasında çocuklarda gözlenen HÜS vakaları arasında %71 hasta diyaliz tedavisi aldığı ve ortalama diyaliz ihtiyacının 11 gün olduğu bildirilmiştir (11). Bizim hastalarımızdan, hasta 1-8 benzer bir klinik seyir gösterdi. İki hasta oligoanüri gelişmeden destek tedavisi ile düzeldi. Diğer 6 hastamız klinik olarak stabildi ve anüriye bağlı hipervolemi sebebiyle renal replasman tedavisi aldı. D+HÜS'te hipertansiyon oligoanüri sırasında görülebilir, nörolojik, pankreatik ve kardiyak tutulum gibi ekstrarenal bulgular saptanabilir (1,2,6,9). Almanya'da yaşanan salgında çocuk hastalarda %36 hastada hipertansiyon, %26 hastada da nörolojik komplikasyonlar görülmüş, bir hastanın da kardiyomiyopati, şiddetli hemoliz ve nörolojik tutulum nedeni ile kaybedildiği bildirilmiştir (11). Bizim hastalarımız arasında sadece Hasta 9 hipokomplementemi, serebral ve pulmoner tutulum gibi farklı klinik özellikler gösterdi. HÜS'da pulmoner ödem veya kanama şeklinde pulmoner tutulum nadir olarak görülmektedir ve bazı hastalarda otopside tanı konulmuştur (12). Uchida ve ark. (12) akciğer dokusunda Shigatoxin depolanmasını HÜS nedeni ile kaybedilmiş bir hastada göstermiş ve akciğer epitelinin Shiga toxin için hedef olabileceğini belirtmişlerdir.

Türkiye'de HÜS vakalarında geçmiş yıllara göre artış olduğu gözlenmektedir. Günümüzde HÜS patogenezi ile ilgili artan bilgilerin ışığında kompleman regülasyon bozuklukları vb. birçok nedenin atipik HÜS etyolojisinde yer aldığı gösterilmiştir. Bu etyolojik faktörlerin yol açtığı HÜS tablosunun seyri ve tedavisi STEC ilişkili vakalardan farklı olduğundan, etyolojik faktörlere yönelik testlerin ülkemizde sınırlı olarak yapılabilmesi ve geç sonuçlanması, ayrıca atipik hastaların da diyare ile başvurabilmesi nedeniyle ilk tanı sırasında hastanın atipik HÜS olup olmadığının belirlenmesi bu hastalarda hekimin karşılaştığı en önemli sorun haline gelmiştir. Hastalık başlangıcında diyaresi olmayan, yaşı 6 ay altında olan, sinsi başlangıç gösteren, tekrarlayan, öyküsünde şüpheli HÜS veya açıklanamayan anemi olan, ailesinde HÜS öyküsü olan

Hemolitik üremik sendrom

ve transplantasyon sonrası HÜS gelişen hastalarda atipik HÜS düşünülmesi ve buna göre plazma değişimi veya Eculizumab ile tedavi edilmesi önerilmektedir (13). Hasta grubumuzda yer alan 8 hasta dışkıda verotoksin çalışmamamıza rağmen birbirine benzer seyir izleyerek sekelsiz iyileşmiş ancak diğerlerinden farklı olarak serum C3 düzeyi düşük olan, hayati organ tutulumu gösteren, böbrek yetersizliği uzun süren ve dışkıda verotoksin negatif olan Hasta 9 plazma değişimi ve Eculizumab tedavisine ihtiyaç göstermiştir. Almanya'da yaşanan salgın sırasında da D+HÜS tanılı çocukların 13'ünde (%14) nörolojik tutulum nedeni ile eculizumab kullanıldığı bildirilmiştir (11). Bu deneyimimiz nedeniyle bu özellikleri taşıyan verotoksin negatif saptanan hastalarda, atipik olduğu tam olarak gösterilemese bile atipik HÜS gibi kabul edilerek tedavi edilmesinin uygun olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Elliott EJ, Robins-Browne RM, O'Loughlin EV et al. Contributors to the Australian Paediatric Surveillance Unit. Nationwide study of haemolytic uraemic syndrome: clinical, microbiological, and epidemiological features. *ArchDis Child*. 2001;85(2):125-31.
2. Lynn RM, O'Brien SJ, Taylor CM et al. Childhood hemolytic uremic syndrome, United Kingdom and Ireland. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(4):590-6.
3. Frank C, Werber D, CramerJP, et al. HUS Investigation Team. Epidemic profile of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli*O104:H4 outbreak in Germany. *N Engl J Med* 2011;365:1771-80.
4. Gault G, WeillFX, Mariani-Kurkdjian P, et al. Outbreak of haemolytic uraemic syndrome and bloody diarrhea due to *Escherichia coli* O104:H4, south-west France. *Euro Surveill* 2011;16. doi:p11:19905.
5. Ekinci Z, Candan C, Alpay H et al. Hemolytic uremic syndrome outbreak in Turkey in 2011. *Turk J Pediatr*. 2013;55(3):246-52.
6. Johnson S and Taylor CM: Hemolytic uremic syndrome. In: AvnerED, Harmon WEB, Niaudet P, Yoshikawa N (eds): *Pediatric Nephrology*, Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag, 6th ed. 2009;1155-80.
7. Oakes RS, Kirkham JK, Nelson RD, Siegler RL. Duration of oliguria and anuria as predictors of chronic renal-related sequelae in post-diarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(8):1303-8.
8. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114 (2 Supp 14th Report):555-76.
9. Gerber A, Karch H, Allerberger F, Verweyen HM, Zimmerhackl LB. Clinical course and the role of shiga-toxin-producing *Escherichia coli* infection in the hemolytic-uremic syndrome in pediatric patients, 1997-2000, in Germany and Austria: a prospective study. *J Infect Dis*. 2002;15;186(4):493-500.
10. Micheletti MV, Lavoratti G, Materassi M, Pela I. Hemolytic uremic syndrome: epidemiological and clinical features of a pediatric population in Tuscany. *Kidney Blood PressRes*. 2010;33(5):399-404.
11. Loos S, Ahlenstiel T, Kranz B et al. An Outbreak of ShigaToxin-Producing *Escherichia coli* O104:H4 Hemolytic Uremic Syndrome in Germany: Presentation and Short term Outcome in Children. *Clin Infect Dis*. 2012;55(6):753-9.
12. Uchida H, Kiyokawa N, Taguchi T, Horie H, Fujimoto J, Takeda T. Shigatoxins induce apoptosis in pulmonary epithelium-derived cells. *J Infect Dis*. 1999 Dec;180(6):1902-11.
13. Ariceta G, Besbas N, Johnson S et al. European Paediatric Study Group for HUS. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(4):687-96.

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA LENFADENOPATİYE YAKLAŞIM

MANAGEMENT OF LYMPHADENOPATHY IN CHILDHOOD

Muhammet Ali VARKAL, İsmail YILDIZ, Emin ÜNÜVAR*

ÖZET

Çocukluk çağında lenfadenopati sık görülen semptom ve bulgular arasında yer alır. En sık nedenleri enfeksiyon hastalıkları ve otoimmün hastalıklar iken korkulanı malignitelere dir. Lenfadenopati lokal veya generalize olabilir. Lokal olanlarda ön planda enfeksiyonlar, generalize lenfadenopatide ise sistemik hastalıklar düşünülmelidir. Lenfadenopatilerde malignite çıkma sıklığı %1-3 oranındadır ve en sık lenfomalar gözlenir. Ultrasonografi ayırıcı tanıda hekime bazı bulguları ile malignite yönünde yardımcı olabilir. Tanısı kesinleştirilememiş, malignite düşünülen vakalarda biyopsi yapılması esastır.

Anahtar kelimeler: Çocuk; lenfadenopati; malignite.

ABSTRACT

Lymphadenopathy is a common symptom in children. Although, the most common causes are infection and autoimmune diseases, most dangerous are malignancies. It can be local or generalized. In local lymphadenopathies infections are prominent causes but in generalized forms systemic diseases should be considered. The rate of malignancy is 1-3 % and lymphomas are most common. Ultrasonography can be helpful with some of the findings to the physician for differential diagnosis and malignancy. If diagnosis could not be confirmed or malignancy is suspected, biopsy is essential.

Key words: Children; lymphadenopathy; malignancy.

GİRİŞ

Lenf sistemi; dolaşım sistemi, hematolojik ve immün sistem ile ilişkili karmaşık bir yapıya sahiptir. Doku düzeyinde lenf sıvısı, lenf kanallıkları; bu sıvının girip çıktığı lenf düğümleri ve son noktada dolaşım sistemine ductus thoracicus yolu ile katılır (3, 18). Lenf Latince kelime anlamı ile “temiz su” anlamını taşır. Hücreler doku düzeyinde gerek besinler gerekse elektrolitler, immün globülinler ve bazı proteinleri bu sistem sayesinde sağlarlar. Dokuların adeta bir immün kontrol sistemidir (7,22). Lenfatik sistem ilk defa 19. yüzyılın ikinci yarısında fark edilmiş ve fizyolojisi ortaya konulmuştur. Lenf sıvısı gastrointestinal sistemden enterosit yolu ile alınan temel besin öğelerinin yanısıra özellikle lipidlerin taşınmasında rol oynarlar (17, 36). Karında ve torakstaki lenfatik sistemin yapısı diğer bölgelere göre daha yoğun ve komplekstir. Lenf sisteminde akım oldukça yavaştır. Özellikle alt ekstremitelerden yukarıya doğru olan lenf akımı çok yavaş ilerler. Lenf damarlarının cidarında kas dokusu bulunmaz, çok güçlü yapılar da değildir. Lenf sıvısının

yapısında lipidler başta olmak üzere bazı öğeler, proteinler, immunoglobulinler ve bağışıklık sistemi ile ilgili proteinler yer alır (18, 22). Lenfatik sistemin ana görevi hücrelerin gereksinimlerini karşılamak, sindirim sisteminden yağ transportunun sağlanması ve immün yanıtın oluşturulmasıdır. Lenf düğümleri vücudumuzda yaygın olarak bulunan, lenf kanallıkları boyunca yerleşmiş küçük duraklardır. En fazla intermamiller hattın üzerinde, baş ve boyun bölgesinde yer alır (24). Vücudumuzda toplam 300-600 arasında lenf bezi vardır ve bunların yaklaşık yarısı baş-boyun bölgesinde yer almaktadır. Her lenf bezi kendisine drene olan lenf akımı bölgesinin hastalıklarında lokal olarak büyüyebileceği gibi, sistemik hastalıklarda da vücudumuzda bulunan bütün lenf bezleri de büyüyebilir. Lenf bezinin bazı hastalıklarda büyümesi “lenfadenomegali” olarak adlandırılır (20, 25). Diğer yandan lenf bezinin büyümesi sıklıkla hastalıklarla birlikte, onların neticesinde olduğu için “lenfadenopati” olarak tanımlanır. Yaygın kullanımda lenfadenopati daha sık tercih edilmektedir. Hastalıklar sırasında lenf

Date received/Dergiye geldiği tarih: 23.01.2015 – Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 27.05.2015

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE
(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: mavarkal@istanbul.edu.tr)

Istanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 78 • Sayı / Number: 2 • Yıl/Year: 2015

bezinin büyümesinin nedeni lenf bezine gelen lenf akımının artması, lenf bezi içindeki hücrelerdeki artıştan kaynaklanır. Lenf bezi hastalık durumlarında normal boyutunun 8-10 katına kadar büyüme özelliğine sahiptir (18, 26). Lenf bezinin hem afferent hem de efferent damarları bulunur. Yapısında ise doğumda her bebekte bulunan hazır olarak tutulan primer lenf bölgeleri; herhangi bir antijenik uyarı durumunda da görebileceğimiz sekonder lenf bölgeleri bulunmaktadır. Lenf nodunda hakim olan hücre B lenfositleridir (CD 19, 20, 22). Parafoliküler alanlarda ise T lenfositleri yer alır (CD3, CD4, , CD8). Lenfadenopatiye neden sıklıkla enfeksiyon hastalıklarıdır ve antijenik uyarı sonucunda sekonder foliküller ortaya çıkar. Malign hastalıklarda, bazı depo hastalıklarında vb. ise lenf bezine dışarıdan gelen, lenf bezini istila eden hücre artışı söz konusudur. Lenf bezi başka bir bölgedeki hastalıkların hücrelerinin istilası sonucu büyüyebileceği gibi, lenfomada gördüğümüz üzere lenf bezinde yer alan hücrelerin malign hastalıklarında da büyüyebilir (22, 27). Çocukların deri altı yağ dokusu erişkine göre çok daha az olduğu için normal durumda dahi lenf bezleri ele gelebilir. Zayıf, iştahsız çocuklarda, baş-boyun bölgesinde daha sık rastlanır (4,30).

KLİNİK BULGULAR VE DEĞERLENDİRME

Lenfadenopati objektif bir fizik muayene bulgusudur. Sübjektif değildir ve o nedenle çok değerlidir. Sıklıkla aileler ele gelen lenfadenopati nedeniyle başvururlar. Ya da hekim sistemik muayene sırasında lenfadenopatiyi yakalar. Çocuğun lenfadenopatiyle ilgili bir yakınması yok iken hekimin veya ailenin rastlantısal olarak saptadıklarının altında çoğu kez ciddi bir hastalık yer almaz (11, 39). Lenfadenopati tanımı lenf bezinin büyüklüğüne göre konulur. Bu büyüklük de lenf bezinin bulunduğu anatomik bölge ile ilgilidir. Örneğin servikal bölgede 1 cm'den; aksiller bölgede 1 cm'den, inguinal bölgede ise 1.5 cm'den daha büyük lenf bezlerinin palpe edilmesi durumunda lenfadenopatiden bahsedilir (18, 23). İstisnai bölge supraklaviküler alandır. Sol supraklaviküler alanda ele gelen lenfadenopati daima patolojik kabul edilir ve toraks veya intraabdominal maligniteler için değerlendirilmesi gerekir. Bu bölgedeki istisna lenfadenopati "Virchow nodülü" olarak bilinir (18, 21). Buraya kadar saydıklarımız yüzeysel lenfadenopatilerdir. Toraksta mediasten bölgesinde, karında periton içinde veya paraaortik bölgede de lenf bezleri bulunmaktadır. Bu bölgelerdeki patolojiler ancak görüntüleme yöntemleri ile saptanabilir (35). Generalize lenfadenopati saptanan vakalarda bu bölgeler mutlaka araştırılmalıdır. Çocuklarda lenfadenopatinin en sık görüldüğü alan servikal bölgedir. Nadiren epitrokleal, popliteal, suboksipital, retroauriküler lenfadenopatiler de saptanabilir (22).

Lenfadenopatinin süresi 4 haftadan daha kısa ise akut; 4 hafta ve üzerinde ise kronik lenfadenopatiden söz edilir (11). Lenfadenopati bir enfeksiyon hastalığının seyri sırasında doğal olarak da görülebileceğinden hastaneye başvurular çoğunlukla akut lenfadenopatiden değil, kronik lenfadenopati vakalarından kaynaklanır. Eğer lenf bezi bölgesi ağrılı, kızarıklık, sıcak ve lenf bezi ele

geliyorsa bu durumda akut lenfadenitten bahsedilir. Bu durum lenf bezinin çoğu kez bakteriyel (S. aureus, S. pyogenes, anaeroplara, vb.) enfeksiyonundan kaynaklanır (25, 37).

Lenfadenopati birbirine komşu olan en fazla bir veya iki lenf bezi bölgesinde ise "lokalize" lenfadenopatiyi, iki veya daha fazla, komşu olmayan lenf bezi bölgelerinde ise "generalize" lenfadenopatiyi gösterir. Lokalize lenfadenopatilerde lenf bezine drene olan bölgede bir hastalık, enfeksiyon araştırılmalıdır (18, 22). Generalize lenfadenopatilerde ise sistemik hastalıklar düşünülmelidir (Tablo-1). Lenfadenopatilerde malign hastalıklar yönünden yüksek riskli bölgeler (supraklaviküler bölge, arka servikal bölge, aksiller bölge) uyarıcıdır.

Epidemiyolojik olarak lenfadenopati vakalarının sıklıkla görüldüğü yaş grubu kreş veya okul çağı çocukları; 3-12 yaş arasındadır. Zira enfeksiyon hastalıklarının da sıklığı bu yaş döneminde artmaktadır. Çocuk hekimi, aile hekimi olup da lenfadenopati saptamayan, görmeyen, bu yakınma ile hastası olmayan hekim nerdeyse yoktur. Lenfadenopati vakalarının çoğunluğu önce aile hekimine başvuru yapmaktadır (%40). Direk çocuk hekimine gitme oranı nispeten daha düşük olup %10-15 civarındadır. Bu vakaların da %2-3'üne biyopsi yapılmakta, malignite çıkma oranı ise sadece %1-2 oranındadır (15, 21). Yani malignite sıklığı çok yüksek değildir. Bazı yaş dönemleri özellik gösterir. Örneğin yenidoğan döneminde lenfadenopati görülmez. Görüldüğünde ise TORCH grubu enfeksiyonlar unutulmamalıdır. Adölesanlardaki lenfadenopatilerde ise malignite çıkma olasılığı artar. Lenfadenopatilerde malign hastalık olma olasılığı yaşla beraber artmaktadır (18, 28).

Lenfadenopatilerde etiyojolojiye baktığımızda ön sırada enfeksiyon hastalıklarını görürüz. Lokalize olanlarda da, generalize olanlarda da enfeksiyon hastalıkları ön sırada yer alır. Etiyojolojik nedenleri; lokalize lenfadenopatilerin nedenleri, generalize lenf adenopati nedenleri olarak değerlendirebiliriz. Lokalize, sıklıkla servikal bölgede olan lenfadenopatilerde viral üst solunum yolu enfeksiyonları, A grubu β hemolitik streptokok tonsillofarenjitisi, Epstein-Barr virüs enfeksiyonu (enfeksiyöz mononükleoz), viral döküntülü hastalıklar, rubella, eritema enfeksiyosum, toksoplazmosis, HIV, ağız içi enfeksiyonlar, Kawasaki hastalığı, otoimmün hastalıklar, tularemi, tüberküloz, kedi tırmığı hastalığı ve maligniteler olarak sıralanabilir. Maligniteler içinde lenfomalar başta gelir. Bunu lösemiler, bazı sarkomlar (Nöroblastom, Rabdomiyosarkom vb) izler (1,5, 8, 10, 31). Çok daha nadiren Castleman Hastalığı, Rosai-Dorfman Hastalığı, Kikuchi Fujimoto Hastalığı (histiositik nekrotizan lenfadenit), Psittakoz vb. de görülebilir (9, 12, 14). Atopik dermatiti olan vakalarda da sekonder bakteriyel deri enfeksiyonları neticesinde lenfadenopati görülebilir. Günümüzde çocuklarda nadir olmayan Pediculus capitis (saç bitlenmesi) vakalarında da oksipital, servikal lenfadenopatiler sekonder enfeksiyon sonucunda gelişebilir. Preauriküler lenfadenopatilerde ise göz ve kulak enfeksiyonları unutulmamalıdır. Bu durum Perinaud'un oküloglandüler sendromu olarak da tanımlanmıştır. Aksiller bölge

lenfadenopatilerinde ise süt çocuklarında BCG-itis, büyük çocuklarda lenfomalar, kedi tırmığı hastalığı, süpüratif lenfadenitler unutulmamalıdır. İnguinal bölgede ise özellikle süt çocuğunda perine bölgesi dikkatle değerlendirilmelidir. İnguinal lenfadenopatiler sütçocuğunda bebek bezi dermatitine sekonder

bakteriyel enfeksiyonlar neticesinde gelişebilir (18, 22). Adölesanlarda pelvik inflamatuvar hastalıklar, sifiliz, istismar tabloları, maligniteler unutulmamalıdır. Generalize lenfadenopatilerde ise malign hastalıklar, enfeksiyöz nedenler, otoimmün hastalıklar, diğer hastalıklar ve iyatrojenik nedenler olarak sıralanabilir.

Tablo 1. Çocuklarda lenfadenopati nedenleri, etiyolojide en sık görülen hastalıklar.

Lokalize Lenfadenopati Bölgeleri ve Nedenleri

Servikal	<ul style="list-style-type: none">• Viral Enfeksiyonlar• Viral döküntülü hastalıklar• Rubella• Eritema Enfeksiyozum• A grubu β hemolitik streptokok tonsillofarenjiti• Toksoplazmozis• Ağız içi enfeksiyonlar• Kawasaki Hastalığı• Tularemi• Tüberküloz• Kedi Tırmığı Hastalığı• Castleman Hastalığı• Rosai-Dorfman Hastalığı• Kikuchi Fujimoto Hastalığı• Pedikülozis• Rabdomiyosarkom• Epstein-Barr Enfeksiyonu (Enfeksiyöz Mononükleoz)• Lenfomalar• Lösemiler• Nöroblastom• HIV enfeksiyonu• Otoimmün hastalıklar• Pedikülozis
Oksipital	<ul style="list-style-type: none">• Cilt enfeksiyonları
Pre-post auriküler	<ul style="list-style-type: none">• Göz ve kulak enfeksiyonları
Aksillar	<ul style="list-style-type: none">• BCG-itis• Lenfomalar• Kedi Tırmığı Hastalığı• Süpüratif lenfadenitler• Cilt enfeksiyonları
İnguinal	<ul style="list-style-type: none">• Pelvik inflamatuvar hastalıklar• Sifiliz• İstismar tabloları• Maligniteler

Generalize Lenfadenopati Nedenleri

- Malign hastalıklar (Lenfomalar, T hücreli lösemiler vb.)
- Enfeksiyöz nedenler (Tüberküloz, Mantar enfeksiyonları vb.)
- Otoimmün hastalıklar
- İyatrojenik nedenler
- İlaçlar (Difenilhidantoin, Allopurinol)
- Sarkoidoz
- Diğer hastalıklar

Lenfadenopatiye neden olabilen ilaçlar içinde difenilhidantoin, allopurinol önde gelenlerdir. Generalize lenfadenopati saptananlarda mediasten ve karın bölgesi değerlendirilmelidir. Mediasten lenfadenopatilerine malign hastalıklar (lenfomalar, T hücreli lösemiler vb), sarkoidoz, tüberküloz ve mantar enfeksiyonları neden olabilir (21). Karın içinde paraaortik lenfadenopatiler maligniteler yönünden araştırılmayı gerektirir. Mezenter lenfadenopatiler sık

görülen bir durumdur. Mezenter lenfadenopatinin büyüklüğü 2 cm den büyük ise ve sebat ediyorsa yine malign hastalıklar yönünden irdelenmelidir (18). Klinik değerlendirmede ayrıntılı alınan bir öykü büyük önem taşır. Lenfadenopatinin başlangıç zamanı, daha öncesinde geçirilmiş ateşli hastalık öyküsü bulunup bulunmaması, lenfomayı düşündürebilecek "B semptomları" olarak da adlandırılan ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı gibi semptomların olup olmaması, hayvan

teması, yakın zamandaki seyahatler, aile bireylerindeki enfeksiyon hastalıkları, yapılan aşıları, kullandığı bazı ilaçlar, varsa kronik hastalıkları not edilmelidir. Muayenede lenfadenopati palpe edilirken iki parmak değil en az üç parmakla palpe edilmelidir (21). Temel açıklanması gereken soru lokalize mi yoksa generalize mi olup olmadığıdır. Lenfadenopatinin yeri, sayısı, büyüklüğü, kıvamı, hareketli olup olmaması, ağırlı olup olmaması, üzerindeki deri bölgesi değerlendirilmelidir. Ağrılı, sıcaklık artışı olan, üzerindeki derinin de kırmızı olduğu vakalarda akut lenfadenit düşünülmelidir. Lenfadenopatili her hastada mutlaka sistemik bir muayene yapılmalıdır. Anemi, solukluk, hepatosplenomegali olup olmadığına bakılmalıdır (18, 26). Karaciğer ve dalak lenfohematojen sistemin organlarıdır. Vakanın büyüme eğrisi belirlenmelidir. Zira kronik bazı hastalıkların saptanmasında önem taşır. Küçük bebeklerde mutlaka bez açılarak perine bölgesine de bakılmalıdır. Dış muayenesi özellikle servikal bölgenin lenfadenopatilerinde önem taşır. Lokalize lenfadenopatilerde neden belirlenebilmişse ona yönelik tedavi planlanır ve vaka izleme alınır. Generalize lenfadenopatilerde ise bazı laboratuvar testler istenmelidir. İlk basamak testlerde hemogram, periferik kan yaymasının değerlendirilmesi, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, kısa biyokimya testleri (ürik asit, LDH, serum kalsiyum içermelidir), viral etkenler için serolojik testler (EBV, CMV vb.), tüberkülin deri testi, boğaz kültürü, lenfadenopatinin ultrasonografik değerlendirilmesi, akciğer grafisi ve gerek duyulan vakalarda karın ultrasonografisi olabilir. Bu tetkiklerle açıklanamayan vakalarda HIV serolojisi, otoantikolar, toksoplazmozis ve kedi tırmığı hastalığına yönelik serolojik testler istenmelidir (1, 17, 22, 40) (Şekil-1). Bu tetkiklere rağmen nedeni ortaya konulamamış, 3 haftadan daha uzun süre devam eden veya bu süre içinde büyüyen lenfadenopatilerde biyopsi istenmelidir. Ancak erken dönemde gelse dahi fizik muayenesi ve tetkiklerinde malignite olasılığı öne çıkıyorsa daha erken dönemde de biyopsi yapılabilir. Biyopsi yapılan her vakadan mutlaka mikrobiyolojik tetkikler de istenmelidir (19).

Görüntüleme yöntemlerinden lenf bezinin ultrasonografisi günümüzde yaygın olarak istenmektedir (2, 13). Ultrasonografi her lenfadenopati vakasından değil kronik, malignite riski taşıyan, etiyojoloji aydınlatılmamış ve akut lenfadenit vakalarında apseleşme olup olmadığını göstermek, tanısı zor konulan tüberküloz vb. gibi kronik enfeksiyonların tanısında tercih edilmelidir (32, 33, 34). Ultrasonografinin ilk çıkış noktası akut lenfadenit vakalarıdır. Bunlarda ultrasonografi derin dokularda, lenf bezinde apseleşmeye gidiş olup olmadığını gösterilmesi, izlenmesi üzerine istenmiştir. Daha sonraki yıllarda tıptaki teknolojik gelişmeler, ultrasonografinin yaygınlaşması, bilgi birikimi olması bu incelemenin daha yaygın kullanılmasına olanak sağlamıştır. Ultrasonografide lenf bezinin uzun aksının, kısa aksa olan oranına bakılır. Bu oran 2' nin altında ise malignite yönünden patolojik kabul edilmelidir. Yani malign hücre infiltrasyonlarında lenf bezinin fizyolojik olan ovoid yapısı kaybolur. Bu bulgunun malignite

tanısında sensitivitesi %85, spesifisitesi de %61 düzeyindedir. Hiler ekojenite kaybı diğer önemli bir bulgudur. Bunun sensitivitesi %94, spesifisitesi %37 düzeyindedir. Hiler vaskülarite kaybı, heterojen, kaotik bir vasküler yapı malignite lehinedir. Vaskülarite malignitelerde hiler bölgelerde azalır, periferde artar, kaotik bir görünüm alır (13, 32, 38). Bütün ultrasonografi sonuçlarında unutulmamalıdır ki bu incelemeyi yapan kişinin bu konudaki deneyimi büyük önem taşır.

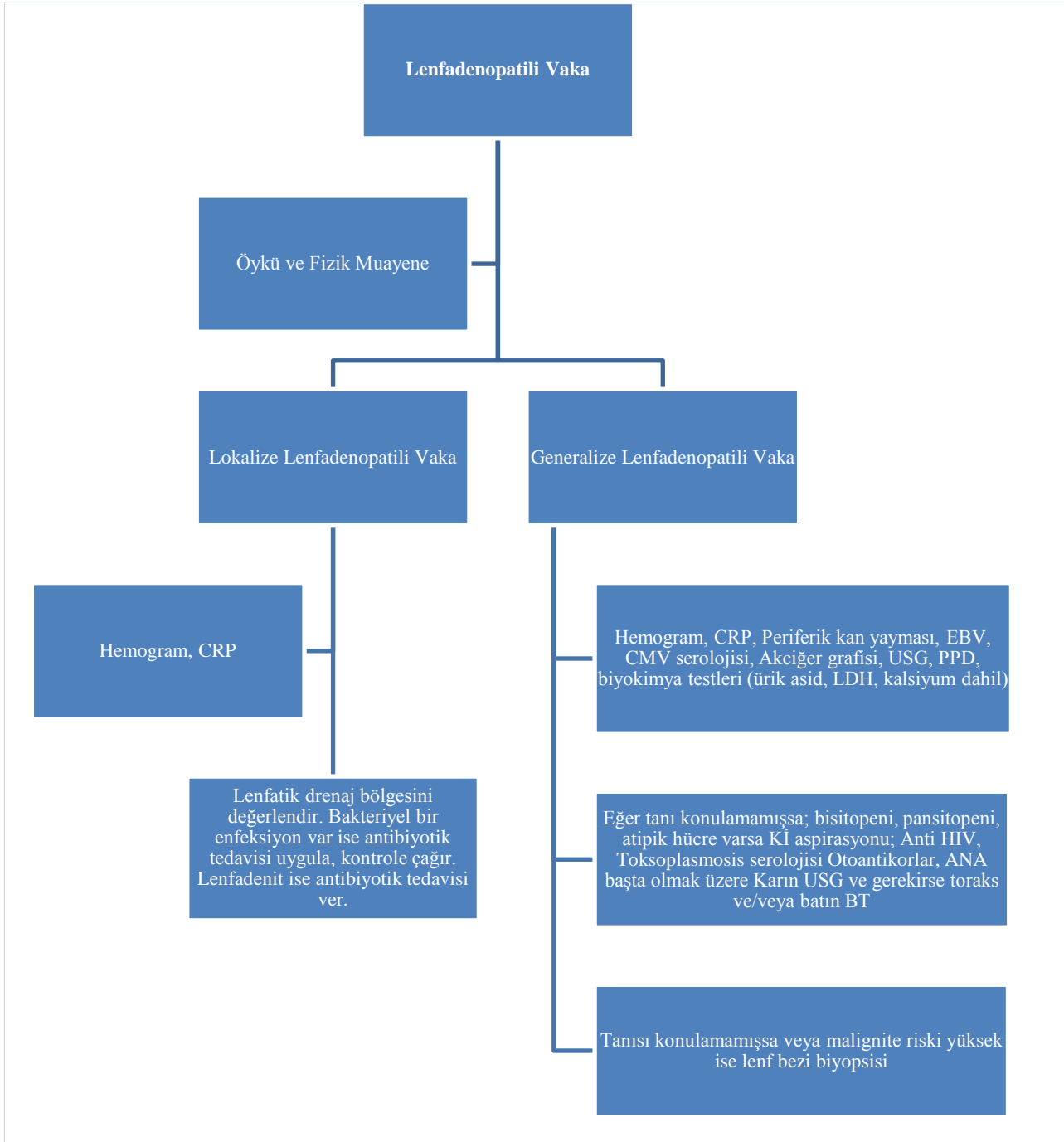
Kronik seyirli; akut dönemde ama bulguları malignite göstermekte olan, büyük ve sert, lastik kıvamında paket yapmış bir lenfadenopati, klinik diğer bulguları ile malignite riski yüksek olan vakalarda lenf bezinden biyopsi yapılmalıdır. Histopatolojik değerlendirme tanıda en son ama en kesin tanıyı koyduracak bir yöntemdir (6, 24). Tüm lenfadenopati vakaları içinde biyopsi yapılma sıklığı oranı %1-3 kadardır. Biyopsi öncesinde bu karar mutlaka pediatrik hematoloji onkoloji ve çocuk cerrahisi hekimi ile konsülte edilerek alınmalıdır. İnce iğne biyopsisinin tanıdaki yeri oldukça sınırlıdır. Malignitelerin kesin tanısında fazla değeri yoktur. Ancak tüberküloz düşünüldüğünde, deneyimli cerrah ve patolog varsa yapılabilir. Ülkemizde sıklıkla biyopsi total lenf bezi eksizyonu şeklinde yapılmaktadır. Paket yapmış bir lenf bezi yapısında en büyük olanı, değerlendirildiğinde tanıya götürme olasılığı en yüksek olan lenf bezi çıkartılmalıdır. Biyopsi yapılan vakalarda eğer lösemi, nöroblastom vb. gibi kemik iliğini tutabilen hastalıkların olasılıkları varsa bu durumda öncelikle kemik iliği aspirasyonu yapılmalı, gerek duyulursa lenf bezi biyopsisi istenmelidir. Lenf bezi biyopsisi sonucunda reaktif hücre hiperplazisi tanısı önde gelirken bunu lenfomalar izlemektedir (22). Tüberküloz başta olmak üzere kronik granülomatöz enfeksiyon hastalıklarının tanısına da ulaşılabilir. Biyopsi materyalinde patolojik değerlendirme yapıldığı gibi mutlaka mikrobiyolojik değerlendirme de yapılmalıdır. Biyopsi yapıldığında non-spesifik, özgül olmayan reaktif hücre hiperplazisi saptandığında dahi vaka izlemde tutulmalıdır.

Lenfadenopatiyle başvuran vakalarda daha düşük olasılıkla gördüğümüz bazı tanıları da unutmamak gerekir. Bunlar içinde HIV, Kawasaki hastalığı, atopik dermatitli çocuklar, adenoid sorunu olanlar, ülkemizde bruselloz, histiositozlar, primer immün yetersizlikler sayılabilir (16, 29, 40). Lenfadenopatinin hiç görülmemesi de primer immün yetersizlikler yönünden yine uyarıcı olmalıdır. Lenfadenopatiler metabolik hastalıkların seyri sırasında da görülebilir. Burada önde gelen hastalık Gaucher hastalığıdır. Boyunda sebat eden ve bir neden gösterilememiş vakalarda nadir de olsa primer tiroid karsinomları, nazofarengeal angiofibromlar unutulmamalıdır. Çocuklarda daha nadir ve etiyojileri henüz belli olmayan Kikuchi-Fujimoto, Rosai-Dorfman, Castleman hastalığı gibi bazı hastalıklarda da büyük lenfadenopatiler görülebilir. Boyun bölgesinde süpürasyon, apseleşmeyle gelen vakalarda tüberkülozun yanı sıra tularemi unutulmamalıdır (9, 12). Erişkinlerde daha sık görülen, çocuklarda nadir olan toksoplazmozis vakalarında da özellikle servikal bölgede lenfadenopati karakteristiktir.

Lymphadenopathy in childhood

Toksoplazmaya bağlı lenfadenopati lenfomayla karıştırılabilen özelliklere sahiptir. Tüberküloz lenfadenitinde ise lenf bezinin üzerindeki deride gül pembesi renğinde eritem tipiktir. Lenfadenopati bölgesinde ağrı varsa, ateş eşlik ediyorsa çocuğun yaşı da 5 yaş altında ise bu sıklıkla akut lenfadenittir. İltihaplı bölge sıcak ve ağrılıdır. Etkenler sıklıkla gram

pozitif bakterilerdir. *S. aureus*, *S. pyogenes* önde gelen etkenlerdir (11). Anaeroplarda da etken olabilir. Yaşı küçük, ateşi yüksek, bakteriyemi bulguları olan vakalar hastanede yatırılarak izlenmelidir. Tedavide ampisilinsulbaktam, sefuroksim gibi gram pozitif etkenlere ağırlıkla etki eden antibiyotikler tercih edilir.



Şekil 1. Lenfadenopatili çocuğun kanıta dayalı bilgilere göre değerlendirme akışı.

Lenfadenopatide ana yaklaşım nedeni saptamak ve tedaviyi ona göre yapmaktır. Nonspesifik lenfadenopatilerde klinik takip önemlidir. İki haftalık izlemde lenf bezi büyüklüğü değerlendirilir ve 1 ayın sonunda lenf bezinde küçülme olmaması durumunda biyopsi yapılması önerilir.

Tüberküloza bağlı lenfadenopatide 2 ay izoniazid, rifampisin, pirazinamid kullanımı ve sonrasında 4 ay da izoniazid ve rifampisin içeren antitüberküloz ilaç tedavisi verilir. Atipik mikobakterilere bağlı lenfadenopatilerde antitüberküloz ilaç tedavisi gerekmeyp, cerrahi eksizyon önerilir (41).

Tularemide antibiyotik tedavisi olarak beta-laktam antibiyotikler, makrolidler ve sulfonamidler etkilidir. Tedavide ilk tercih edilecek antibiyotikler aminoglikozidler olup alternatif olarak da tetrasiklinler 10 gün süre kullanılabilir (42).

KAYNAKLAR

1. Abdel-Aziz M, El-Hoshy H, Rashed M, Qotb M, Awad S, Naguib N. Epstein-Barr virus infection as a cause of cervical lymphadenopathy in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011;75: 564-7.
2. Ahuja AT, Ying M. Grey scale sonography in assesment of cervical lymphadenopathy: review of sonographic appearances and features that may help a beginner. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000;38: 451-9.
3. Akyüz C. Lenfadenopatili çocuğa yaklaşım. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Sempozyumu 2006; 49: 17-28.
4. Alison MF. Evaluation and management of lymphadenopathy in children. *Pediatr Rev* 2008;29: 53-60.
5. Almasri M, Papa A, Souliou E, Haidopoulou K, Eboriadou M. Respiratory syncytial virus infection in hospitalized children older than 2 years with community-acquired pneumonia. *Hippokratia* 2013;17:146-9.
6. Banks P.M. Technical factors in the preparation and evaluation of lymph node biopsies. In: Daniel M. Knowles (eds). *Neoplastic hematopathology*, Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, USA, second edition. 2001;467-83.
7. Baytan B, Güneş A.M, Günay Ü. Çocukluk Çağında Lenfadenomegaliler. *Güncel Pediatri* 2006; 2: 49-51.
8. Chen J et al. Kinetics of IgG antibody to cytomegalovirus (CMV) after birth and seroprevalence of anti-CMV IgG in Chinese children. *Virol J*, 2012;304:1-7.
9. Çaklı H, Küçük S, Bildirici K, Cingi E, Özüdoğru E. Rosai-Dorfman Hastalığı (Masif Lenfadenopatili Sinüs Histiositozis): Olgu Sunumu. *Türk Arch Otolaryngol* 2003;41:110-5.
10. Devecioğlu Ö, Yalman N, Biner B et al. Reactivation: a severe problem in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Int* 2002;44:1035-55.
11. Gosche JR, Vick L. Acute, subacute, and chronic cervical lymphadenitis in children. *Semin Pediatr Surg* 2006;15:99-106.
12. Gülez ve ark. Kikuchi - Fujimoto hastalığı ile birlikte hemofagositik sendrom. *Türk Arch Ped* 2013;48:71-3.
13. Hatipoğlu E ve ark. Servikal Lenfadenomegalili Olgularda Renkli Doppler Ultrasonografi Bulgularının Değerlendirilmesi ve Histopatolojik Korelasyonu. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2008;4:14-9.
14. Kantar M, Kadioğlu M, Hekimgil M, Soydan S, Aksoylar S, Çetingül N ve ark. Çocuklarda lenfadenopati ayırıcı tanısında seyrek görülen bir durum: Kikuchi - Fujimoto hastalığı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008;51:153-7.
15. Karataş S. Çocukluk Çağında Malignite Kuşku

Periferik Lenfadenopatili Hastalarda Tanı Ve İzlem Sürecinin Değerlendirilmesi. Kocaeli Üniversitesi Uzmanlık Tezi 2009.

16. Keleş ve ark. Periyodik Ateş Sendromları. *J Curr Ped* 2007;57-61.
17. Kumral A. Çocukluk çağı periferik lenfadenopatileri. Dokuz Eylül Üniversitesi, Uzmanlık Tezi, 1999.
18. Lanzkowsky P. Lymphadenopathy and Splenomegaly. In: Philip Lanzkowsky (ed). *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*, Elsevier Academic Press. New York, USA, 5th ed. 2011;463-8.
19. Lavrence MW, Pitts W. The role of fine needle aspiration biopsy in the diagnosis and management of hemotopetic neolasma. In: Daniel M. Knowles (eds). *Neoplastic hematopathology*, Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, USA, second edition. 2001;483-507.
20. Leung AK, Robson WL. Childhood cervical lymphadenopathy. *J Pediatr Health Care* 2004; 18: 3-7.
21. Link MP, Donaldson SS. The Lymphomas and Lymphadenopathy. In: Nathan DA, Oski FA (eds). *Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood*, WB Saunders. Philadelphia, USA, 6 th ed. 2003:1192-6.
22. Newman K, Hayes-Jordan AA. Lymph Node Disorders. In: Grosfeld JL, O'Neil JA, Fonkalsrud EW, Coran AG (eds). *Pediatric Surgery*, Mosby Elsevier, Philadelphia, USA, 6 th ed. 2006: p.844-9.
23. Nield LS, Kamat D. Lymphadenopathy in Children: When and How to Evaluate. *Clin Pediatr* 2004;43: 25-33.
24. Nolder AR. Paediatric cervical lymphadenopathy: When to biopsy. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;21:567-70.
25. Oguz A. Çocukluk çağındaki periferik lenfadenopatiler. *Sürekli Tıp Eğitim Dergisi* 1993;2: 335-9.
26. Oguz A, Karadeniz C, Temel EA, Citak EC, Okur FV. Evaluation of peripheral lymphadenopathy in children. *Pediatr Hematol Oncol*. 2006;23:549-61.
27. Olgun N. Çocukluk Çağı Lenf Bezleri, Lenfadenopatiler ve Yaklaşım. İrken G, Özkan H, Aydın A, (ed). *Pediatri Kliniğe Giriş*, Tıbyan yayıncılık. İzmir. 2001;71-93.
28. Öksüz RYÇ. Çocukluk çağı periferik lenfadenopatili olguların retrospektif değerlendirilmesi. On dokuz Mayıs Üniversitesi, Uzmanlık tezi, 2008.
29. Özyürek AR, Ülger Z, Levent E, Gürses D. Kawasaki hastalığı: 11 vakanın değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004;47:167-71.
30. Rajasekaran K, Krakovitz P. Enlarged Neck Lymph Nodes in Children. *Pediatr Clin North Am* 2013;60: 923-36.
31. Robin G. Kawasaki disease: a review. *J Paediatr Health Care* 2011;25:379-87.
32. Rubaltelli L, Proto E, Salmaso R, Bortoletto P, Candiani F, Cagol P. Sonography of abnormal lymph nodes in vitro: correlation of sonographic and

- histologic findings. AJR Am J Roentgenol 1990;155:1241-4.
33. Steinkamp HJ, Maurer J, Cornehl M, Knobber D, Hettwer H, Felix R. Recurrent cervical lymphadenopathy: differential diagnosis with color-duplex sonography. Eur Arch Otorhinolaryngol 1994;251:404-9.
 34. Steinkamp HJ, Rausch M, Mäurer J, Hosten N, Schedel H, Langer R, et al. Color-coded duplex sonography in the differential diagnosis of cervical lymph node enlargements. Rofo 1994;161:226-32.
 35. Stutchfield C.J, Tyrrell J. Evaluation of lymphadenopathy in children. Paediatrics and Child Health. 2011;22:98-102.
 36. Şen M. Çocukluk çağı lenfadenopatilerinin değerlendirilmesi. Selçuk Üniversitesi, Uzmanlık Tezi, 2009.
 37. Tekgül H. Çocukluk çağı periferik lenfadenopatileri, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, 1993.
 38. Tschammler A, Gunzer U, Reinhart E, et al. The diagnostic assessment of enlarged lymph nodes by qualitative and semiquantitative evaluation of lymph node perfusion with color-coded duplex sonography. Rofo 1991;154:414-8.
 39. Twist CJ, Link MP. Assessment of lymphadenopathy in children. Pediatr Clin North Am 2002;49:1009-25.
 40. Yaris N, Cakir M, Sözen E, Cobanoglu U. Analysis of children with peripheral lymphadenopathy. Clin Pediatr 2006;45:544-9.
 41. Akçakaya N. Akçakaya N. Çocukluk çağı tüberkülozunun tedavisi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Erişkin ve Çocukta Tüberküloz Sempozyumu, 30 Nisan 1999, İstanbul, s. 97-103
 42. Selçuk Kılıç, Murat Yeşilyurt. Tularemi: Güncel Tedavi Seçeneklerine Genel Bir Bakış. Klimik Dergisi 2011;24(1):2-10

İNFLAMATUAR MEME KANSERİ ŞEKLİNDE PREZENTE OLAN MÜSİNÖZ MEME KANSERİ OLGUSU

INFLAMMATUARY BREAST CANCER CASE DUE TO MUCINOUS BREAST CANCER

Şeyma YILDIZ*, Zuhale GUCİN **, Ezgi Başak ERDOĞAN ***, Hüseyin KADIOĞLU****

ÖZET

İnflamatuar meme kanseri (İMK) prognozu kötü olan, nadir görülen bir meme kanseridir. Meme cildi tutulumu ile tanı konulur. İMK genellikle infiltratif duktal karsinom histolojik tipine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu yazıda, literatürde örneğine rastlamadığımız İMK şeklinde prezente olan müsinöz kanser olgusunun radyolojik ve patolojik bulgularını paylaştık.

Anahtar Kelimeler: İnflamatuar meme kanseri; Müsinöz meme kanseri; Mammografi.

ABSTRACT

Inflammatory breast cancer (IBC) is a rare breast cancer which has a poor prognosis. Diagnosis of IBC is done with the infiltration of the skin. IBC is usually histologically infiltrative ductal carcinoma. In this paper, we share the radiologic and pathologic signs of IBC which is a subtype of mucinous cancer.

Key Words: Inflammatory breast cancer; Mucinous breast cancer; Mammography.

GİRİŞ

İnflamatuar meme kanseri (İMK) yaklaşık %1-6 sıklıkta görülen, kötü prognoza sahip nadir bir spesifik meme tümörüdür (1). İlk defa Sir Charles Bell tarafından 1814’ de tanımlanmıştır (2).

İMK’ nin karakteristik klinik bulgusu daha önce sağlıklı olan memede, meme cildinin 1/3 ya da fazlasını ilgilendiren ani başlangıçlı eritem ve ödem (peau d’orange) ve ele gelen kitledir.

Histopatolojik tanı dermal lenfatiklerde tümör embolisinin görülmesidir (3). Histolojik karakteristikleri oldukça çeşitlidir, en sık patolojik tanının infiltratif duktal karsinom, daha sonra infiltratif lobuler karsinom ve kötü diferansiyel infiltratif karsinom olduğu rapor edilmiştir (4,5). Literatürde, İMK şeklinde prezente olan ve nöroendokrin diferansiyasyon gösteren müsinöz

kanser olgusuna rastlamadık. Bu yazıda müsinöz kansere bağlı gelişen İMK olgusunun radyolojik bulguları tartışılmıştır.

OLGU SUNUMU

Anlamli aile öyküsü olmayan 84 yaşında kadın olgu, sağ memede büyüme, ele gelen kitle ve ciltte renk değişikliği şikayeti ile başvurdu.

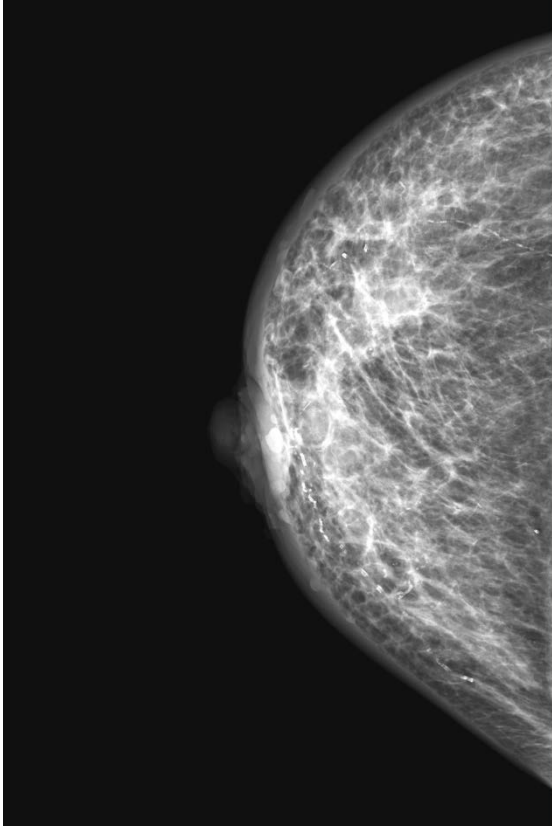
Bilateral standart kraniyokaudal ve mediolateral oblik pozisyonda mammografisi (MMG) yapılan hastanın sağ meme cildinde kalınlaşma ve birkaç adet, en büyüğü 5 mm çapa ulaşan nodularite izlendi. Sağ meme parenkiminde yaygın asimetrik dansite artışı, trabeküler yapılar da kalınlaşma ve kabalaşma mevcuttu (Resim 1).

Date received/Dergiye geldiği tarih: 14.03.2015 – Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 10.07.2015

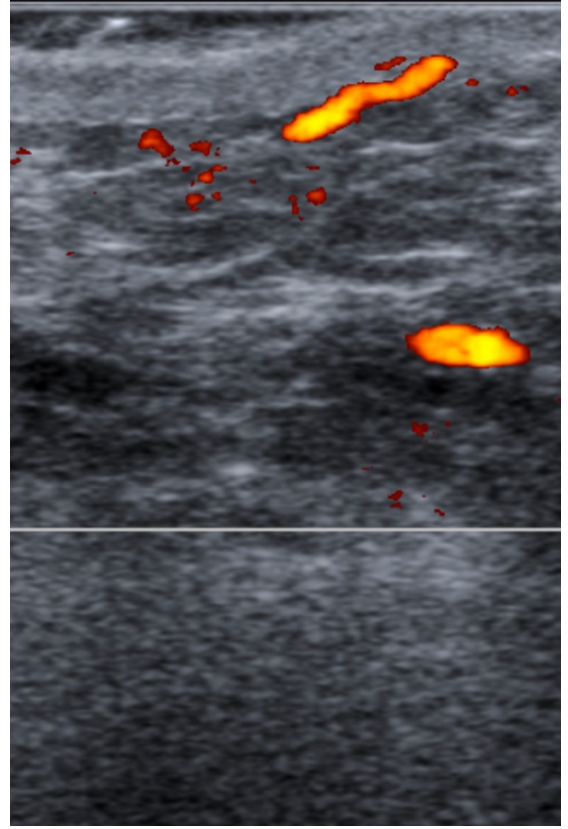
Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı*, Patoloji Anabilim Dalı**, Nükleer Tıp Anabilim Dalı***, Genel Cerrahi Anabilim Dalı****, İstanbul, TÜRKİYE

(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: drseymayildiz@gmail.com)

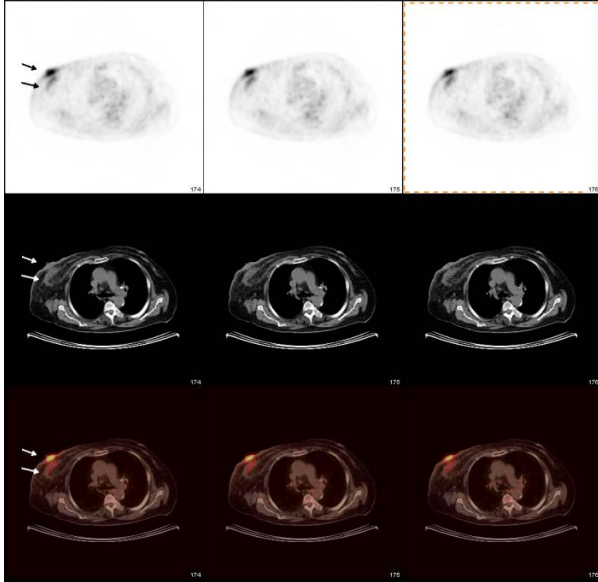
İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 78 • Sayı / Number: 2 • Yıl/Year: 2015



Resim 1: Sağ memenin CC pozisyonundaki mamografisinde, ciltte kalınlaşma ve nodülariteler, meme parenkiminde yaygın asimetrik dansite artışı, trabeküler yapılar da kalınlaşma ve kabalaşma.



Resim 2: Renkli Doppler incelemede, meme parenkiminde, cilt altı yağlı dokuda ve ciltteki noduler kalınlaşma alanlarında vaskülarizasyon artışı.



Resim 3: F-18 Fluorodeoxyglucose PET/CT inceleme yapıldı. Sağ meme cilt ve parenkiminde yoğun FDG tutulumu.

MMG sonrası ultrasonografi (USG) ile bilateral meme ve aksilla dokusu incelendi. USG’de sağ meme cildinde nodülaritenin eşlik ettiği yaygın kalınlık ve ekojenite artışı izlendi. Ciltaltı yağlı dokuda, meme parenkiminde yaygın kalınlık ve ekojenite artışı vardı. Tüm meme parankiminde hipoeoik gölgelenmelerin eşlik ettiği

parenkimal distorsiyon alanı dikkat çekmekte idi. Sağ aksillada yuvarlak şekilli, yaygın kalın ve hipoeoik kortekse sahip, santraldeki ekojenik yağlı hilusun silindiği 3 cm çapa ulaşan metastatik görünümlü lenfadenopati vardı. Renkli Doppler incelemede, meme parenkiminde, cilt altı yağlı dokuda ve ciltteki noduler kalınlaşma alanlarında vaskülarizasyon, sağlıklı memede ya da inflamasyon kliniği olan memede izlenmeyen şekilde belirgin artmıştı (Resim 2). Radyolojik modalitelerde meme parenkimi içerisinde tanımlanabilir kitle saptanmadı.

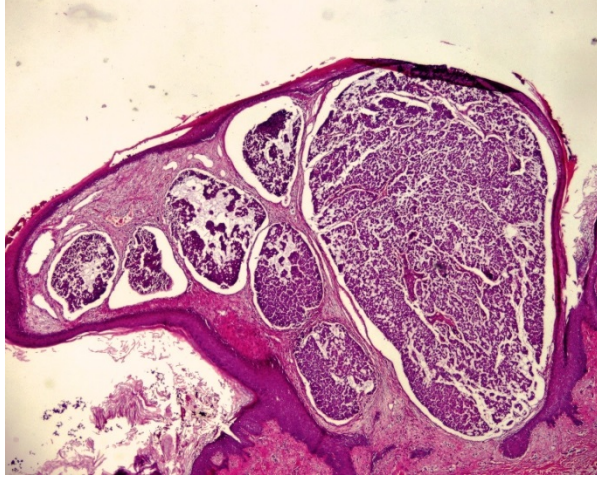
Hastaya evreleme amaçlı F-18 Fluorodeoxyglucose PET/CT inceleme yapıldı. Sağ meme cilt ve parenkiminde yoğun FDG tutulumu (SUVmax=11.4) mevcuttu. Sağ memede hipermetabolik cilt kalınlaşması ile özellikle dış kadranda daha belirgin olmak üzere hipermetabolik yumuşak doku ve lineer dansite artışları mevcuttu. Sağ aksillada multipl hipermetabolik lenf nodları izlendi. Vücutta başka bir alanda patolojik hipermetabolik fokus saptanmadı (Resim 3). Tüm bu görüntüleme modaliteleri birlikte değerlendirildiğinde olgunun sağ aksilla tutulumu olan primer İMK olduğu düşünüldü.

14 gauge iğne ile uygulanan tanısal kor biyopsi işleminde histoloji invaziv duktal karsinoma olarak tanımlandı. Hastaya neoadjuvan hormonoterapi (Anastrozol 1mg/gün) tedavi rejimi sonrasında sağ mastektomi uygulandı. Mastektomi materyalinin patolojik incelemesinde ciltte kalınlaşma ve büyüğü 5

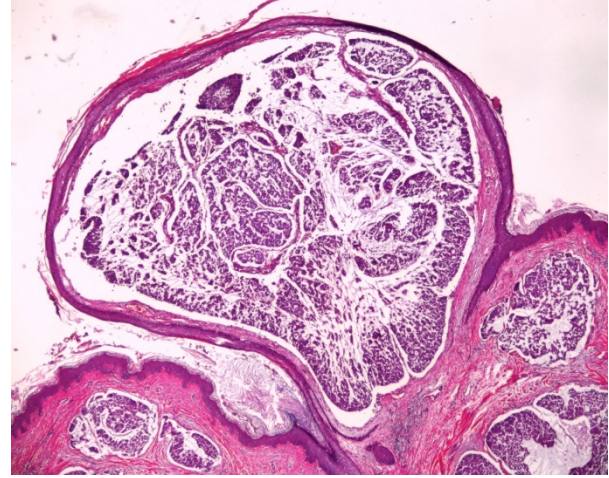
İnflamatuvar meme kanseri

mm boyutlu olan nodüleriteler mevcuttu. Patolojik tanı ise meme tüm kadranlarını dolduran 9,5*7*3 cm boyutunda nöroendokrin diferansiyasyon gösteren müsinöz tümördü. Dermiste genişlemiş lenfatikler

inde yaygın karsinom infiltrasyonu mevcuttu (Resim 4). Tümörün ER değeri %75, PR değeri %5, ve c erb B2 skoru 1 ve Ki-67 skoru %40 idi.



A



B

Resim 4 A,B; (A). Dermal lenfatikleri dilate eden ve dolduran yaygın tümör trombüsleri (H&E x 40), (B). Papiller dermisteki lenfatikleri ileri derecede retansiyona uğratan tümör trombüsleri varlığı (H&Ex40).

TARTIŞMA

İMK meme kanserinin en agresif formu olup bilimsel literatüre ilk olarak 1814 yılında girmiştir (2). 1938 yılında ise primer İMK ya ek olarak noninflamatuvar lokal ileri meme kanserinin ya da meme kanser rekürrensinin sekonder değişiklikleri ile İMK' ya benzer bulgu oluşturan sekonder İMK tanımlaması yapılmıştır. American Joint Committee on Cancer tarafından tanı kriterleri memede yaygın eritem, ödem bulguları kliniği oluşturan, sıklıkla görüntüleme ile altta yatan kitle ya da meme lezyonu saptanamadığı, biyopside invaziv karsinom tanısı alınan lezyon olarak belirlenmiştir (3). En sık histopatolojik bulgu ise cilt biyopsisinde dermal lenfatiklerde tümör embolisinin görülmesidir (4). Histopatolojik olarak bu bulguya ulaşmak tüm İMK olgularının hepsinde mümkün olmamaktadır. İMK oluşturan tümörün histolojik karakteristikleri çeşitlidir, Huang T. Le-Petross ve ark. (4) İMK serisinde, en sık patolojik tanının infiltratif duktal karsinom (%84), daha sonra infiltratif lobuler karsinom (%6) ve kötü diferansiye infiltratif karsinom (%8) olduğunu rapor etmişlerdir. Bilgen ve ark. (5) ise en sık patolojik tanının duktal karsinom (%85) olduğunu tesbit etmiştir. Her iki seride, müsinöz kanser olgusu bulunmamaktadır. Memenin müsinöz kanseri memenin iyi prognoza sahip iyi tanımlanan spesifik bir alt tipidir. Yaşlıda görülme eğiliminde olan, düşük-orta grade sahip müsin üreten tümördür. Olgumuzdaki nöroendokrin diferansiyasyon gösteren müsinöz tümör ise daha yaşlı grupta ortaya çıkan, daha iyi histolojik ve immunohistokimyasal parametrelere sahip, aksiller lenf nodu tutulum sıklığının az olduğu bir müsinöz tümör alt grubudur (6). İMK'nın radyolojik bulguları nonspesiftir. MMG incelemede meme cildinde kalınlaşma, asimetrik dansite artışı, trabeküler yapılar da kabalaşma ve aksillada patolojik lenf nodu izlenebilir. Nadiren kitle ya da

mikrokalsifikasyon saptanır. Memede ödem ve kısmen yetersiz kompresyonunda etkisi ile kitle yaygın asimetrik opasite altında maskelenebilir. USG incelemede cilt ve parankimde yaygın meme ödemi yansıtan eko ve kalınlık artışı, parankimal distorsiyon alanı görülebilir. USG inceleme meme parankiminde eşlik eden kitlesel lezyonun saptanmasını mümkün kılabilir. Dinamik meme MR incelemede ise meme cildinde kalınlaşma, T2 yağ baskılı seride cilt ve parankimde ödem, sekonder intensite artışı mevcuttur. Eğer primer meme lezyonu varsa multifokal oluşu, morfolojik, dinamik özellikleri ile değerlendirilmelidir. Meme MR incelemede meme cildinde lokalize kontrast tutan kitle veya multipl küçük boyutlu konfluen kontrast tutan odaklar görülmesi İMK tanısını destekleyicidir. Sonuç olarak, İMK'nın nadiren de olsa müsinöz kansere bağlı oluşabileceğini akılda tutmak gerekir.

KAYNAKLAR

1. Yeh ED, Jacene HA, Bellon JR, Nakhli F, Birdwell RL, Georgian-Smith D et al. What radiologists need to know about diagnosis and treatment of inflammatory breast cancer: A multidisciplinary approach, RadioGraphics 2013;33:2003-17.
2. Taylor G, Meltzer A. Inflammatory carcinoma of the breast. Am J Cancer 1938;33:33-49.
3. Bonnier P, Charpin C, Lejeune C, Romain S, Tubiana N, Beedassy B, et al. Inflammatory carcinomas of the breast: a clinical, pathological, or a clinical and pathological definition? Int J Cancer 1995;62:382-405.
4. Le-Petross HT, Cristofanilli M, Carkaci S, Krishnamurthy S, Jackson EF, Harrell RK, et al. MRI features of inflammatory breast cancer, AJR 2011;197:769-76.

Inflammatory breast cancer

5. Günhan-Bilgen I, Üstün EE, Memiş A. Inflammatory breast carcinoma: Mammographic, ultrasonographic, clinical and pathologic findings in 142 Cases. *Radiology*. 2002 Jun;223(3):829-38.
6. Tse GM, Ma TK, Chu WC, Lam WW, Poon CS, Chan WC. Neuroendocrine differentiation in pure type mammary mucinous carcinoma is associated with favorable histologic and immunohistochemical parameters. *Modern Pathology* 2004;17:568-72.