

EGE TIP DERGİSİ

Ege Journal of Medicine

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Resmi Yayın Organıdır.
Official Publication of Ege University Faculty of Medicine.

Cilt / Volume: 53

Sayı / Issue: 4

Aralık / December 2014

Sayfa / Pages: 179-241

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Alt Kurulu ***Editorial Board***

Başkan / Editor – in – Chief

Ufuk ÇAĞIRICI

Editör Yardımcısı / Editorial Assistant

Okan BİLGE

Yayın Kurulu / Advisory Board

Ayşegül AKGÜN
Ali BAŞÇI
Alpaslan ÇAKAN
Cahide SOYDAŞ ÇINAR
Candan ÇİÇEK
Elvan ERHAN
Semra KARAMAN
Mehtap KÖKSAL
Ayşenur OKTAY
Hasan TEKGÜL
Altuğ YAVAŞOĞLU

Biyoistatistik Uzmanları / Biostatisticians

Timur KÖSE
Mehmet N. ORMAN

Dil Editörü / Language Editor

Jennifer JOHNSON ÖNAY

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Yayın Alt Kurulu
Yayın Bürosu
Bornova 35100 – İZMİR

Tel : (0 232) 390 31 03

Tel : (0 232) 390 31 86

Fax : (0 232) 342 21 42

e-posta: editor@egetipdergisi.com.tr

web adresi: <http://www.egetipdergisi.com.tr>

Ege Tıp Dergisi, yılda 4 sayı olarak yayımlanır.
Ege Journal of Medicine is published 4 times per year.

T.C. Kültür ve Turizm Bakanlığı Sertifika No: 18679

Baskı

Ege Üniversitesi Basımevi
Bornova - İZMİR

Baskı Tarihi

Aralık 2014

Ege Tıp Dergisi yıllık abone creti 28 TL, tek sayı bedeli 7 TL'dir. Abone ve tek sayı istekleri için editor@egetipdergisi.com.tr adresine mesaj gönderilmesi veya 0 232 390 3103 - 0 232 390 3186 no.lu telefona bildirilmesi gerekmektedir.

İÇİNDEKİLER (CONTENTS)

ARAŞTIRMALAR

RESEARCH PAPERS

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran gebelerde rubella ve sitomegalovirüs seroprevalansı

Rubella and cytomegalovirus seroprevalance among pregnant women admitted to Ege University Hospital

Varıcı Balcı F K Arslan A Sertöz R Altuğlu İ 179

AML hastalarında t(15;17) PML-RAR translokasyonunun real time RT-PCR ile 5 yıllık sonuçlarının değerlendirilmesi

Identification of t(15;17) PML-RARA translocation in acute promyelocytic leukemia prediagnosed children and adult cases by real time qRT-PCR with 5 year follow up results

Tezcanlı Kaymaz B	Bozok Çetintaş V	Tetik Vardarlı A	Yılmaz Süslüer S	Aygüneş D
Dalmızrak A	Aktan Ç	Küçükcaslan A Ş	Balcı T	Kayabaşı Ç
Özmen Yelken B	Selvi Günel N	Biray Avcı Ç	Kosova B	Eroğlu Z
Aksoylar S	Çetingül N	Balkan C	Yılmaz D	Aydınok Y
Kavaklı K	Töbü M	Tombuloğlu M	Şahin F	Büyükkeçeci F
Saydam G	Gündüz C			

184

Aksaray il merkezinde kuaför çalışanlarının hepatit konusundaki bilgi düzeyi ve davranışları

Knowledge and behavior of coiffeur employees about hepatitis in Aksaray city center

Togan T Tosun S Turan H Arslan H 189

Midazolam postoperatif bulantı ve kusmayı etkiler mi?

Does midazolam affect postoperative nausea and vomiting?

Öztaş A Erkiş E Gümüş T Kanbak O 195

Romatoid elin duyuşal değerlendirmesi ve manyetik rezonans görüntüleme bulguları ile ilişkiş

Sensory examination of rheumatoid hand and the relationship with magnetic resonance imaging findings

Erol A M Ceceli E Uysal Ramadan S Borman P 200

Üriner sistem taşı olan hastalarda tam idrar analizi idrar kültürü ile uyumlu mu?

Is there a correlation between urine culture and urine analysis for patients with urinary stones?

Türk H İşoğlu C S Yoldaş M Karabiçak M Ekin R G Zorlu F 207

OLGU SUNUMLARI
CASE REPORTS

An experience of successful triple valve surgery in mirror image dextrocardia with situs inversus totalis

Situs inversuslu ayna hayali dekstrocardi olgusunda başarılı üç kapak cerrahisi deneyimi

Akyuz M Isik O Ayik M F Atay Y

212

İzotretinoin kullanımına bağlı gelişen sekonder intrakraniyal hipertansiyon olgusu

A case of secondary intracranial hypertension resulted from isotretinoin use

Apaydın Doğan E Erucar E Genç E Demir O

215

Mitotik aktif sellüler fibrom

Mitotically active cellular fibroma

Kaygusuz E I Çetiner H Yorgancı C Yavuz H Cesur S Koç N

218

Successful treatment of chronic disseminated candidiasis in acute myeloid leukemia patient

Akut myeloid lösemi hastasında kronik dissemine kandidiyazisin başarılı tedavisi

Ozturk E K Soyer N Bayraktaroglu S Hekimgil M Tobu M

222

Bir çocukta tip 1 kompleks bölgesel ağrı sendromu

Complex regional pain syndrome type 1 in a child

Yılmaz K Dursun İ Özgöçmen S Yel S Düşünsel R Gündüz Z

225

Renal hücreli karsinom tanılı bir olguda tekrarlayan hiperkalemi atakları

Recurrent episodes of hyperkalemia in a case with renal cell carcinoma

Alp A Akdam H Ünsal A Uyanık Ö Ayhan M Çulhacı N Akar H Yeniçerioğlu Y

228

DERLEME
COMPILATION

Gen tedavisinin temel ilkeleri ve son gelişmeler

The principles of gene therapy and recent advances

Rashnonejad A Durmaz B Özkınay F

231

EDİTÖRE MEKTUP
LETTER TO THE EDITOR

Yeni kök hücreler

New stem cells

Sevimli M Sevimli T

241

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran gebelerde rubella ve sitomegalovirüs seroprevalansı

Rubella and cytomegalovirus seroprevalance among pregnant women admitted to Ege University Hospital

Varıcı Balcı F K Arslan A Sertöz R Altuğlu İ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Amaç: Gebelerde, rubella ve sitomegalovirüsün (CMV) yapmış olduğu primer infeksiyon fetusta ciddi sorunlara yol açar. Çalışmamızda, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Seroloji Laboratuvarı'na Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğinden gönderilen gebelerde rubella ve CMV seropozitifliğinin geriye dönük araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2011 ve Aralık 2011 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Seroloji Laboratuvarına gönderilen yaşları 14-57 arasında (ortalama 29.5) 1875 gebenin serum örneklerinde rubella IgG ve IgM antikoları ve yine aynı tarihlerde gelen, yaşları 17-45 arasında (ortalama 29) olan 1847 gebenin CMV IgG ve IgM antikoları araştırıldı. Serum örnekleri ticari otomatize sistem ile test edildi.

Bulgular: 1875 gebenin 1744'ünde (%93,2) rubella IgG pozitifliği, 3'ünde (%0,2) rubella IgM pozitifliği saptandı. 1847 gebenin 1339'ünde (%99) CMV IgG pozitifliği, 25'inde (%1,4) CMV IgM pozitifliği saptandı. Rubella açısından bakıldığında yaş arttıkça serum IgG düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu görüldü ($p=0.006$).

Sonuç: Gebelikte primer infeksiyon geçirilmesi ile ortaya çıkabilecek sorunlar düşünüldüğünde rubella infeksiyonu açısından aşılamanın ve CMV açısından gebelik öncesi immünite durumunun belirlenmesi ve gebelik döneminde CMV bulaşının önlenmesi konusunda gebenin bilgilendirilmesinin önemi ortaya çıkmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Sitomegalovirüs, gebe, rubella.

Summary

Aim: Primary infections caused by rubella and cytomegalovirus (CMV) can lead to serious complications in pregnancy. The purpose of this study was to determine seroprevalences of the rubella virus and CMV retrospectively, from samples from pregnant women which were sent to the Ege University Hospital Medical Microbiology Laboratory.

Materials and Methods: Between January 2011 and December 2011, 1875 pregnant women (age range 14-57, mean 29.5 years) were screened for rubella antibodies and 1847 pregnant women (age range 17-45, mean 29 years) were screened for CMV antibodies. Serum samples were tested by the automated commercial ELISA system.

Results: Rubella IgG seropositivity was detected in 1744 (93.2%) and rubella IgM was detected in 3 (0.2%) of the 1875 pregnant women. For CMV, IgG seropositivity was found in 1339 (99%) and CMV IgM in 25 (1.4%) of the 1847 pregnant women. A statistically significant reduction in rubella IgG levels with an increase in age was recorded ($p=0.006$).

Conclusion: The problems that can be caused by primary CMV and rubella infections during pregnancy are serious. For prevention of rubella infections, vaccination programs should be carried out carefully. For CMV infection prevention in pregnancy, determination of the status of CMV immunity before pregnancy and informing pregnant women about preventive measures for transmission of CMV are extremely important.

Key Words: Cytomegalovirus, pregnant, rubella.

Yazışma Adresi: Fatma Kamer VARICI BALCI

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 26.10.2013 Kabul Tarihi: 14.01.2014

Giriş

Rubella ve Sitomegalovirüsün (CMV) primer infeksiyonları fetusta ciddi sorunlara yol açabilen viral etkenlerdir. Rubellanın prenatal infeksiyonlar sonucunda oluşan konjenital anomalilerin yaklaşık %2-3'ünden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Rubella infeksiyonu çocukluk çağıında genellikle döküntülerle giden, çok yüksek ateşin eşlik etmediği ve semptomların iki ya da üç gün sürdüğü hafif bir hastalık tablosu oluşturmakla beraber, konjenital rubella sendromuna yol açabilmesi nedeniyle gebelerde çok önemlidir. Kalp ve diğer kan damarları defektleri, göz lezyonları, santral sinir sistemi (SSS) defektleri, sağırılık gibi konjenital anomaliler bu sendromun bulguları arasında sayılabilir. İleri derecede prematürelilik, belirgin kardiyak lezyonlar ve erken dönemde gözlenen kalp yetmezlikli miyokardit, hızla ilerleyen hepatit, yaygın meningoensefalit, fulminan seyirli interstisyel pnömoni ve yaşamı tehdit eden diğer belirgin anatomik defektlerin bulunduğu bebeklerde mortalite hızı yaklaşık %35'tir (1). Türkiye'de Sağlık Bakanlığının uyguladığı ücretsiz rutin aşılama programı içine 2006 yılından itibaren kızamıkçık aşısı da alınmıştır (2).

Gebelikte geçirilen primer CMV infeksiyonu, yenidoğanlarda %30-%40 konjenital infeksiyona neden olmaktadır. Rekürren CMV infeksiyonu da %1'den daha az perinatal infeksiyon nedenidir ve rekürren enfeksiyonda ciddi tablolar nadiren görülür. CMV geçişi açısından en riskli dönem gebeliğin üçüncü trimesteri olmakla beraber ağır sekeller en sık birinci trimesterde görülür. Enfekte yenidoğanların büyük çoğunluğu %85-%90 klinik olarak asemptomatiktir ve daha sonrasında bunların 5-%10'unda gelişimsel bozukluklar özellikle de duyma kaybı meydana gelmektedir. Doğumla beraber semptomatik olan yenidoğanlarda sarılık, peteşi, trombositopeni, hepatosplenomegali, hepatit, büyüme geriliği, korioretinit, sağırılık, mikrosefali, serebral kalsifikasyon, mental retardasyon, nonimmün hidrops ve/veya erken ölüm görülebilir (3).

Rubella ve CMV açısından seroprevalans çalışmaları, ülkelerde bu infeksiyonların yaygınlığının belirlenmesi, özellikle risk altındaki grupların belirlenmesi ve koruyucu önlemlerin planlanması açısından önemlidir.

Çalışmamızda Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Seroloji Laboratuvarı'na Kadın Doğum polikliniğinden gönderilen gebelerde rubella ve CMV seropozitifliğinin geriye dönük araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada Ocak 2011 ve Aralık 2011 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Seroloji Laboratuvarına Kadın Doğum polikliniğinden gönderilen yaşları 14-57 arasında (yaş ortalaması 29.5) 1875 gebenin serum örneklerinden rubella IgG ve rubella IgM araştırıldı. Yine aynı tarihlerde gelen yaşları 17- 45 arasında (yaş ortalaması 29) olan 1847 gebenin CMV IgG ve IgM antikorları araştırıldı. Periferik kan örneklerinden elde edilen serumlar Architect i2000SR (Abbott, ABD) sistemi enzim immünassay test kiti ile çalışıldı. Rubella IgG için 5 IU/mL altı değerler negatif, 5-10 IU/mL arası sınır değer ve 10 IU/mL üzeri değerler pozitif olarak kabul edildi. Yine aynı sistemde CMV IgG antikorları için 6 AU/mL altındaki değerler negatif, 6 AU/mL ve üstündeki değerler pozitif kabul edildi.

CMV IgG Avidite, Architect İ2000SR (Abbott, ABD) cihazıyla enzim immünassay test kitiyle çalışıldı. CMV IgG Avidite indeksi ≥ 60 yüksek avidite kabul edildi. Rubella IgG Avidite, Chorus Rubella IgG Avidite kitiyle Chorus Trio (BMD, Belçika-Hollanda) cihazında çalışıldı. Rubella IgG Avidite indeksi ≥ 40 yüksek avidite olarak değerlendirildi.

Veri analizinde 20.0 IBM SPSS versiyonu kullanıldı. İstatistik önemlilik eşik düzeyi olarak $p < 0.05$ alındı. Çapraz tablolar oluşturularak ki kare analizi yapıldı.

Bulgular

Rubella açısından taranan 1875 gebenin 1744'ü (%93.2) IgG pozitif, 3'ü (%0.2) IgM pozitif bulundu (Tablo-1).

Tablo-1. Rubella IgG, IgM ve CMV IgG, IgM Oranlarının Sayı ve Yüzdeleri.

	RUBELLA		CMV	
	IgG (%)	IgM (%)	IgG (%)	IgM (%)
Pozitif	1744 (%93.2)	3 (%0.2)	1339 (%99)	25 (%1.4)
Negatif	79 (%4.2)	1777 (%99.6)	13 (%1)	1700 (%97.8)
Sınır Değer	48 (%2.6)	4 (%0.2)	0 (%0.0)	14 (%0.8)
Toplam	1871 (%100)	1784 (%100)	1352 (%100)	1739 (%100)
Çalışılmamış Gebeler	4	91	495	108

Tablo-2. Rubella IgG Düzeylerinin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı.

Yaş Grupları	IgG Düzeyi				Total
	10-30	31-50	51-100	101 ≤	
≤ 20	12 (%15.0)	15 (%18.8)	25 (%31.2)	28(%35.0)	80(%100)
21-25	56 (%16.0)	69 (%19.7)	120 (%34.2)	106 (%30.2)	351 (%100)
26-30	126 (%20.7)	112 (%18.4)	225 (%36.9)	147 (%24.1)	610 (%100)
31-35	95 (%21.3)	97 (%21.7)	143 (%32.0)	112 (%25.1)	447 (%100)
36 ≤	70 (%27.3)	59 (%23.0)	63 (%24.6)	64 (%25.0)	256 (%100)
Total	359 (%20.6)	352 (%20.2)	576 (%33.0)	457 (%26.2)	1744 (%100)

Çalışmaya alınan gebelerin 4'ünden rubella IgG, 91'inden de rubella IgM bakılmadı. Çalışmadaki gebelerin median yaşı 29, ortalaması 29.45 olup, yaş gruplarına göre beşe ayrıldı (≤20, 21-25, 26-30, 31-35, 36≤).

Rubella IgG ve sitomegalovirüs IgG seropozitiflik oranının yaşlara göre dağılımı Grafik-1'de verildi. Seropozitiflik oranları tüm yaş gruplarında yüksek değerlere sahipti. En yüksek rubella IgG seropozitifliği 21-25 yaş arasındaki grupta saptandı (%95.6) ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.

Rubella serum IgG düzeylerinin yaş gruplarına göre dağılımı Tablo-2'de verildi. Yaş arttıkça rubella IgG düzeyinde azalma olduğu saptandı. Yaşa göre olan bu değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve negatif bir korelasyon gösterdiği saptandı (p=0.006). Rubella IgG düzeyleri ≤ 20 yaş grubunda en fazla 101 IU/mL ≤ iken (%35), 21-25 yaş grubunda en fazla 51-100 IU/mL (%34.2), 26-30 yaş grubunda en fazla 51-100 IU/mL (%36.9), 31-35 yaş grubunda en fazla 51-100 IU/mL (%32.0), 36≤ yaş grubunda en fazla 10-30 IU/mL (%27.3) olarak belirlendi.

Tablo-3. Yaş Gruplarının Rubella IgG Median Değerleri ile Karşılaştırılması.

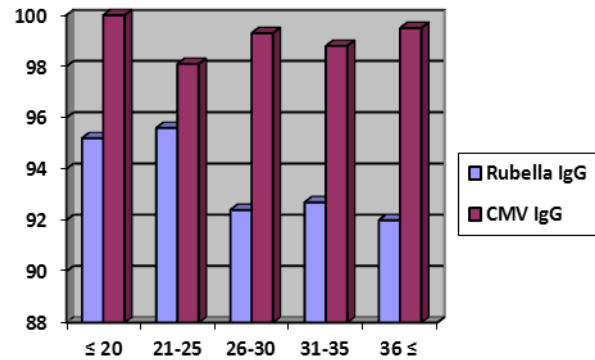
Yaş Grupları	Sayı	Rubella IgG Median (IU/mL)
≤ 20	84	73.30
21-25	369	62.25
26-30	658	58.0
31-35	483	53.3
36 ≤	281	43.70

Tablo-3'te yaş gruplarına göre median rubella IgG düzeyleri (IU/mL) görülmektedir. Rubella IgG median düzeyleri incelendiğinde yaş arttıkça median IU/mL azaldığı gözlemlendi (Tablo-3). ≤20 yaş grubunda ortalama IgG düzeyi 73.3 IU /mL, 21-25 yaş grubunda 62.2 IU/mL, 26-30 yaş grubunda 58.0 IU /mL, 31-35 yaş grubunda 53.3 IU/mL, 36≤ yaş grubunda 43.70 IU/mL olarak saptandı.

Rubella IgM 3 olguda (%0.2) pozitif, 4 olguda (%0.2) sınır değer olarak belirlendi. Rubella IgM pozitif olarak bulunan tüm olgularda avidite testi uygulandı. Avidite değeri (%80, %88, %100) yüksek olarak bulundu.

Gebelerde CMV olumluluğu açısından veriler incelendiğinde 1847 gebenin 1339'unda (%99) IgG pozitif, 25'inde (%1.4) IgM pozitif olarak saptandı (Tablo-1). CMV IgG seropozitiflik ≤20 oranının yaşlara göre dağılımı incelendiğinde en yüksek CMV IgG seropozitiflik oranının yaşları arasında olduğu (%100) ancak bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (Şekil-1).

CMV IgM pozitifliği saptanan 21 gebede CMV IgG Avidite testi yapıldı. Avidite değerleri (%76-%98) yüksek olarak belirlendi. 4 gebede avidite testi uygulanmadı.



Şekil-1. Rubella ve sitomegalovirüs IgG pozitifliklerinin yaş gruplarına göre dağılımı.

Tartışma

CMV ve rubella virüs, prenatal infeksiyonların önemli bir nedenidir. Bu infeksiyonlar önemli maternal ve fetal komplikasyon nedenidir. Rubella infeksiyonu genelde çocuklukta yaygın görülmesine rağmen, herhangi bir yaşta da görülebilir. Anti-rubella IgG seropozitifliği farklı ülkelerde yüksek oranlara sahiptir (5).

Türkiye'de farklı bölgelerde yapılan çalışmalarda gebelerde rubella seropozitifliği %94.3-97.8-95.1-%93.5-

%95.1-%94.5 olarak saptanmıştır (4-6-10-12-13-15). Yine merkezimizde 2004 yılında yapılan başka bir çalışmada rubella seropozitifliği %95.9 olarak bulunmuştur (14). Çalışmamızda rubella seropozitiflik oranı %93.2 olarak saptanmış ve diğer çalışmalarla benzer olduğu görülmüştür.

On IU/mL altındaki IgG değerlerinin koruyucu olup olmadığı bilinmediğinden Dünya Sağlık Örgütü rubella IgG EIA testleri için eşik değerini ticari kitlerde 10 IU/mL'nin altında olmaması gerektiğini vurgulamaktadır (7). Antenatal rubella taraması yapan tanı laboratuvarlarında yöntemin seçimi ve koruyucu antikor düzeyinin eşik değerinin belirlenmesi zordur. Aynı ticari kitlerin kullanıldığı farklı laboratuvarlarda farklı eşik değerleri kabul edilebilmektedir. Sunulan çalışmada eşik değer 10 IU/mL, 5.5-10 IU/mL arası değerler de sınır değer olarak alınmıştır.

Akşit ve ark. (8) çalışmasında seropozitiflik oranında yaşa göre hafif bir artış olduğu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Çalışmamızda da yaşa göre seropozitiflik oranında anlamlı bir artış ya da azalış olmazken yaş arttıkça serum IgG IU/mL düzeylerinde bir azalma saptanmıştır. Bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda %4.2 (sınır değerler de dahil edilince %6.7) gebelerde rubellaya karşı koruyucu antikor olmadığı görülmüştür. Sağlık Bakanlığı aşılamaya şemasında kızamık, kızamıkçık, kabakulak olarak üçlü aşı şeklinde 12. ayda tek doz ve ilköğretim birinci sınıfta olmak üzere toplam iki doz uygulanmaktadır. Ayrıca Temmuz-Eylül 2009'de 33 ilde 18-35 yaş kadınlara kızamıkçık aşılamaya çalışmaları yapılmıştır, ancak kampanyanın yansımaları hakkında elimizde yeterli bilgi bulunmamaktadır. Çünkü çalışmamız kısıtlı bir popülasyonu içermektedir ve hastalar geriye dönük tarandığı için aşılamaya öyküleri sorgulanamamıştır.

Çocukluk çağında hafif seyirli infeksiyon olan rubella, gebelikte geçirildiğinde fetal hasar oluşturabilmesi nedeniyle önemlidir. Rubella açısından bazı ülkelerde gebe kadınların immünite durumu rutin rubella IgG taraması ile belirlenmekte ve duyarlı kadınların gebelik sonrasında aşılaması sağlanmaktadır (9).

Kaynaklar

1. Kliegman RM, Stanton BF, Geme J, Schor N, Behrman RE. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011:1075-8.
2. Robertson SE, Featherstone DA, Gacic-Dobo M. Rubella and congenital rubella syndrome: Global update. Rev Panam Salud Publica 2003;14(5):306-15.
3. Fowler KB, Stagno S, Pass RF, Britt WJ, Alford CA. The outcome of congenital CMV infection in relation to maternal antibody status. N Engl J Med 1992;326(10):663-7.
4. Uyar Y, Balci A, Akcali A, Cabar C. Prevalence of rubella and cytomegalovirus antibodies among pregnant women in northern Turkey. New Microbiol 2008;31(4):451-5.
5. Best JM, Banatvala JE. Principles and Practice of Clinical Virology. 5th ed. West Sussex: John Wiley and Sons Ltd; 2004: 427-57.

CMV, annede çoğu zaman ılımlı veya asemptomatik infeksiyon yaparken fetüste ciddi konjenital anomaliler oluşturabilir (10,11). Türkiye'de farklı bölgelerde yapılan çalışmalarda gebelerde CMV seropozitifliği %84.3-%97.3 olarak bildirilmiştir (4, 10, 12, 13).

Bu çalışmada seropozitiflik oranı %99 olarak Türkiye'de yapılmış diğer çalışmalara benzer olarak yüksek oranda saptanmıştır. CMV IgM olumluluğu 25 gebelerde (%1.4) saptanmış, 21 gebelerde CMV IgG avidite testi uygulanmış ve avidite indeksinin %76-%98 arasında saptandığı görülmüştür; elde edilen yüksek avidite oranları eski infeksiyon olarak değerlendirilmiş ve elde edilen IgM olumluluğunun yalancı pozitiflik veya reaktivasyona bağlı bir olumluluk olabileceği düşünülmüştür.

Pek çok ülkede gebelerde, CMV açısından rutin tarama önerilmemektedir. Bunun nedeni CMV IgG oranının çok yüksek olması, ticari IgM testlerinde yalancı pozitifliğin yüksek olması ve seropozitif bir gebelerde reaktivasyon olasılığı olarak sayılabilir.

CMV bulaşının önlenmesi için gebe ve gebe kalmayı planlayan kadınların belli kurallara uyması önerilmektedir. Gebe ve gebelik düşünen kadınlarda CMV'yi önleme stratejileri olarak şunlar sayılabilir; küçük çocukları olan veya küçük çocuklarla çalışan kadınların CMV infeksiyonu açısından riskli olduğunun ve hijyen kurallarına uymanın CMV infeksiyonu riskini azaltacağına öğretilmesi, potansiyel enfekte olabilecek atıkların (bebek bezi gibi) temasta dikkatli olunması, etrafında küçük çocuk ve immün sistemi baskılı bireyler varsa el yıkamayı alışkanlık haline getirmesi, eşyalarını paylaşmaktan kaçınması, özellikle 6 yaş altı çocukları öpmekten kaçınmasıdır. Gebelik öncesi CMV immünite durumunun belirlenmesi ve seronegatif olanların bu kurallara uyması da koruyucu önlem olabilir.

Sonuç

Gebelikte primer infeksiyon geçirilmesi ile ortaya çıkabilecek sorunlar düşünüldüğünde rubella infeksiyonu açısından etkin aşılamaya programlarının yürütülmesi ve CMV açısından gebelik öncesi infeksiyon durumunun belirlenmesi ve/veya CMV bulaşından korunma stratejilerinin gebeye açıklanmasının önemi ortaya çıkmaktadır.

6. Uysal A, Taner CE, Cüce M. Cytomegalovirus and rubella seroprevalence in pregnant women in Izmir/Turkey: Follow-up and results of pregnancy outcome. *Arch of Gynecol and Obstet* 2012;286(3):605-8.
7. Cutts F, Best J, Siquera MM, Engstrom K, Robertson S. Guidelines for surveillance of congenital rubella syndrome and rubella, field test version. Geneva; WHO:1999.
8. Aksit S, Timocin A, Torpculu A. Rubella immunity in pregnant Turkish women. *Int J Gynaecol Obstet* 1999;66(1):33-4.
9. Mehta Nm, Thomas RM. Antenatal screening for rubella-infection or immunity? *BMJ* 2002;325(7355):90-1.
10. Karabulut A, Polat Y, Türk M, Işık Balcı Y. Evaluation of rubella, toxoplasma gondii and cytomegalovirus seroprevalences among pregnant women in Denizli province. *Turk J Med Sci* 2011;41(1):159-64.
11. Hagay ZJ, Biran G, Ornoy A, Reece EA. Congenital cytomegalovirus infection: A long-standing problem still seeking a solution. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174(Pt 1):241-5.
12. Yılmaz M, Altındis M, Cevrioglu S, Fenkci V, Aktepe O, Sırthan E. Toxoplasma, cytomegalovirus, rubella, hepatitis B and hepatitis C seropositivity rates in pregnant women who live in Afyon region. *Medical J Kocatepe* 2004;5(1):49-53.
13. Kaleli B, Kaleli I, Aktan E, Yurdakul B, Aksit F. Gebelerde rubella ve sitomegalovirüs enfeksiyonu. *Infek Derg* 1997;11(4):325-7.
14. Akıncı P, Altuğlu İ, Sertöz R, Zeytinoğlu A. İzmir'deki gebelerde rubella ve sitomegalovirüs enfeksiyonu seroprevalansı. *Infek Derg* 2007;21(4):183-6.
15. Aksakal FN, Maral I, Cirak MY, Aygun R. Rubella seroprevalence among women of childbearing age residing in a rural region: Is there need for rubella vaccination in Turkey? *Jpn J Infect Dis* 2007;60(4):157-60.

AML hastalarında t(15;17) PML-RARA translokasyonunun real time RT-PCR ile 5 yıllık sonuçlarının değerlendirilmesi

Identification of t(15;17) PML-RARA translocation in acute promyelocytic leukemia prediagnosed children and adult cases by real time qRT-PCR with 5 year follow up results

Tezcanlı Kaymaz B ¹	Bozok Çetintaş V ¹	Tetik Vardarlı A ¹	Yılmaz Süslüer S ¹	Aygüneş D ¹
Dalmızrak A ¹	Aktan Ç ¹	Küçükaşlan A Ş ¹	Balcı T ¹	Kayabaşı Ç ¹
Özmen Yelken B ¹	Selvi Günel N ¹	Biray Avcı Ç ¹	Kosova B ¹	Eroğlu Z ¹
Aksoylar S ²	Çetingül N ²	Balkan C ³	Yılmaz D ³	Aydınok Y ³
Kavaklı K ³	Töbü M ⁴	Tombuloğlu M ⁴	Şahin F ⁴	Büyükkeçeci F ⁴
Saydam G ⁴	Gündüz C ¹			

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

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

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

⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Amaç: Akut promyelositik lösemi (APL), akut myeloid lösemisinin (AML) iyi tanımlanmış alt tipidir ve spesifik olarak t(15;17)(q22;q12) translokasyonu ile karakterizedir. t(15;17), 15. kromozom üzerinde bulunan promyelositik lösemi (PML) ve 17. kromozomda lokalize retinoik asit reseptör alfa (RARA) genlerinin füzyonu sonucu oluşur. Translokasyon varlığı, konvensiyonel sitogenetik, floresan in situ hibridizasyon analizi (FISH) ve sıklıkla gerçek zamanlı kantitatif revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (qRT-PCR) yöntemiyle saptanır. Bu çalışmada, anabilim dalımıza başvuran APL ön tanılı olgulara ait kan ya da kemik iliği materyallerinden t(15;17) translokasyonunun gerçek zamanlı qRT-PCR ile kantitasyonu amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 2009-2013 yılları arasında başvuran 79 çocuk (7.28±5.20 yaş; 45 E, 34 K) ve 359 yetişkin (47.71±15.57 yaş; 193 E, 166 K) olgu dahil edilmiştir. Olguların kan ya da kemik iliği materyallerinden total RNA izolasyonunu takiben cDNA sentezi gerçekleştirilmiştir. Sonrasında, qRT-PCR ile t(15;17) translokasyonu çalışılıp, kantite edilmiştir.

Bulgular: Çocuk olgulardan 2'si (%3), toplamda 6 test (%5) t(15;17) için pozitif olarak belirlenmiştir. Bu olgulara ait t(15;17) kantitasyon değeri ortalaması, 0.0002±0.0003'tür. Yetişkin olguların 26'sı (%7), toplamda 30 test (%8) t(15;17) için pozitif olarak belirlenmiştir. Bu olgulara ait t(15;17) kantitasyon değeri ortalaması, 0.067±0,144'tür.

Sonuç: qRT-PCR'in konvensiyonel sitogenetik çalışmalara göre üstünlüğü, tüm çalışma basamaklarının test esnasında eş zamanlı olarak izlenebilmesi ve oluşan ampliconların kantitasyonunun yapılabilmesidir. t(15;17) kalitatif tayininin klinikteki önemi, tanının kesinleştirilmesinde, tüm trans-retinoik asit ve trioksid arsenik tedavisine yanıtın öngörülmesi ve tedavinin yararlılığının bilinmesinde, minimal rezidüel hastalığın (MRH) takibi ve relapsın erken evrede belirlenebilmesidir.

Anahtar Sözcükler: Akut promyelositik lösemi, minimal rezidüel hastalık, PML/RARA, qRT-PCR, t(15;17).

Yazışma Adresi: Burçin TEZCANLI KAYMAZ

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

Makalenin Geliş Tarihi: 06.03.2014 Kabul Tarihi: 19.03.2014

Summary

Aim: Acute promyelocytic leukemia (APL) is a well-defined subtype of acute myeloid leukemia (AML) specifically characterized by the t(15;17)(q22;q12) translocation. t(15;17) results in the fusion of the genes, promyelocytic leukemia (PML) on chromosome 15 and retinoic acid receptor alpha (RARA) located on 17th chromosome. Translocation is detected by conventional cytogenetic, fluorescence in situ hybridization analyses (FISH) and often a real time quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction (qRT-PCR) method. In this study, quantification of t(15; 17) translocation via real time qRT-PCR was aimed in blood or bone marrow materials belonging to APL pre-diagnosed cases that appealed our department.

Materials and Methods: Seventy nine children (7.28 ± 5.20 years; 45 M, 34 F) and 359 adults (47.71 ± 15.57 years; 193 M, 166 F) were included in the study between the years 2009-2013. Following total RNA isolation from blood or bone marrow materials of the cases, cDNA synthesis was carried out. Then, t(15; 17) translocation was studied by qRT-PCR and quantitated.

Results: Two cases from children (3%), and in total 6 tests (5%) were detected positive for t(15;17). The average t(15;17) quantification value was 0.0002 ± 0.0003. Twenty six cases of the adults (7%), in total 30 tests (8%) were determined as t(15;17) positive. Average t(15;17) quantification value of these cases was 0.067 ± 0.144.

Conclusion: The superiority of qRT-PCR compared to conventional cytogenetic studies can be found in the fact that all working steps can be monitored simultaneously during the test and the resulting amplicons can be quantitated. The clinical significance of t(15;17) qualitative determination is, confirmation of the diagnosis, all trans-retinoic acid and trioxide arsenic treatment response prediction and treatment efficacy knowledge in addition to minimal residual disease (MRD) monitoring and ability to identify relapse at early ages.

Key Words: Acute promyelocytic leukemia, minimal residual disease, PML/RARA, qRT-PCR, t(15;17).

Giriş

Lösemi, kan ya da kemik iliği orjinli, lökositlerin aşırı proliferasyonu ile karakterizedir. Lösemi hücrelerindeki anomali, farklılaşmanın engellenmesi ve proliferasyonu hızındaki artıştan kaynaklanır. Lösemi öncelikle akut ve kronik olarak; sonrasında lenfositik ve myeloid olarak alt gruplara ayrılır (1). Bu gruplar içerisinde de genellikle ileri sınıflandırmalar gerekmele birlikte; içlerinde en heterojen grup, akut myeloid lösemilerdir (AML) (2).

AML, kemik iliğinde bulunan myeloid progenitör hücrelerin kontrolsüz çoğalmasıyla oluşur ve lösemilerin %15-25'ini oluşturur. Akut promyelositik lösemi (APL), AML'nin bir alt grubu olmakla birlikte; kemik iliğinde hematopoezin promyelositik safhasında durması ve lösemik blast hücrelerinin kontrolsüz çoğalması ile karakterizedir (3). Morfolojik olarak AML'nin M3 alt tipi olarak sınıflandırılır (4). Sitogenetik olarak, tüm APL olgularının yaklaşık %90-95'inde 15. ve 17. kromozomlar arasında t(15;17) resiprokal translokasyonu gözlenir (5). t(15;17) sonucunda, promyelositik lösemi (PML) ve retinoik asit reseptör alfa (RARA) genlerinin füzyonuyla birlikte; PML-RARA şimerik onkoproteini oluşur (6, 7). Böylece t(15;17), düzgün ilerleyen promyelositik farklılaşmayı bozan majör bir etmen olmakla birlikte; APL hastalığı için moleküler bir marker olarak öne çıkar (8). Geriye kalan hastaların küçük bir grubunda, alternatif RARA füzyonları meydana gelebilir (9-11). APL tedavisinde farklılaşmayı ve PML-RARA degradasyonunu tetikleyici ajan olarak, all-trans-retinoik asit (ATRA) temel tedavi olarak kullanılmaktadır (12). PML-RARA translokasyonu karyotip analizi, floresan in situ

hibridizasyon ve sıklıkla gerçek zamanlı kantitatif revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (qRT-PCR) yöntemiyle saptanır. qRT-PCR, 10⁵-10⁶ hücre arasından 1 lösemik hücreyi saptayabilme hassasiyetindedir. Böylece hastalar minimal rezidüel hastalık açısından takibe alınıp, izlenebilir. t(15;17)'nin kantitatif olarak saptanmasının klinik yansıması, remisyondaki ve yüksek relaps risk grubunda olan olguların erken evrede belirlenebilmesidir. Ayrıca, tüm trans-retinoik asit ve triksid arsenik tedavisine yanıtın öngörülmesi ve tedavinin yararlılığının bilinmesi, MRH takibi ile mümkün olmaktadır.

Bu çalışmada, 2009-2013 yılları arasında, anabilim dalımıza başvuran APL ön tanılı olgulara ait kan ya da kemik iliği materyallerinden t(15;17) translokasyonunun gerçek zamanlı qRT-PCR ile kantite edilip değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

2009-2013 yılları arasında olguların kan ya da kemik iliği materyallerinden sırasıyla 2 ml ve 1 ml alınıp, "red blood cell lysis buffer" (Roche, Mannheim, Germany) ile lökositler çöktürülmüş ve "Magpure compact RNA Isolation kit" (Roche, Mannheim, Germany) ile MagnaPure cihazında (Roche Applied Science, Germany) total RNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir. RNA'ların miktarları ve saflıkları Nanodrop cihazında ölçülmüştür. İzole edilen RNA'lardan 1 µg alınıp ve "High Fidelity First Strand cDNA Synthesis kit" (Roche, Mannheim, Germany) ile konvansiyonel PCR cihazında (Techne) komplementer DNA'ya (cDNA) çevrilmiştir. Sonrasında, t(15;17) PML-RAR deteksiyon kiti

(Way2Gene), referans gen olarak "G6PGH House Keeping Gene Set" (Way2Gene) kiti ve "Fast Start DNA Master Hybridisation Probes" (Roche, Mannheim, Germany) kullanılarak gerçek zamanlı qRT-PCR cihazı olan LightCycler ver. 2.0'da (Roche Applied Science, Germany) manuelle verilen termal profil doğrultusunda t(15;17) translokasyonu çalışılmıştır.

Kantitasyon değerinin saptanması için, PML-RARA füzyon genine ait mRNA kopya sayısı bilinen standartlar (5×10^2 - 5×10^6 kopya sayısı aralığında toplam 5 standart) ve G6PDH referans genine ait mRNA kopya sayısı bilinen standartlar ile (5×10^2 - 5×10^6 kopya sayısı aralığında toplam 5 standart) ayrı ayrı standart eğriler çizdirilmiştir. Böylelikle, bu eğrilere göre mRNA kopya sayılarını bilmediğimiz örneklerin hedef gen konsantrasyonları belirlenebilir. Bir pozitif olgu için t(15;17) için absolut kantitasyon değeri, "hedef gen" kopya sayısının "referans gen" kopya sayısına oranlanmasıyla elde edilmiştir. Çalışmamızın qRT-PCR basamağı ve kantitasyon hesaplamaları literatür bilgisine uygun şekilde gerçekleştirilmiştir (13).

Bulgular

t(15;17) çalışılması istemiyle anabilim dalımıza, 79 çocuk ((7,28±5,20 yaş), (45 E, 34 K)) ve 359 yetişkin ((47,71±15,57 yaş), (193 E, 166 K)) toplam 438 olgu başvurmuştur. Toplam olgu sayımızın %18.04'ünü çocuk grubu, %81.96'sını yetişkin grubu oluşturmaktaydı.

Çalışmaya dahil olan çocuk olgulardan 9 adet (%7) kan, 115 adet (%93) kemik iliği olmak üzere toplam 124 adet materyal alınmıştır. Yetişkin olgulardan ise 243 adet

(%45) kan, 284 adet (%55) kemik iliği olmak üzere toplamda 527 materyal gelmiştir. Çocuk ve yetişkin olgulara ait toplam kan ve kemik iliği örnek sayısı ise, 642'dir.

Çalışmada yer alan 79 çocuk olgunun 24'ü (%28.24), 359 yetişkin olgunun ise 61'i (%17.76) olmak üzere toplam 85 kişi takip hastasıdır. Takip hastası çocuk olgulardan 124 adet (%19.31) t(15;17) testi çalışılmıştır. Bunların içerisinde 69 test (%23.88), 2-5 kez arasında tekrar edilmiştir. Takip hastası yetişkin olgulardan ise 518 adet (%80.69) t(15;17) testi çalışılmış; bunlardan 220 tanesi (%76.12) 2-14 kez arasında tekrar edilmiştir. Çocuk ve yetişkin grupları birlikte değerlendirildiğinde, toplam 642 adet çalışılan t(15;17) testinin 289'u 2 ile 14 kez arasında değişen sayıda tekrar edilmiştir.

Çalışmanın sonucunda çocuk olgulardan 2'si (%3) t(15;17) için pozitif olarak saptanırken, toplamda 6 test (%5) pozitif olarak belirlenmiştir. Bu olgulara ait t(15;17) kantitasyon değeri ortalaması, 0.0002 ± 0.0003 olarak belirlenmiştir. Yetişkin olguların ise 26'sı (%7), t(15;17) için pozitif olarak saptanırken, toplamda 30 test (%8) pozitif olarak belirlenmiştir. Bu olgulara ait t(15;17) kantitasyon değeri ortalaması, 0.067 ± 0.144 olarak belirlenmiştir. Çocuk ve yetişkin grupları birlikte değerlendirildiğinde toplam 28 olgu (15;17) için pozitif olarak belirlenmiş iken, toplam pozitif test sayısı 36'dır. Tüm olguların t(15;17) için ortalama kantitasyon değeri ise 0.065 ± 0.141 olarak hesaplanmıştır. Olgulara ait tüm veriler, Tablo-1'de özetlenmiştir.

Tablo-1. Çocuk ve Yetişkin Olgulara Ait t(15;17) Testi Çalışma Özeti.

	Çocuk		Dahiliye		Toplam
	n	%	n	%	
Test Sayısı	124	19.31	518	80.69	642
Hasta Sayısı	79	18.04	359	81.96	438
Takip Hasta Sayısı	24	28.24	61	71.76	85
Test Tekrar Sayısı	69 (2-5)	23.88	220 (2-14)	76.12	289 (2-14)
Kadın	34 (%43)	17.00	166 (%46)	83.00	200
Erkek	45 (%57)	18.91	193 (%54)	81.09	238
Yaş Ortalaması	7.28±5.20		47.71±15.57		38.13±22.13
Pozitif Hasta	2 (%3)	7.14	26 (%7)	92.86	28
Pozitif Test	6 (%5)	16.67	30 (%8)	83.33	36
CN Ortalaması	0.0002 ± 0.0003		0.067 ± 0.144		0.065 ± 0.141
Kan	9 (%7)	3.70	243 (%45)	96.30	243
Kemik İliği	115 (%93)	28.82	284 (%55)	71.18	399

Tartışma

Moleküler genetik alanındaki gelişmelere paralel olarak, çocukluk ve yetişkin çağı APL etiolojisinde genetik anomalilerin önemli rol oynadığı bilinmektedir. Lösemide gözlenen bu genetik defektler, kanserli hücrenin biyolojisini; bu nedenle de hastalığı klinik seyrini ve prognozunu etkilemektedir. APL patogenezindeki en yaygın genetik anomali, PML-RARA şimerik füzyon geninin oluşumuyla sonuçlanan t(15;17)'dir. t(15;17)

kromozomal yeniden düzenlenmesinin sonucu oluşan PML-RARA füzyon proteini, transkripsiyonel faktör olarak lökomogenezde etkilidir (3, 14). Bu nedenle, oluşan şimerik onkoproteininin aktif transkript seviyesinin belirlenmesi, hastalığın seyrinin izlenmesi açısından oldukça önemlidir.

Bu çalışmanın amacı, 2009-2013 yılları arasında anabilim dalımıza APL ön tanısıyla başvuran toplam 438 adet çocuk ve yetişkin olguda, t(15;17) analizinin gerçek

zamanlı qRT-PCR metodu ile saptanmasıydı. Çalışmanın sonucunda pediatrik olgulardan 2'si (%3) t(15;17) için pozitif olarak saptanırken, toplamda 6 test (%5) pozitif olarak belirlenmiştir. Yetişkin olguların ise 26'sında (%7), t(15;17) pozitif olarak saptanmış, toplamda 30 test (%8) pozitif olarak belirlenmiştir. Böylelikle çalışılan toplam 642 test arasında, 36 testte (%5.6) PML-RARA pozitifliği saptanmıştır. Bu pozitiflik oranı, önceki rapor edilen çalışmalarla da uyumludur. Betancourt ve ark. ile Sazawal ve ark.'nın 2009 yılında yayınladıkları iki ayrı çalışmada da, tüm AML hastaları içinde PML-RARA pozitiflik oranının %6-9 arasında olduğu rapor edilmiştir (15,16). İtalya'da 2005 yılında yapılan başka bir retrospektif çalışmada ise, 983 olgudan 91'inde (%9) PML-RARA pozitif saptanmıştır (17). Türkiye'de ise, Çukurova Üniversitesi'nden 2010 yılında Kömür M. ve ark.'nın rapor ettiği çalışmada, 34 pediatrik AML ön tanılı olgudan 3'ünde, %8.8 oranında t(15;17) pozitifliği saptanmıştır (18). Sonuç olarak, önceki çalışmalara ait pozitiflik oranları ile kendi merkezimizde elde ettiğimiz oranlar benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda t(15;17) kantitatif tayini için gerçek zamanlı qRT-PCR kullanmamızın önemli bir nedeni, hastaları minimal rezidüel hastalık takibinde incelemektir. Translokasyonlar genellikle FISH, konvansiyonel sitogenetik, multipleks PCR gibi metotlarla ile uzun bir süreçte belirlenebilmektedir (19). Ancak yüksek spesifite, sensitivite ve kısa sürede tanı koyabilme imkanı sağlayan gerçek zamanlı qRT-PCR metodu aynı zamanda, t(15;17) için pozitif olguların kantitasyon değerinin hesaplanmasına, blastik hücrelerin saptandığı siklusun belirlenmesine olanak verdiğinden, çalışmalara özgüllük katmaktadır. Ayrıca, sitogenetik yöntemler MRH takibi açısından yeterli olmamaktadır. Aktif transkripsiyon düzeyini belirlemede kullanılan qRT-PCR yönteminin sitogenetik metoda göre üstünlüğü, daha hızlı ve duyarlı

olmasının yanı sıra; sayısal bir değer olarak elde edilen sonuçların olguların tedaviye verdikleri yanıtın takibinde kolaylık sağlamasıdır (20). Çalışmamızda MRH takibinde olan pediatrik olgulardan ve ilk kez Mart 2011'de gelen erkek olgudan (A.E.), toplam 4 kez t(15;17) testi çalışılmış, hepsi de negatif sonuç vermiştir ve olgunun remisyon hali devam etmektedir. Yetişkinler grubundan ilk kez Haziran 2011'de gelen kadın olguda (Ş.A.) PML-RARA negatif olarak saptanmış ve sonraki 6 aylık süreçte 6 kez daha t(15;17) testi negatif olarak saptanmıştır. MRH bağlamında takip edilen olguda Nisan 2012'de nüks gerçekleşmiş ve t(15;17) absolut kantitasyon değeri 0.0000017 olarak belirlenmiştir. Bir ay sonra test tekrarı istenen olgu, tekrar remisyon sergileyip PML-RARA negatif olarak değerlendirilmiştir. Günümüze kadar olan süreçte 6 kez daha t(15;17) çalışılan olgunun remisyon hali devam etmektedir. Bu nedenle translokasyon çalışmalarında kısa sürede kantitatif sonuç verilebilmesi klinisyenler için yol gösterici olmakta, tedavinin takibini kolaylaştırmakta ve çok düşük düzeydeki ekspresyonların bile belirlenebilmesi hastalığın prognozu için erken ipuçları verebilmektedir.

Sonuç

Çocukluk ve yetişkin çağında gözlenen kromozomal yeniden düzenlenmelerin erken evrede saptanabilmesi hem klinisyen hem de hasta için kritik öneme sahiptir. Anabilim dalımızda t(15;17) kantitasyonu için kullandığımız qRT-PCR yöntemi, hızlı ve güvenilir sonuçlar vermektedir. Elde ettiğimiz sonuçlar, APL hastalarında yeni tanı döneminde ve tedavi sürecinde t(15;17) PML-RARA translokasyonunun kantitatif tayininin; tanının kesinleştirilmesinde, moleküler remisyon sağlanmasına yönelik tedaviyi yönlendirmesinde ve MRH takibi açısından değerli bir yöntem olduğunu desteklemektedir.

Referanslar

1. Hoffbrand A, Moss P, Pettit J. Essential Haematology. 5th ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2006.
2. Lowenberg B. Acute myeloid leukemia: The challenge of capturing disease variety. Hematology 2008;8(1):1-11.
3. Hillestad L. Acute promyelocytic leukemia. Acta Med Scand 1957;159(3):189-94.
4. Bennett J, Catovsky D, Daniel M, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. Br J Haematol 1976;33(4):451-8.
5. Choughule A, Polampalli S, Amre P, et al. Identification of PML/RARA fusion gene transcripts that showed no t(15;17) with conventional karyotyping and fluorescent in situ hybridization. Genet Mol Res 2009;8(1):1-7.
6. Arber D, Vardiman J. Acute promyelocytic leukemia with t(15;17)(q22;q12) PML-RARA. 4th ed. Geneva: World Health Organization Publications; 2008;112-4.
7. Dong S, Geng J, Tong J, et al. Breakpoint clusters of the PML gene in acute promyelocytic leukemia: Primary structure of the reciprocal products of the PML-RARA gene in a patient with t(15;17). Gene Chromosomes Cancer 1993;6(3):133-9.
8. Akagi T, Shih L, Kato M, et al. Hidden abnormalities and novel classification of t(15;17) acute promyelocytic leukemia (APL) based on genomic alterations. Blood 2009;113(8):1741-8.
9. McConnell M, Licht J. The PLZF gene of t(11;17)-associated APL. Curr Top Microbiol Immunol 2007;313(1):31-48.
10. Falini B, Nicoletti I, Bolli, N, et al. Translocations and mutations involving the nucleophosmin (NPM1) gene in lymphomas and leukemias. Haematologica 2007;92(4):519-32.

11. Redner R. Variations on a theme: The alternate translocations in APL. *Leukemia* 2002;16(10):1927-32.
12. Collins S. Retinoic acid receptors, hematopoiesis and leukemogenesis. *Curr Opin Hematol* 2008;15(4):346-51.
13. Gabert J, Beillard E, Velden VH, et al. Standardization and quality control studies of 'real-time' quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia - a Europe Against Cancer program. *Leukemia* 2003;17(12):2318-57.
14. Martínez Climent JA. Molecular cytogenetics of childhood hematological malignancies. *Leukemia* 1997;11(12):1999-2021.
15. Betancourt-García RD, Castro J, Fernández AC, et al. Acquired acute myelogenous leukemia after therapy for acute promyelocytic leukemia with t(15;17): A case report and review of the literature. *P R Hlth Sci J* 2009;28(2):146-50.
16. Sazawal S, Kumar B, Hasan SK, et al. Haematological & molecular profile of acute myelogenous leukaemia in India. *Indian J Med Res* 2009;129(3):256-61.
17. Testi AM, Biondi A, Lo Coco F, et al. GIMEMA-AIEOPAIDA protocol for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL) in children. *Blood* 2005;106(2):447-53.
18. Kömür M, Erbey F, Bayram I, Tanyeli A. Incidence and prognostic importance of molecular genetic defects in children with acute myeloblastic leukemia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010;11(5):1393-5.
19. Gabert J, Beillard E, van der Velden HJ, et al. Standardization and quality control studies of 'real-time' quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia – A Europe Against Cancer Program *Leukemia* 2003;17(12):2318-57.
20. Koshy J, Qian YW, Bhagwath G, Willis M, Kelley TW, Papenhausen P. Microarray, gene sequencing, and reverse ranscriptase-polymerase chain reaction analyses of a cryptic PML-RARA translocation. *Cancer Genet* 2012;205(10):537-40

Aksaray il merkezinde kuaför çalışanlarının hepatit konusundaki bilgi düzeyi ve davranışları

Knowledge and behavior of coiffeur employees about hepatitis in Aksaray city center

Togan T¹ Tosun S² Turan H¹ Arslan H¹

¹Başkent Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

²Manisa Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Manisa, Türkiye

Özet

Amaç: Ülkemizdeki hepatit B ve hepatit C prevalansı göz önüne alındığında kuaförlerin hepatit bulaşındaki rollerinin önemli olabileceği düşünülmüş ve çalışmamızda, Aksaray ilindeki kuaför, berber ve güzellik salonlarında çalışanların hepatit konusundaki bilgileri ve davranış özelliklerini belirlemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Toplam 59 kişiye 2010 yılında yüz yüze anket uygulanmıştır. Ankette sosyo-demografik özellikler, mesleki deneyim, çalışma koşulları, enfeksiyonu önleme konularındaki bilgi ve uygulamalar konusunda toplam 46 soru yer almaktadır.

Bulgular: Ankete katılanların yaş ortalaması 25 olup, tamamı kadındı. Katılımcıların hepatit B ve hepatit C'nin bulaşı konusunda yeterince fikri olmadığı ve %62'sinin ise hepatit B'den korunmak için tetkik ve aşı yaptırmadığı saptandı. Çalışmamızda ankete katılan çalışanların özbakım ve malzeme temizliği konusunda da büyük çoğunluğunun yeteri kadar bilgi sahibi olmadıkları ve yanlış davranışlar sergiledikleri tespit edildi.

Sonuç: Kuaför salonu çalışanlarının hepatit B ve hepatit C bulaşının engellenmesi amacıyla eğitimlerine ağırlık verilmesi ve özellikle kişisel koruma önlemlerinin uygulanması için daha çok çaba harcanmasının gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Kuaför, hepatit, hijyen, sterilizasyon.

Summary

Aim: Taking the hepatitis B and hepatitis C prevalence in Turkey into account, the coiffeur employees may play a role in the spread of these diseases and our study aimed to determine the knowledge level and practices of employees in the coiffeur industry in Aksaray with regard to Hepatitis.

Materials and Methods: In the year 2010, a total of 59 people were administered face to face surveys. The questionnaire contained 46 questions about sociodemographic characteristics, professional experience, working conditions, and the level of knowledge as well as the measures taken to prevent infection.

Results: The average age of respondents was 25 years and all of the participants were women. It was found that the participants had no idea about the contagion of hepatitis B and hepatitis C, while 62% had not been checked for and vaccinated against Hepatitis B.

Conclusion: It was suggested that the employees in the coiffeur industry should continue to receive training to prevent contagion of hepatitis B and hepatitis C, and also further efforts should be made to ensure them to use personal protective measures.

Key Words: Hairdressing, hepatitis, hygiene, sterilization.

Yazışma Adresi: Turhan TOGAN

Başkent Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 12.03.2014 Kabul Tarihi: 28.04.2014

Giriş

Ülkemizde ve dünyada hepatit B virüs (HBV) ve hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonları önemli sağlık sorunları arasındadır (1). HBV'nin temel bulaş yolu parenteral olmakla birlikte perkütan yol veya enfeksiyöz kan ve vücut sıvılarının mukozalara doğrudan teması neticesinde de bulaşabilmektedir. Şüpheli cinsel ilişki, kesici delici aletlerin (enjektör, vb.) ortak paylaşıldığı parenteral ilaç kullanımı, enfekte anneden bebeğe, hastalıklı kişinin kanı ve açık yarası ile temas, jilet, ustura, tırnak makası, diş fırçası gibi malzemelerin ortak kullanımı ile bulaş söz konusudur. Ülkemizde yaklaşık üç milyon, dünyada ise 450 milyon HBV taşıyıcısının olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizde HBV seroprevalansı %2-7 arasındadır. HCV'de parenteral yolla bulaşın olması ve ciddi kronik karaciğer hastalıklarına sebep olması nedeniyle önem arz etmektedir. Dünya'da HCV'nin seroprevalansı yaklaşık %3'tür ve 210 milyon insanın enfekte olduğu düşünülmektedir. Ülkemizde ise HCV seroprevalansı %0.3-1.7 arasındadır (2-4).

Sağlık çalışanları dışında bu hastalıklara yakalanma riski yüksek olan meslek gruplarından biri de müşterileri için uygun bir bulaş yolu ortamı oluşturabilecek olan manikür ve pedikür hizmeti veren kuaförler ve berberlerdir (5). Kan bulaşmış manikür pedikür aletlerinin sterilize edilmeden kişiden kişiye kullanılması hepatit enfeksiyonunun bulaşmasına neden olmaktadır (6). Hepatit A enfeksiyonu geçiren kişilerle, hepatit B enfeksiyonu geçirenlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, hepatit B geçirenlerin daha fazla manikür ve pedikür yaptırdığı rapor edilmiştir. Çalışmalarda kuaför çalışanlarının eldiven giymedikleri, uygun dekontaminasyon, sterilizasyon yöntemlerini kullanmadıkları, kendilerini ve müşterilerini koruyucu prosedürleri bilmedikleri, HIV/AIDS'in bulaşma yolları ve korunmaya ilişkin bilgilerinin istenen düzeyde olmadığı ve eğitim almak istedikleri belirtilmektedir (7,8).

Ülkemizde de manikür pedikür çalışanlarının kullandıkları aletlerle yaralanma oranının %60 civarında olduğu ve %30'unun son bir ayda yaralandığı belirlenmiştir (7-9). Brezilya'da manikür pedikür çalışanlarının %10'unda hepatit B veya C serolojisinin pozitif olduğu belirlenmiştir (%8 hepatit B ve %2 hepatit C) (10). Kuaför, berber ve güzellik salonlarında çalışanlar kişisel hijyenlerine, çalışma aletlerinin temizlenmesi, dekontaminasyonu, dezenfeksiyonu ve sterilizasyonuna, enfekte atıkların doğru şekilde uzaklaştırılıp çalışma ortamının uygun temizliğine gereken önemi vermedikleri takdirde hem kendilerine hem de müşterilerine hastalık bulaştırmaları engellenemez bir durumdur (11). Hepatit B aşısı 1998 yılında Genişletilmiş Bağışıklama Programı kapsamına alınıp uygulanmaya başlamıştır (12). Dolayısıyla toplumumuzda 16 yaş ve üzeri nüfus hepatit B'ye karşı bağışık değildir ve bu yaş grubu kuaför, berber ve güzellik salonlarının potansiyel müşteri kitlesini oluşturmaktadır. Bu nedenle hastalıktan korunmada

bulaş yollarının engellenmesi erişkinler için önemli bir unsurdur (13).

Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızda, Aksaray il merkezinde bayan kuaför çalışanlarının hepatit konusundaki bilgi düzeyini, tutum ve davranışlarını belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Hepatit ile karşılaşma olasılığı yüksek olan kuaförlerin hepatit hastalığı konusundaki bilgi düzeylerini, tutumlarını ve mesleğe ilişkin davranışlarını saptamak ve değerlendirmek amacıyla yapılmış kesitsel, tanımlayıcı bir araştırma olan bu çalışma, Aksaray il merkezinde bulunan bayan kuaförler ile yapılmıştır. Örneklem seçimine gidilmemiştir. Çalışmanın verileri 2010 yılında Aksaray ili Berber ve Kuaförler Odası'na kayıtlı kuaför çalışanı 59 kişiyle yüz yüze anket tekniği uygulanarak viral hepatitlerle ilgili anket düzenlenmiştir.

Anket formu dört bölüm ve 33 sorudan oluşmaktadır. Birinci bölüm, bayan kuaförlerin tanımlayıcı özelliklerini, ikinci bölüm, özbakım uygulamalarını, üçüncü bölüm hepatit ile ilgili bilgi, beceri ve tutumlarını, dördüncü bölüm ise malzemelerin temizlenme durumunu sorgulamaktadır. Bilgi eksikliği olan kişilere anket uygulandıktan sonra bu konuda eğitim verilmiştir.

Anket formundan elde edilen veriler SPSS 15.0 istatistik programına aktarılmış, elde edilen veriler yüzdelik hesaplama yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular

Anket değerlendirildiğinde "dikkat edilmezse hepatit etkenlerinin bulaşabileceği" sorusu %64.4 oranında cevaplanmış olup, genel olarak çalışma ortamında alınması gereken tedbirlerin yeterli olmadığı izlenmiştir.

Ankete katılanların yaş ortalaması 25 olup katılımcıların tamamı kadındı. %13.6'sının ilkökul mezunu olduğu ve %20.3'ünün çıraklık eğitimi aldığı öğrenildi. Katılımcıların %35.6'sının usta olduğu saptandı. Sosyo-demografik özellikler Tablo-1'de özetlenmiştir.

Katılımcıların öz bakım durumları değerlendirildiğinde "kullandığı aletleri her müşteriden sonra temizleyenlerin" oranı %76.3, "her müşteriye ayrı havlu kullananların" oranı %47.5 bulundu. "Tek kullanımlık havlu kullananların" oranı %38.9 olup, %59.3'ünün havluları evine götürüp yıkadığı tespit edildi. Çalışırken sürekli önlük giyenlerin oranı %49.2 iken her müşteriden sonra elini yıkayanların oranı %76.3 bulundu. "Çalışırken eldiven giymenin kendisini engellediğini düşündüğü için giymeyenler" %30.5 oranında tespit edildi (Tablo-2). Hepatit B için tetkik yaptırıp aşı olanların oranı %28.8 iken, katılımcıların %20.3'ünün hepatit B ve %37.3'ünün ise hepatit C enfeksiyonlarının bulaş konusunda bilgisi olmadığı belirlendi. "Dikkat edilmediği takdirde müşterisinden kendisine hepatit B bulaşabileceğini düşünenlerin" oranı %64.4 olup bu oran ve hepatit C için %42.4 olarak bulundu (Tablo-3).

Tablo-1. Sosyo-demografik Özellikler.

Yaş dağılımı	n	%
16-23	25	42.4
24-33	21	35.6
34-45	13	22
Eğitim Durumu		
İlkokul	8	13.6
Ortaokul	23	39
Lise	14	23.7
Çıraklık Eğitim	12	20.3
Üniversite	1	1.7
Ustadan öğrendim	1	1.7
Mesleki Yılı		
0-1	3	5.1
1-7	28	47.5
8-14	19	32.2
15-25	8	13.6
25 ve üstü	1	1.7
İşyerindeki Görevi		
Usta	21	35.6
Kalfa	17	28.8
Çıрак	21	35.6

Tablo-2. Özbakım Uygulamaları.

Gün içinde el yıkama oranı	n	%
Her müşteriden sonra	45	76.3
Her müşteriden önce	10	16.9
Günde dört-beş kez	2	3.4
Belli olmuyor	2	3.4
Kullanılan aletlerin temizlenme oranı		
Her müşteriden sonra	39	66.1
Gün sonunda	7	11.9
İki-üç müşteri sonrası	4	6.7
Haftada bir toplu temizlik	3	5.1
Günde birkaç kez	3	5.1
Belli olmuyor	3	5.1
Havluların değiştirilme oranı		
Ayrı havlu kullanımı	28	47.5
Tek kullanımlık havlu	23	38.9
İki müşteride bir	5	8.5
Gün boyu aynı havlu	2	3.4
Dört müşteride bir	1	1.7
Havluların yıkanma oranı		
Tek kullanımlık	33	55.9
Her müşteriden sonra	14	23.7
İki müşteriden sonra	6	10.2
Beş-altı kez ıslandıktan sonra	4	6.8
Gün sonu	2	3.4
Havluların temizliği		
Eve götürüp yıkama	35	59.3
Tek kullanımlık	23	39
Elde yıkama	1	1.7
Çalışırken eldiven kullanım oranı		
Kullanmayan	31	30.5
Şeffaf eldiven	10	16.9
Ameliyat eldiveni	8	13.6
Açık yara varsa	5	8.5
Cinsel bölgeye ağda	5	8.5
Çalışırken önlük kullanım oranı		
Sürekli	29	49.2
Bazen	13	22
Belli olmuyor	9	15.3
Müşteriye göre	8	11.9
El yıkama durumu		
Her müşteriden sonra	46	77.9
Her müşteriden önce	9	15.3
Günde dört-beş kez	2	3.4
Kirlendikçe	2	3.4

Hepatit B için tetkik yaptırıp aşı olanların oranı %28.8 iken, katılımcıların %20.3'ünün hepatit B ve % 37.3'ünün ise hepatit C enfeksiyonlarının bulaşı konusunda bilgisi olmadığı belirlendi. "Dikkat edilmediği takdirde müşterisinden kendisine hepatit B bulaşabileceğini düşünenlerin" oranı %64.4 olup bu oran hepatit C için %42.4 olarak bulundu (Tablo-3).

Tablo-3. Hepatit ile İlgili Bilgi, Beceri ve Tutumları.

Hepatit B için tetkik ve aşı durumu	n	%
Tetkik ve aşı yok	21	35.6
Tetkik ve aşılarını yaptıran	17	28.8
Tetkik var ama aşı yok	11	18.6
Diğer nedenler	7	11.9
Vaktim yok	2	3.4
Maddi sorunlar	1	1.7
Hangi hastalıklar bulaşır?		
Nezle-Grip	52	88.1
Mantar	49	83.1
Saç kıran	47	79.7
AIDS	40	67.8
Egzama	29	49.2
Hepatit C	25	42.4
Siğil	23	39
Kanser	23	39
Hepatit B nasıl bulaşır?		
Bilmiyor	12	20.3
Hepatit C nasıl bulaşır?		
Bilmiyor	22	37.3
Ne sıklıkta yaralanmanız oluyor?		
Çok nadir	31	52.5
Belli olmuyor	4	6.8
Haftada 1-2 kez	2	3.4
Günde en az 1 kez	2	3.4
Günde birkaç kez	2	3.4
Diğer	18	30.5
Elini alet kesip kanayınca tutumunuz		
Kuru pamuk basma	16	27.1
Tentürdiyot sürme	13	20.3
Alkol sürme	9	15.3
Kolonya sürme	4	6.8
Bir şey yapmayanlar	2	3.4
Diğer	15	27.1

Manikür ve pedikür yapanların %67.8'i her müşterisinden sonra setini temizlediğini ve %40.7'sinin 3 ve daha fazla setlerinin olduğunu bildirdi. Manikür setini ultraviyole cihazına koyanlar %45.8 ve alkol ile silenler %27.1 olarak saptandı. Ultraviyole cihazına malzeme koymadan önce pamuğa solüsyon döküp temizleyenler %40.7 iken cihazda ne kadar süre ile bekletilmesi gerektiği konusunda fikir birliği bulunamadı. Müşterisini yaralayanların %25.4'ü kuru pamuk basarken, %18.6'sı tentürdiyot sürdüğünü belirtti. Kendisini yaralayanların %27.3'ü yarasına kuru pamuk basıp %6.8'i kolonya sürdüğünü belirtti. Müşterisine kullandığı jiletleri her müşterisinde düzenli değiştirenlerin oranı %59.4 iken, ustura sapının temizlenmesinde en sık kullanılan solüsyonlar %25.4 ile kolonya olarak bildirildi (Tablo-4).

Tablo-4. Malzemeleri Temizleme Alışkanlığı.

Setler ne sıklıkta temizleniyor?	n	%
Her müşteriden sonra	40	67.8
Kirlendikçe	14	23.7
Gün sonunda	3	5.1
Her iki müşteride bir	2	3.4
İşlem öncesi hangi işlemi yapıyorsunuz?		
Pamuğa solüsyon döküp silme	24	40.7
İşlem yapmayanlar	19	32.2
Suyla yıkama	8	13.6
Klorakla silenler	2	3.4
Diğer	6	10.1
Nasıl dezenfekte ediyorsunuz?		
Ultraviyole cihazı	27	45.8
Alkolle	16	27.1
Etüv	2	3.4
Diğer	14	23.7
Jiletleri ne sıklıkta değiştiriyorsunuz?		
Her müşteride	35	59.4
Gün boyu kullanıyorum	8	13.6
İki müşteride bir	6	10.1
Ara sıra değiştiriyorum	6	10.1
Silip kullanıyorum	2	3.4
Dört müşteride bir	2	3.4
Jilet-ustura temizliği için hangi solüsyonu kullanıyorsunuz?		
Kolonya	15	25.4
Klorak	11	18.6
Zefiran	5	8.5
Batıcon	2	3.4
Diğer	26	44.1
Müşteri kanadığında kanı nasıl durduruyorsunuz?		
Kuru pamuk	15	25.4
Tentürdiyot	11	18.6
Alkol	9	15.2
Kolonya	6	10.1
Kan taşı	2	3.4
Diğer	16	27.3
Siz kanadığınızda kanı nasıl durduruyorsunuz?		
Kuru pamuk	16	27.3
Tentürdiyot	12	20.3
Alkol	9	15.2
Hiçbir şey yapmıyorum	5	8.5
Kolonya	4	6.8
Diğer	13	21.9

Tartışma

Toplumsal farkındalığın artması ve aşılama programlarının yaygın kullanılmasına rağmen HBV, HCV ve HIV enfeksiyonları günümüzde hala önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır (1). Dünya Sağlık Örgütü, HBV enfeksiyonu prevalansı açısından dünyayı %8'in üzerinde ise yüksek endemik, %2-8 arasını orta endemik, %2'nin altındakileri düşük endemik ülkeler olmak üzere üçe ayırmaktadır. Ülkemizde yıllara ve bölgelere göre farklı oranlar bildiren yayınlar olmakla birlikte ülke geneli dikkate alındığında orta endemik ülkeler arasında sayılmaktadır (15,16).

HBV ile enfekte olgularının %75'ten fazlası Asya-Pasifik ülkelerinde yaşamaktadır. Türkiye'nin de dahil olduğu orta endemisite bölgesinde HBsAg pozitifliği %2-10 arasındadır. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği, 2010 yılında Türkiye genelinde yaptığı araştırma sonuçlarına göre üç milyon hepatit B'li kişi olduğunu bildirmiştir. HBV

taşıyıcılığını gösteren HBsAg pozitifliği %4 olarak bulunmuştur. Hepatit B %5 oranında kronikleşebilmekte ve kronik hastalık gelişen hastaların bir kısmında da karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinom gelişebilmektedir. HBV primer hepatosellüler karsinom olgularının %80'inden sorumludur ve HBV enfeksiyonu nedeniyle gelişen komplikasyonlar neticesinde her yıl dünyada yaklaşık bir milyon kişi ölmektedir (1,3,14-17). Ülkemizdeki HBV seroprevalansı yakın zamanda yapılan çalışmalarda bildirilmiştir: Çetinkol (1), HBs Ag pozitifliğini %4.6, Kalaycı ve ark. (2) %1.9, Demirpençe ve ark. (15) %12.6, Pehlivanoğlu ve ark. (18) %3.27, Demirtürk ve ark. (19) %6.6 olarak bildirmişlerdir. 1998 ve 2012 yılları arasında ülkemizden bildirilen çeşitli çalışmaların son verilerinde ülke genelinde toplam 12605 sağlık çalışanında HBsAg pozitifliği %2.17 (%0-3.4) olarak belirlenmiştir. Manisa ilinde ise HBsAg pozitifliği kuaför ve berberlerde %4.5, kan donörlerinde %1.7 asker donörlerde %1.4 sağlık çalışanlarında %3.2 ve evlilik öncesi tetkiklerde %1.8 olarak tespit edilmiştir (20).

Gelişmekte olan ülkelerde daha sık görülmeyle beraber, dünyada HCV enfeksiyonu prevalansının yaklaşık %2.2-3 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Dünyada karaciğer sirozunun %27'si, hepatosellüler karsinomun ise %25'i HCV enfeksiyonu ile ilişkilidir. Türkiye'de HCV sıklığı %0.3-1.8 olup HBV hepatitine göre daha az sıklıkta görülmektedir. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda; Çetinkol (1) anti-HCV pozitifliğini %1.5, Demirpençe ve ark. (15) %1.9, Pehlivanoğlu ve ark. (18) %0.65, Demirtürk ve ark. (19) %2.2 olarak bildirmişlerdir. Ülkemizdeki çeşitli çalışmalarda ise anti-HCV pozitifliği 2008 yılında %0.5 iken 2011 yılında %0.7 olarak belirlenmiştir (21). Ayrıca Manisa ilinde anti-HCV pozitifliği değişik kesimlerde yapılan taramalarda %0.8 olarak tespit edilmiştir (21). Türkiye genelinde ise HBsAg pozitiflik oranı %6 ve Anti HCV pozitiflik ortalaması %0.3 tespit edilmiştir (21). Anti-HCV pozitifliği; olgularda geçirilmiş bir enfeksiyon, persistan bir enfeksiyon veya kronik Hepatit C enfeksiyonuna işaret edebilir. Akut Hepatit C geçiren iyileşen olgularda 10 yıl sonunda anti-HCV antikörleri kaybolabildiğinden, HCV enfeksiyonunun saptanandan daha yaygın olduğu da düşünülebilir (1,5).

Dünya genelinde ve ülkemizdeki bu risk durumu göz önüne alındığında berber, kuaför ve güzellik merkezi çalışanlarının risk altında olduğu görülmektedir. Çalışmamızdaki katılımcıların genç yaşta olması, meslekteki çalışma sürelerinin kısa olması ve hepatit konusundaki bilgilerinin yetersizliği ilimizde bu sektörde çalışanların toplum için risk oluşturabileceklerine işaret etmektedir. Ülkemizin HBV ve HCV için orta endemisite bölgesinde yer aldığı göz önüne alındığında toplumdaki taşıyıcı/hastaların bu hizmet sektöründen hizmet almalarının yanı sıra çalışanların hastalık konusunda bilgi

yetersizliği önemli bir riskin oluşturmaktadır. Berber ve kuaförler kaza ile müşterilerinin vücut sıvıları ve kanları ile temas edebilmektedirler. Berber ve kuaförler ile yapılan bir diğer çalışmada yaklaşık 12 aylık bir zaman diliminde berber ve kuaförlerin kullandıkları donanım ile kendilerini birkaç defa kazayla yaraladıkları rapor edilmiştir (7). Ayrıca bu sektörlerde çalışanların üçte birinin epilasyon, manikür-pedikür sonrası el yıkadıklarını, dörtte birinin de eldiven kullandıkları ve bireylerin sağlıklarını korumaya yönelik önlemlerinin yeterli olmadığı gösterilmiştir (7). Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarda el yıkama oranında beklenen ölçülerde olmadığı gözlenmiştir ve sonuçlar çalışanların uygunsuz tedbirler aldığını ve sıkça yaralanabildiklerini göstermektedir. Manikür-pedikür malzemelerinin temizliğinde çalışanların %45.8'i yanlış bir uygulama olan ultraviyole cihazı kullandıkları görülmüştür. Yanikkerem ve ark. (8) yaptığı bir diğer çalışmada sektör çalışanlarının %43.6'sının modern sterilizasyon teknikleri dışında sabunlama, suyla yıkama, silme, ateşten geçirme, alkol kolonya ile silme gibi uygulamalar yaptıkları; %17.8'inin ise çamaşır suyu ve zefiranda bekletme yöntemlerini kullandıkları görülmüştür.

Bir araştırmada kuaförlerin %47.8'inin malzemelerini kolonya, zefiran ve çamaşır suyuyla temizledikleri bildirmiştir (22). Erkek berberlerinde yapılan başka bir araştırmada çalışanların %39.6'sının tıraş sırasında kullandıkları malzemeleri zefiranla temizlediği yalnızca %36.7'sinin tıraş sırasında jilet değişen ustura kullandığı saptanmıştır (8). Görüldüğü üzere hizmet sektöründeki çalışanların sterilizasyon konusundaki uygulamaları yetersiz olup büyük ölçüde uygun yapılmamaktadır. Çalışmamızdaki bulgular da göz önüne alındığından oranların benzer olduğu ve temizleme işlemlerinin yeterince uygun yapılmadığı görülmektedir.

Çeşitli çalışmalarda işyerinde bulaşı önlemeye yönelik tedbirler incelendiğinde aletlerin sterilizasyonunda kuru ısı sterilizatörü ve/veya kaynatma yöntemi kullanıldığı gösterilmiştir. Yakın zamanda yapılmış çalışmalarda

kuru ısı ile sterilizasyon oranının yükselmiş olması meslek odalarının işyerlerini UV cihazlarının yanlış bir uygulama olduğu konusunda bilgilendirip kuru ısı sterilizatörüne geçmeleri için teşvik etmesine ve tüketicinin bilinçlendirilip uygun sterilizasyonu talep etmesine bağlanabilir (23).

Çalışmamızda sektör çalışanlarının uygun olmayan sterilizasyon yöntemlerini kullandıklarını kuru ısı sterilizasyonu kullanmadıkları ve malzemelerin temizliği konusunda yeterli bilgi düzeyine sahip olmadıkları görülmektedir. Ülkemizde Hepatit aşısı ücretsiz yapılmasına rağmen, İl sağlık müdürlükleri bulaşıcı hastalıklar şubesi ve mesleki sivil toplum örgütlerinin çalışmaları ve çabalarına rağmen çalışmamıza katılanların ancak %19.2'sinin tetkik yaptırıp aşı yaptırmış olması endişe vericidir. İş yerlerindeki geleneksel davranışların sonucunda kişisel koruyucu tedbirlerin yeterince alınmaması, aşı yaptırmaya alışkanlığının olmaması, hastalıklar hakkında yeterli bilgi düzeyine sahip olunmamasını açıklamaktadır. Hepatitin bulaşma ve korunma yolları konusunda berber ve kuaförlerin eğitilmesi büyük önem taşımaktadır. Bulgularımızda çalışanların kendi sağlıklarını korumak için koruyucu önlemlere (eldiven, el yıkama) gereken özeni yeterince gösteremedikleri; manikür-pedikür, epilasyonda kullanılan aletleri uygun temizlenmedikleri ve bu konuda eğitim eksikliğinin olması tespit edilmiş olup bu durum kan yolu ile bulaşan Hepatit hastalığının bulaşması yönünden endişe vericidir. Sektör çalışanları Hepatitli müşteriye hizmet verebilecekleri anlatılmalı fakat kendilerini korumaları için gerekli önlemleri nasıl alacakları öğretilmeli ve eğitilmelidir.

Sonuç

Kuaför salonlarında çalışanların eğitimlerle bilgi düzeylerinin artırılması, özendirici bazı önlemler alınıp yapıcı denetimlerin gerçekleştirilmesinin hepatit konusundaki farkındalığı arttıracığı kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. Çetinkol Y. Kars Devlet Hastanesi'ne başvuran hastalarda HBsAg, Anti-HCV ve AntiHIV seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg* 2012;18(2):76-80.
2. Kalaycı R, Balcı H, Akdemir Y, Altındış M. Halk Sağlığı Laboratuvarına başvuran portörlerde HBsAg sıklığı. *Viral Hepatit Derg* 2012;18(1): 57-9.
3. Kolgelier S, Saltuk Demir L, Aktuğ Demir N, Ozcimen S, Tabak S. Adıyaman ilindeki gebelerde HBsAg ve Anti HCV pozitifliği. *Viral Hepatit Derg* 2012;18(3):98-101.
4. Uludağ Altun H, Eraslan H, Ozdemir G. İkinci basamak bir hastanedeki sağlık çalışanlarının HBV, HCV ve HIV seroprevalansları. *Viral Hepatit Derg* 2012;18(3):120-2.
5. Chu CJ, Lee SD. Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: Epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23(4):512-20.
6. Kloser PC. Ugly risks of beauty routines, *Medscape General Medicine*. (Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/408835>)
7. Kışoğlu N, Öztürk M, Uskun E, Doğan M. Isparta'daki kuaför ve güzellik salonlarında HIV/AIDS konusunda bilgi ve tutum değerlendirmesi, *Türk HIV&AIDS Dergisi* 2004;7(1):14-22.

8. Yanikkerem E, Dedeli Ö, Pekuslu S ve ark. Manisa il merkezinde bulunan berber ve kuaförlerin HIV/AIDS konusundaki bilgi, tutum ve davranışları. TAF Prev Med Bull 2004;8(2):147-54.
9. Boztaş G, Çilingiroğlu N, Özvarış ŞB ve ark. Ankara ilinin bir semtinde bulunan kuaför ve güzellik salonlarında çalışan kişilerin kan yoluyla bulaşan hastalıklar konusunda bazı görüş ve uygulamaları. Hacettepe Üniv Hemsire YO Derg 2006;13(1):60-8.
10. De Oliveira ACDS, Focaccia R. Survey of hepatitis B and C infection control: Procedures at manicure and pedicure facilities in São Paulo, Brazil. Braz J Infect Dis 2010;14(4):502-7.
11. Canyılmaz D. Berber ve kuaför hizmetlerinde DAS uygulamaları. 6. Ulusal Sterilizasyon Dezinfeksiyon Kongresi, 2009.
12. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Hepatit B Hastalığı Hakkında Genelge. Tarih: 4 Haziran 1998, Sayı: 6856.
13. Hıdıroğlu S, Karavuş M, Topuzoğlu A, Şalva T. Manikür-pedikür yapan kadın berberlerin hepatit B hakkındaki bilgi tutum ve davranışları, TSK Koruyucu Hekim Bul 2006;5(4):276-86.
14. Baysal B, Kaya Ş. Bir eğitim araştırma hastanesi personeline HBV, HCV ve HIV seroprevalansı. Viral Hepatit Derg 2012;18(3):94-7.
15. Demirpençe O, Işık Tezcan S, Değirmen E, Mert D, Gumuş A, Celen MK. Batman Devlet Hastanesi'ne başvuran kişilerde hepatit ve HIV serolojisinin sonuçları. Viral Hepatit Derg 2012;18(1):6-10.
16. Soydal T, Uğurlu M, Usta E. Hepatit B hastalığının Türkiye'deki durumu. Viral Hepatit Derg 2004;9(2):170-6.
17. Uyanıkoğlu A, Coşkun M, Albayrak F, Aktaş F, Binci DN, Öztürk Y. Erzurum ili ve çevresindeki kan donörlerinde hepatit B seroprevalansı. Viral Hepatit Derg 2012;18(3):91-3.
18. Pehlivanoğlu F, Kart Yaşar K, Şengoz G. Ameliyat olmak üzere başvuran hastalarda hepatit B ve hepatit C seroprevalansı. Viral Hepatit Derg 2011;17(1):27-31.
19. Demirtürk N, Demirdal T, Toprak D, Altındış M, Aktepe OC. Hepatitis B and C virus in West-Central Turkey: Seroprevalence in healthy individuals admitted to a university hospital for routine health checks. Turk J Gastroenterol 2006;17(3):267-72.
20. Tosun S. Türkiye'de viral hepatit B epidemiyolojisi yayınların metaanalizi. In: Tabak F, Tosun S (eds). Viral Hepatit, 1. Baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2013:25-80.
21. Mıstık R. Hepatit C virus epidemiyolojisi. In: Tabak F, Tosun S (eds). Viral Hepatit. 1. Baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2013: 83-112.
22. Coşkun M, Dabak Ş, Peşken Y, Erdal R, Topbaş M. Samsun'da çalışan kuaförlerin AIDS konusundaki bilgi ve davranışları. 5. Ulusal Halk Sağlığı Kongre Kitabı 1996:551.
23. Durusoy R, Mermer G, Türk Soyer M. Knowledge on infection control and practices of manicurists and pedicurists in establishments registered to the chamber of professionals in Bornova. Ege Journal of Medicine 2012;51(2):83-91.

Midazolam postoperatif bulantı ve kusmayı etkiler mi?

Does midazolam affect postoperative nausea and vomiting?

Öztaş A Erkılıç E Gümüş T Kanbak O

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Postoperatif bulantı-kusma (POBK), derlenme ünitesinde ve hastanede kalış süresini uzatarak postoperatif dönemde morbiditeyi etkileyen komplikasyonlardan biridir. Çalışmamızda intraoperatif midazolamın POBK üzerine etkisinin ondansetron ile karşılaştırılmasını amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Randomize, prospektif, çift kör olarak planladığımız çalışmaya, Etik Kurul izni alındıktan sonra elektif tiroid, paratiroid cerrahisi geçirecek, onayı alınan ASA I ve II 60 hasta dahil edildi. Operasyon sırasında tiroid ve paratiroid dokusu çıkarıldıktan sonra Grup M' ye (n=30) 2 mg midazolam IV, Grup O'ya (n=30) 4 mg ondansetron IV verildi. Cerrahi bitiminden 30 dakika önce parasetamol IV uygulandı. Hastaların; anestezi başlama-bitiş, operasyona başlama-bitiş zamanları, uyanma zamanları, Aldrete skorunun 10 oluncaya kadar geçen süre, postoperatif bulantı-kusma sıklıkları, OAS/S, VAS değerleri, ek antiemetik ihtiyacı 24 saat süreyle izlendi.

Bulgular: Her iki gruptaki hastaların demografik verileri arasında fark yok iken, operasyon süresi Grup O'da daha uzun bulundu. Gruplar arasında toplam kullanılan fentanil miktarı, uyanma zamanları ve ek antiemetik ilaç gereksinimi yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. Grup O'ya göre Grup M'nin Aldrete skorlaması 10 oluncaya kadar geçen süre istatistiksel olarak anlamlı daha uzundu ($p<0.05$). 24.s ise Grup O'ya göre Grup M'de kusma sıklığının daha yüksek oranda olduğu belirlendi ($p=0,005$).

Sonuç: POBK üzerine midazolam ile ondansetronun etkisini karşılaştırdığımız çalışmamızda midazolam ile sağlanan sedasyonun erken dönemde etkili olabileceği kanısına varıldı.

Anahtar Sözcükler: Midazolam, ondansetron, postoperatif bulantı- kusma, sedasyon.

Summary

Aim: Postoperative nausea and vomiting (PONV) is one of the complications in a prolonged length of stay in postoperative care unit and hospital and thus, affects postoperative morbidity. We aimed to compare the effects of intraoperative midazolam and ondansetron on PONV.

Materials and Methods: Upon obtaining ethical committee consent, 60 patients (ASA I-II) agreed to participate in the randomized, prospective and double-blinded study for elective thyroid and parathyroid surgery were enrolled. Following removal of thyroid / parathyroid tissue the patients in Group M were administered midazolam IV 2 mg, and the patients in Group O were administered ondansetron IV 4 mg. Thirty minutes before the end of surgery the patients were given paracetamol. The duration of anesthesia and surgery, wake-up time, time until Aldrete score reached 10, nausea and vomiting frequency, OAS/S and VAS scores additional antiemetic need were recorded for 24 hours.

Results: There were no differences between the two groups with respect to demographic parameters. However, the operation time for Group O was longer. The total amount of fentanyl used, wake-up time, and the need for additional antiemetics in the two groups were not significantly different. The time until Aldrete score reached was significantly longer in Group M than in Group O. ($p<0.05$). The vomiting frequency was higher in Group M than in Group O at the 24th hour ($p=0.005$).

Conclusion: In this study where the effects of midazolam and ondansetron on PONV were compared, it was determined that sedation achieved with midazolam may be effective in the early postoperative period.

Key Words: Midazolam, ondansetron, postoperative nausea and vomiting, sedation.

Yazışma Adresi: Ezgi ERKILIÇ

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 20.05.2014 Kabul Tarihi: 02.06.2014

Giriş

Postoperatif bulantı-kusma (POBK), anestezinin sık görülen ve istenmeyen bir komplikasyonudur (1). POBK, cerrahi geçiren tüm hastaların %20-40'ında görülür (2). Genel anestezi, rejyonel anestezi veya monitörize anestezi uygulamaları sonrasında görülen morbidite nedenlerinden biridir (3). Emetik özelliği düşük anestezi ajanlarının kullanıma girmesi, cerrahi tekniklerdeki ilerlemeler ve risk grubu hastaların önceden tespit edilerek önlem alınması ile insidansta bir azalma görülmekle beraber, POBK hala önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır (4). İnatçı kusmalar, dehidratasyon ve elektrolit dengesizliğine neden olabilir. Bunun yanı sıra bulantı ve kusma sonrası vitreus kaybı, batın cerrahisi sonrası yara yeri açılması, deri fleplerinden kanama, nöroşirürjide akut kafa içi basınç artışı gibi cerrahi komplikasyonlara da neden olabilir (5).

Bizde çalışmamızda tiroid ve paratiroid cerrahisi geçirecek olan hastalarda subhipnotik dozda midazolamın POBK üzerine etkilerini ondansetronla karşılaştırarak değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Prospektif, randomize, çift kör olarak planladığımız çalışmamıza Etik Kurul onayı alındıktan sonra ASA I ve II özelliklere sahip, elektif tiroid ve paratiroid cerrahisi geçirecek olan 18-65 yaş arası 60 hasta dahil edildi. Kardiyak, renal, hepatik, psikiyatrik, allerjik, metabolik hastalığa sahip, alkol kullanımı ve ilaç kötüye kullanımı olanlar, operasyondan 24 saat önce antiemetik ilaç kullananlar ile obez hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların kadın ve 50 yaşından küçük olması, sigara içmemesi, bulantı öyküsünün var olması ile operasyonun 60 dakikadan uzun sürmesi risk faktörü olarak belirlendi. Emosyonel durumları, varsa yandaş hastalıkları kaydedildi. Premedikasyon uygulanmayan hastalara, operasyon odasında rutin monitorizasyon (elektrokardiyografi, non-invaziv kan basıncı, pulse oksimetre) yapıldı. El sırtından 22 G intraketle damar yolu açıldı. 3 dakika preoksijenasyon uygulandıktan sonra indüksiyon için 5 mg.kg⁻¹ tiyopental sodyum, 0.15 mg.kg⁻¹ cisatrakuryum besilat ve fentanil 1 µg.kg⁻¹ verildi. Uygun boyutta spiralli tüple entübasyon gerçekleştirildi. Anestezi idamesinde %50 O₂, %50 N₂O, 6-8 MAC desfluran ile devam edildi. Kristaloid solusyonla 4-6 mL.kg⁻¹saat⁻¹ sıvı replasmanı yapıldı. Hastaya uygun pozisyon verildikten sonra cerrahiye izin verildi. Randomize olarak iki gruba ayrılan hastalara tiroid/paratiroid dokusu çıkartıldıktan hemen sonra 1. gruptaki hastalara (Grup M) midazolam IV 2 mg, 2. gruptaki (Grup O) hastalara IV 4 mg ondansetron verildi. Ağrı yönetimi için parasetamol 100 mL (10 mg.mL⁻¹) cerrahi işlemin bitiminden 30 dakika önce IV yolla uygulandı. Cerrahi işlem sonunda nöromusküler bloğun etkisini kaldırmak için 0.5 mg atropin, 1.5 mg neostigmin

uygulanan hastalar ekstübe edilerek derlenme odasına alındı. Hastaların anestezi başlama-bitiş, operasyona başlama-bitiş zamanları kaydedildi. Derlenme odasında hangi ilacın verildiğini bilmeyen bir çalışmacı tarafından, anestezi ajanlarının sonlandırılmasından gözlerini açmaya kadar geçen zaman (uyanma zamanı), Aldrete skoru 10 oluncaya kadar geçen süre not edildi. Tam uyanmış, vital bulguları stabil, ciddi ağrısı olmayan, kalıcı bulantı kusması olmayan hastalar servise gönderildi. Bulantı-kusma takibi postoperatif dönemde 5- 15- 30- 60 dakika ve 2.saat ve 24.saatte değerlendirildi. Postoperatif bulantı 0-10 cm uzunluğunda bir hat üzerinde hastanın hissettiği bulantı noktasını işaretlemesi suretiyle 0 noktasına olan uzaklığı ölçülerek tespit edildi (0=bulantı yok, 10=şiddetli bulantı). Postoperatif kusma; yok=0, var=1 olarak kaydedildi. Takip sırasında 15 dakika'dan daha uzun süren şiddetli bulantı (1-3 hafif derecede bulantı, 4-6 orta derecede bulantı, 7-10 şiddetli derecede bulantı olarak kabul edildi.) veya kusması olan hastalara IV 10 mg metoklopramid verildi. Hastaların ağrı açısından değerlendirilmesinde VAS kullanıldı. Hastaların postoperatif sedasyon skorları da 5., 15., 30., 60. dakika; 2.saat ve 24.saatte OAA/S ile değerlendirildi (OAA/S: 1= derin uyku; 5= uyanık, aktif).

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli ve kesikli sayısal değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uygun dağılıp dağılmadığı Kolmogorov Smirnov testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ve kesikli sayısal değişkenler için ortalama ± standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) şeklinde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) biçiminde gösterildi. Gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği *student's t* testiyle medyan değerler yönünden farkın önemliliği *Mann-Whitney U* testi ile incelendi. Kategorik değişkenler Pearson'un ki-kare veya Fisher'in kesin sonuçlu testiyle değerlendirildi. Gruplar içerisinde izlem zamanları arasında kusma insidansı yönünden istatistiksel olarak anlamlı değişim olup olmadığı McNemar testiyle araştırılırken bulantı şiddeti OAA/S ve VAS skorlarındaki değişimlerin önemliliği Wilcoxon İşaret testiyle araştırıldı. Aksi belirtilmedikçe p>0.05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ancak olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol edebilmek için Bonferroni düzeltmesi yapıldı.

Bulgular

Gruplar arasında yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi ve cerrahi süre açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p>0.05) (Tablo-1). Ancak Grup O'daki anestezi süresi Grup M'ye göre anlamlı olarak daha uzun bulundu (p<0.05). Her iki grupta da yandaş hastalıklar, sigara kullanımı, bulantı ve stres öyküsü yönünden farklılık

tespit edilmedi ($p>0.05$). Gruplar arasında ve grup içinde tüm izlem zamanları içerisinde bulantı şiddeti yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$). Grup O da hastaların %43.3'ünde ($n=13$), Grup M de ise %40'ında ($n=12$) hiç bulantı görülmedi ($p=0.793$).

Tablo- 1. Demografik Veriler (Ortanca Değer).

Değişkenler	Grup O (n=30)	Grup M (n=30)	P
Yaş (yıl)	43.5±11.7	44±9.9	0.884
Cinsiyet (K/E)	26/4	25/5	1.000
Beden kitle indeksi (kg/m ²)	25.7±2.8	24.5±3.2	0.128
Anestezi süresi (dakika)	115 (67-240)	90 (56-210)	0.002

Gruplar arasında 24.saat hariç tüm izlem zamanları içerisinde kusma sıklıkları yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$). 24.saatte ise Grup O'ya göre Grup M'de kusma sıklığı daha yüksek oranda bulundu ($p=0.005$). Grup O'da tüm izlem zamanları arasında kusma sıklığında istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmedi ($p>0.05$). Grup M'de ise 5., 30. ve 60. dakikalara göre 24.saatteki kusma sıklığındaki artış istatistiksel olarak önemli bulundu (Tablo-2).

Tablo-2. Postoperatif Kusma Sıklığının Gruplara ve Zamana Göre Değişimi.

Zaman	Grup O (n=30)	Grup M (n=30)	p ^a
5.dakika	2 (%6.7)	0 (%0)	0.492
15.dakika	3 (%10.0)	3 (%10.0)	-
30.dakika	2 (%6.7)	2 (%6.7)	-
60.dakika	4 (%13.3)	4 (%13.3)	-
2.saat	3 (%10.0)	5 (%16.7)	0.706
24.saat	4 (%14.3)	14 (%46.7) b,c,d	0.005

^aFisher'in kesin sonuçlu ki-kare testi.

5.dakika ile 24.saat arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.002$), 30.dakika ile 24.saat arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.002$), 60.dakika ile 24.saat arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.002$) bulundu.

Grup M'de 24. saatte kusma üzerinde cinsiyetin, yaş gruplarının, sigara öyküsünün, bulantı öyküsünün, stres öyküsünün, ASA düzeyinin, yandaş hastalık öyküsünün ve toplam fentanil tüketiminin istatistiksel olarak anlamlı etkisi görülmedi ($p>0.05$). Gruplar arasında tüm izlem zamanları içerisinde OAA/S skorlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$). Grup O'da 60. dakika-2.saat ve 2.saat-24.saat, Grup M'de ise 2.saat ile 24.saat hariç tüm izlem zamanları arasında OAA/S skorları yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p<0.05$). Gruplar arasında tüm izlem zamanları içerisinde VAS skorlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). Grup O'da 15. dakika'ya göre 30. dakika'daki ağrı düzeyindeki artış, 30. dakika, 60.dakika ve 2.saate göre 24.saatteki ağrı

düzeyindeki azalma istatistiksel olarak önemli bulundu. Grup M'de de 30.dakika, 60.dakika ve 2.saate göre 24.saatteki ağrı düzeyindeki azalma istatistiksel olarak önemli bulundu ($p<0.0025$). Gruplar arasında toplam kullanılan fentanil miktarı, uyanma zamanları ve ek ilaç gereksinimi yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$) (Tablo-3). Grup O'ya göre Grup M'in Aldrete skorlaması 10 oluncaya kadar geçen süre istatistiksel olarak anlamlı uzun bulundu ($p<0.05$).

Tablo-3. Toplam Fentanil Tüketimi, Uyanma Süresi ve Ek ilaç Kullanımının Gruplara Göre Karşılaştırılması (Ortanca Değer).

Değişkenler	Grup O (n=30)	Grup M (n=30)	P
Toplam fentanil tüketimi (µg)	100 (50-150)	100 (50-150)	0.789
Uyanma zamanı (dakika)	5 (3-12)	5 (2-16)	0.062
Aldrete 10 oluncaya kadar geçen süre (dakika)	14 (8-25)	17 (8-30)	0.009
Ek ilaç kullanımı (n)	15 (%50.0)	17 (%56.7)	0.605

Tartışma

Cerrahi ve anestezi sonrası gelişen POBK, derlenme ünitesinde ve hastanede kalış süresini uzatarak morbiditeyi etkileyen komplikasyonlardan biridir (6). POBK insidansı hasta gruplarına, cerrahi tipine, kullanılan anestezi teknik ve ajan tipine göre değişir (7). Gelişen anestezi teknikleri sayesinde POBK görülme oranı azalmışsa da hala derlenme ünitesinin ve postoperatif ilk 24 saatin sorunları arasında ön sıralarda yer almaktadır. Tiroidektomi, yüksek oranda POBK ile birliktelik gösterir. Bu birliktelik muhtemelen yaş, cinsiyet (sıklıkla kadın hastalar) ve yoğun peroperatif vagal stimülasyon, boyun pozisyonu, cerrahi manipülasyonlara bağlıdır (8). POBK pek çok risk faktörünün etkisi altında geliştiği ve antiemetik ajanların etkilerini eşitlemek zor olduğu için çalışmalarda değerlendirme yapmak oldukça karmaşık bir tablo oluşturur. Çeşitli çalışmalarda midazolamin antiemetik özelliğe sahip olabileceği bildirilmiştir. Mekanizması tam olarak anlaşılamamakla beraber benzodiyazepinlerin antiemetik özelliğinin direkt bir etki ile olmadığı düşünülmektedir. Midazolamin anksiyeteyi azaltması ve kemoreseptör trigger zona (KTZ) dopamin girişini azaltmasının mekanizmayı açıklamada etkili olabileceği düşünülmektedir (9,10). Midazolam adenozin geri alınımını azaltarak KTZ de adenozin aracılı dopamin sentez, salınım ve postsinaptik etkilerini azaltır. Benzodiyazepinler dopaminerjik nöronal aktiviteyi GABA-A-benzodiyazepin reseptör kompleksi ile etkileşerek azaltır (11). Bununla birlikte bazı vaka bildirimlerinde dirençli POBK tedavisinde midazolamin faydalı olabileceği gözlenmiştir (10,11). Ünlügenç ve ark. elektif abdo-

minal ve jinekolojik cerrahi geçirecek hastalarda derlenme ünitesinde bulantı skalası 5 ve üzerinde olan vakaları 4 gruba ayırarak yaptıkları bir çalışmada 1. gruba 15 mg (1.5ml) propofol, 2. gruba 1mg midazolam, 3. gruba 2mg midazolam, 4. gruba 4 mg ondansetronu IV yolla vermişlerdir. Çalışmanın sonucunda 2 mg midazolamın, 1 mg'lık doza göre antiemetik etkilerinin daha güçlü olduğunu ve subhipnotik dozda propofol ile midazolamın POBK tedavisinde ondansetrondan daha etkili olduğunu bildirmişlerdir (7). DiFlorio ve ark. (12), düşük doz midazolam infüzyonunun dirençli POBK da faydalı olabileceğini belirtmişlerdir. Splinter ve ark. (13), adenotonsillektomi ameliyatı geçirecek olan çocuklarda yaptıkları bir çalışmada indüksiyon sırasında $IV75\mu g.kg^{-1}$ dozda midazolamı plasebo grupla karşılaştırmışlar ve midazolamın postoperatif kusmayı azalttığı, aynı zamanda hastanede kalış süresini kısalttığını tespit etmişlerdir. Bauer ve ark. (6), günü birlik cerrahi olan hastalarda midazolam premedikasyonunun POBK sıklığının azaltılmasında etkili bulmuşlardır. Hastalarda perioperatif vital bulgularda etkilenme ve derlenmede kalış süresinde uzama olmamıştır. Sanjay ve Tauro (14), kardiyak cerrahi sırasında $IV 0.02 mg.kg^{-1}.saat^{-1}$ midazolam infüzyonu ile 6 saat ara ile IV bolus $0.1 mg.kg^{-1}$ ondansetron kullanımını karşılaştırdıkları çalışmalarında midazolamın üstün ve etkili antiemetik etkisi olduğunu göstermişlerdir. Riad ve ark. (1), çocuklarda şaşılık cerrahisinde indüksiyondan hemen sonra cerrahi başlamadan hemen önce hastaları 4 gruba ayırarak 1. gruba plasebo, 2. Gruba $IV 50 \mu g.kg^{-1}$ midazolam, 3. Gruba $IV 50 \mu g.kg^{-1}$ ile $0.5mg.kg^{-1}$ deksametazon, 4. Gruba sadece $0.5 mg.kg^{-1}$ deksame-tazon vererek yaptıkları bir çalışmada midazolamın antiemetik etkisinin diğer gruplara göre daha etkili olduğunu bildirmişlerdir. Lee ve ark. (15), sevofluran ile laringeal maske takarak uyguladıkları volatil indüksiyon ve idame anestezisi sırasında cerrahi bitiminden 30 dakika önce $IV 2 mg$ midazolamın, $IV 4 mg$ ondansetrona göre POBK önlemede daha etkili olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada sedasyon skorlamaları ve derlenme zamanları arasında farklılık tespit edilmemiştir. Benzer şekilde çalışmamızda da her iki grup arasında uyanma zamanı ve sedasyon skorlaması arasında farklılık saptanmazken Aldrete skorlamasının 10'a ulaşma zamanı Grup M'de, Grup O'ya göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzun bulundu. Kusma sıklığı açısından postoperatif 2 saatte 0-2. saat aralığında her iki grup arasında farklılık yokken, 2-24. saat aralığında ondansetron grubunda midazolam grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu. Erken dönemde her iki grup

arasında farklılık olmamasına karşın 24. s doğru kusmada belirgin derecede artış olması, midazolamın POBK'da etkili olabileceğini ancak ondansetrona göre kısa etkili olması nedeni ile bu etkisinin geç dönemde yetersiz kaldığını düşündürebilir. Her iki grupta da ek ilaç kullanımları arasında fark bulunmamıştır. POBK tedavisinde ondansetronun etkisi ve güvenilirliği pek çok çalışmada gösterilmiştir. Polati ve ark. (16), yaptıkları çalışmada ondansetron (4 mg) ile POBK tedavisinde %93.1'lik başarı sağlamışlardır. Benzer şekilde Ünlügenç ve ark. (7) yaptığı çalışmada tek doz ondansetron (4 mg) ile başarı oranını %96.7 bulmuşlardır.

Kim ve ark. (17), troidektomi ameliyatı olacak olan kadın hastalarda yaptıkları çalışmada hastaları 3 gruba ayırarak, 1. gruba 0.3 mg ramosetron, 2. gruba $75 \mu g.kg^{-1}$ midazolam ve 3. gruba iki ilacı aynı dozda uygulayarak antiemetik etkinliklerini değerlendirmişlerdir. Çalışmanın sonunda iki ilacın beraber verildiği grubun antiemetik özelliğinin sadece midazolama göre daha iyi olduğu ancak sadece ramosetron verilen gruba göre ek faydası olmadığını tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda tek doz ondansetron (4 mg) ile başarı oranımız 2. saat ve 24.saatte sırası ile %80 ve %86.6 olarak bulunmuştur. Domino ve ark yaptıkları meta analizde, profilaktik ondansetron ve droperidol verilmesinin metoklopramide göre POBK önlemede daha etkili olduğunu bildirmişlerdir. Çocuk yaş grubunda ondansetron, droperidole göre daha etkili iken erişkin yaş grubunda benzer etkileri olduğu bildirilmiştir (18). POBK neden olabilecek risk faktörleri değerlendirilen bir derlemede puberteden sonraki kadın cinsiyet, sigara içmemek, daha önceden bulantı ile stres hikayesi, uzamış cerrahi prosedür ve intaoperatif kullanılan fentanil miktarının bulantı kusmayı arttırdığı bildirilmiştir (19). Ancak biz çalışmamızda bulantı şiddeti ve kusma üzerine cinsiyetin, anestezisi süresinin, sigara içiciliğinin, bulantı-stres öyküsünün, ASA özelliklerinin ve toplam fentanil tüketiminin istatistiksel olarak anlamlı etkisini görmedik.

Sonuç

İntraoperatif subhipnotik midazolam ile sağlanan antiemetik etkinin POBK üzerine erken dönemde etkili olabileceği kanısına varıldı. Ancak midazolamın etki süresinin kısa olması nedeni ile POBK önlenmesi açısından ilk 24 saatte multimodal bir yaklaşımın daha yararlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Riad W, Altaf R, Abdullah A, Oudan H. Effect of midazolam, dexamethasone and their combination on prevention of nausea and vomiting following strabismus repair in children. Eur J Anaesthesiol 2007;24(8):697-701.
2. Andrew PL. Physiology of nausea and vomiting. Br J Anaesth 1992;69 (7 Suppl 1):2S-19S.

3. Kovac AL. Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Drugs* 2000;59(2):213-43.
4. Camu F, Lauwers MH, Verbessem D. Incidence and etiology of postoperative nausea and vomiting. *Eur J Anaesthesiol* 1992;(Suppl 6):25-31.
5. Watcha MF, White PF. Postoperative nausea and vomiting its etiology, treatment and prevention. *Anaesthesia* 1992;77(1):51-5.
6. Bauer K, Dom P.M, Ramirez AM, O'Flaherty JE. Preoperative intravenous midazolam: Benefits beyond anxiolysis. *J Clin Anesth* 2004;16(3):177-83.
7. Unlugenc H, Guler T, Gunes Y, Isik G. Comparative study of the antiemetic efficacy of ondansetron, propofol and midazolam in the early postoperative period. *Eur J Anaesthesiol* 2004;21(1):60-5.
8. Ewalenko P, Janny S. Antiemetic effect of subhypnotic doses of propofol after thyroidectomy. *Br J Anaesth* 1996;77(4):463-7.
9. Wetchler BV. Postoperative nausea and vomiting in day-case surgery. *Br J Anaesth* 1992;69(1):33-9.
10. Tarhan O, Canbay O, Celebi N, Uzun S. Subhypnotic doses of midazolam prevent nausea and vomiting during spinal anesthesia for cesarean section. *Minerva Anesthesiol* 2007;73(12):629-33.
11. Bunce KT, Tyers MB. The Role of 5-HT in postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1992;69(7 Suppl 1):60S-262S.
12. DiFlorio T, Goucke CR. The effect of midazolam on persistent postoperative nausea and vomiting. *Anaesth Intensive Care* 1999;27(1):38-40.
13. Splinter WM, MacNeill HB, Menard EA, Rhine EJ, Roberts DJ, Gould MH. Midazolam reduces vomiting after tonsillectomy in children. *CJA* 1995;42(3):201-3.
14. Sanjay OP, Tauro DI. Midazolam: An effective antiemetic after cardiac surgery - A clinical trial. *Anesth Analg* 2004;99(2):339-43.
15. Lee Y, Wang JJ, Yang YL. Midazolam vs ondansetron for preventing postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 2007;62(1):18-22.
16. Polati E, Verlato G, Finco G, et al. Ondansetron versus metoclopramide in the treatment of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 1997;85(2):395-9.
17. Kim WJ, Kang H, Shin HY, et al. Ramosetron, midazolam, and combination of ramosetron and midazolam for prevention of postoperative nausea and vomiting: A prospective, randomized, double-blind study. *J Int Med Res* (accessed online 13.06.2013; DOI: 10.1177/0300060513485864).
18. Domino KB, Anderson E, Polissar N. Comparative efficacy and safety of ondansetron, droperidol, and metoclopramide for preventing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 1999;88(6):1370-9.
19. Gan TJ. Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2006;102(6):1884-98.

Romatoid elin duyuşal değerlendirmesi ve manyetik rezonans görüntüleme bulguları ile ilişkiş

Sensory examination of rheumatoid hand and the relationship with magnetic resonance imaging findings

Erol A M¹ Ceceli E² Uysal Ramadan S³ Borman P²

¹Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Bursa, Türkiye

²Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

³Keęiren Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

zet

Amaç: Bu çalışmanın amacı, romatoid artrit (RA) elin duyuşal durumunu değerlendirmek ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 33 RA tanısı almış hasta ve 33 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Her iki grupta ağrı, sıcak-soğuk, dokunma, pozisyon, vibrasyon ve iki nokta diskriminasyon duyuşları değerlendirildi. RA grubunda dominant el MRG çekimi yapıldı. Sinovit, tenosinovit, kemik erozyonu ve kemik ödemi OMERACT RA-MRG sistemine göre sınıflandırıldı.

Bulgular: Ağrı, dokunma, sıcak-soğuk ve pozisyon duyuşları RA grubunda normal olarak bulundu. Tüm hastalar vibrasyon duyuşunu doğru lokalize etmesine rağmen, %60.6'sı vibrasyon duyuşu şiddetinde azalma olduğunu ifade etti. İki nokta diskriminasyon değerleri RA grubunda, anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.001$). Vibrasyon duyuşunu azalmış hissedenlerde, tenosinovit ve sinovit skorları anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.05$). Dorsal falanks, dorsal yüz, tenar ve distal palmar düzeylerindeki iki nokta diskriminasyon değerleri ile tenosinovit skoru arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p<0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda RA'lı hastalarda vibrasyon ve iki nokta diskriminasyon değerleri kontrol grubuna göre bozulmuş bulundu. Bu RA'da eklem dışı belirti olarak görülen sinir sistemi tutulumuna bağlı olabilir. Ayrıca tenosinovyum tarafından üretilen proinflatuar sitokinler, myotendinöz bileşkelerde bulunan mekanoreseptörleri etkileyerek duyuşal bozukluklara yol açabilir. Dolayısıyla RA'lı hastalarda ayrıntılı duyu ve nörolojik muayene yapılması oldukça önemlidir. Bundan başka RA'da sık görülen bir patoloji olan tendon tutulumunun tanısı, takibi ve tedavisinin planlanmasında MRG destekleyici görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilir.

Anahtar Sözcükler: Manyetik rezonans görüntüleme, romatoid artrit, duyu, tenosinovit.

Summary

Aim: The aim of this study was to evaluate the effect of rheumatoid arthritis (RA) on the sensory status of the hand and to determine the relationship with magnetic resonance imaging (MRI) findings.

Materials and Methods: Thirty-three RA patients and controls were included in the study. Pain, hot-cold, touch, position, vibration and two point discrimination senses were evaluated in both groups. An MRI of the dominant hand was obtained in the RA group. Synovitis, tenosynovitis, bone erosion and edema were evaluated according to the OMERACT RA-MRI scoring system.

Results: Pain, hot-cold, touch and position senses were normal in the RA group. Although vibration was correctly localised by all patients, 60.6% defined a decrease in intensity of vibration. Two point discrimination values were significantly higher in the RA group ($p<0.001$). Tenosynovitis and synovitis scores were higher in patients who described a decrease in the intensity of vibration (respectively $p<0.001$, $p<0.05$). There was a positive correlation between the two point discrimination values at the dorsal phalanx, dorsum of hand, thenar and distal palmar regions and tenosynovitis scores ($p<0.05$).

Yazışma Adresi: Asiyे Mukaddes EROL

Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Bursa, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 03.05.2014 Kabul Tarihi: 26.05.2014

Conclusion: *In our study vibration and two point discrimination were impaired in the RA group. This can be related to nervous system involvement which can be seen in RA as an extra-articular symptom. Additionally proinflammatory cytokines which are produced by tenosynovium can affect mechanoreceptors located in the myotendinous junction leading to sensory disturbances. Hence, a detailed neurological examination is very important in RA. Furthermore, since tenosynovitis is a common pathology in RA, an MRI can be used as a supportive method in diagnosis, treatment and follow up.*

Key Words: *Magnetic resonance imaging, rheumatoid arthritis, sensation, tenosynovitis.*

Giriş

Romatoid artrit (RA), etiyolojisi belli olmayan, ilerleyici eklem hasarına ve günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirmede zorluğa neden olan sistemik, otoimmün, inflamatuvar bir hastalıktır (1). Günlük aktivitelerimizde büyük önem taşıyan el bileği ve el, RA'da hedef doku olan sinovyum açısından oldukça zengin olduğu için erken ve spesifik olarak tutulur (2). %80-90 oranında görülen el-el bilek tutulumu, önemli bir ağrı ve disabilite nedenidir. Elde ağrı, şişlik, eklem hareket açıklığında azalma, kas güçsüzlüğü, deformiteler ve koordinasyonda bozulma gibi nedenlerden dolayı RA'lı hastalarda el fonksiyonları etkilenir.

Eklem tutulumu klinik tablonun en önemli bulgusu olmakla birlikte eklem dışı bulgular değişen oranlarda artrite eşlik eder. RA'da santral ve/veya periferik sinir sistemi tutulabilir (3). RA'da sinovit, vaskülit ve ilaç toksisitesine bağlı olarak nöropati gelişebilir (4). RA'da hem periferik hem de otonomik nöropati görülebilir (5,6). RA'da küçük ve orta çaplı arterlerin inflamasyonu sık görülür. Vaza nervorumların tutulması sonucu duyuşal nöropati, daha nadir olarak sensorimotor nöropati ve mononöritis multipleks görülür (3).

RA'da genellikle ağrı ve inflamasyon kontrolüne odaklanıldığından dolayı çoğu durumda, duyuşal değerlendirme göz ardı edilebilen bir yöndür. Bu nedenle de tespit edilmemiş bir nöropati RA'da işlevsel zorluklara ve fonksiyonel engelliliğe yol açabilir (7,8). Bu nedenle RA'lı hastalarda ayrıntılı duyu muayenesi yapılması oldukça önemlidir. Hastaların el fonksiyonlarındaki bozulmalar, günlük yaşamlarını olumsuz yönde etkileyebileceği ve başkalarına bağımlı hale getirebileceği için, yakından takip edilmeli ve fonksiyon kaybı gelişmeden tanı konup kalıcı önlemler alınmalıdır (9,10).

Bu çalışmanın amacı, romatoid elin duyuşal durumunu değerlendirmek ve el MRG'deki yumuşak doku değişiklikleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Romatoloji polikliniğinde takip edilen ve Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) (11) kriterlerine göre RA tanısı almış 27'si kadın, 11'i erkek toplam 38 hasta alındı. Hastaların klinik değerlendirmesinde kullanılan parametreleri karşılaştırabilmek için 33 kişilik kontrol grubu çalışmaya dahil

edildi. El ve el bileğinden operasyon geçiren, el ve el bileğinde travma hikayesi bulunan, protezi olan ve eşlik eden başka kemik-eklem ve nörolojik hastalıkları olanlar çalışmaya dahil edilmedi. İki hasta klostrofobiden, bir hasta obeziteden ve iki hasta da pozisyon verilemediğinden dolayı MRG çekilemedi. Otuz üç hasta ile çalışma tamamlandı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, boyu, kilosu, mesleği, varsa el ile ilgili uğraşları, hastalık süresi, eşlik eden sistemik hastalıkları, RA'ya yönelik kullandıkları ilaçları ve dominant elleri kaydedildi. Tüm hastalar hastalık modifiye edici ilaçların aktif kullanımı ile bir tedavi protokolü içerisinde kontrol altında bulundurulmaktaydı.

Ağrı değerlendirmesinde vizüel analog skala (VAS) kullanıldı. Üzerinde 0-ağrı yok'tan 10-çok şiddetli ağrı'ya kadar numara verilen çizgi hastaya tanıtıldı. Dominant elde, hassas ve şiş eklem sayısı kaydedildi. Hastalar, son bir aydaki laboratuvar sonuçlarındaki RF düzeylerine göre RF + ve RF- olarak sınıflandırıldı. El bileği ve parmaklar deformite açısından değerlendirildi. Var olan deformiteler tanımlanıp, lokalizasyonları belirtildi

Ağrı duyusu, iğne ile dominant el işaret parmağında değerlendirildi. Falanks distalinden başlayarak iğnenin sivri ve künt ucuyla hastaya dokunuldu. Hastadan künt-sivri uç ayırımını yapması istendi. Dokunma duyusu, pamuk ile dominant el işaret parmağında değerlendirildi. Falanks distalinden başlayarak hastadan pamuk ile dokunmayı duyup duymadığı ve duyduysa lokalize etmesi istendi (12). Sıcak-soğuk duyusu, 1-2°'lik soğuk su ve 53-56°'lik sıcak su ile dolu iki tüp ile dominant el işaret parmağında, distalden başlayarak değerlendirildi (13).

Vibrasyon duyusunu değerlendirmede 256Hz'lik diapozon kullanıldı. Değerlendirme dominant el işaret parmağında yapıldı. Test yapılırken hastanın gözleri kapatıldı. Diapozonun çatalı ucu falanks distaline değiştirilerek hastadan ne duyduğunu tanımlaması, dokunulan yeri lokalize etmesi ve dokunma şiddetini zayıf-orta-şiddetli olarak sınıflaması istendi (14,15).

Pozisyon duyusu değerlendirmesi dominant el işaret parmağında yapıldı. Hareket düzlemine paralel şekilde parmak laterallerden kavrandı. Parmak, fleksiyon-ekstansiyon yönünde hareket ettirilip hastadan hareket yönünü tanımlaması istendi (14).

İki nokta diskriminasyon değerlendirilmesi diskriminatör ile dominant el işaret parmağında yapıldı. Değerlendirmeye başlamadan önce test hastaya anlatıldı. Hastanın gözleri kapalıyken diskriminatörün uçları parmağın uzun eksenine ile aynı düzlemde olacak şekilde ve aynı anda bastırılarak uygulandı. Diskriminatör ile deride soluklaşma olmayacak ve iz kalmayacak şekilde değerlendirme yapıldı. Hastanın parmağına seri olarak distalden başlanıp proksimale doğru ilerlenerek dokunuldu ve hastadan bir nokta-iki nokta ayırımı yapması istendi. İlk başta uçlar arasındaki mesafe 15mm'ye ayarlandı ve alınan doğru cevaplara göre mesafe azaltıldı. Hata riskini azaltmak için her denemeden önce 3-4 saniye ara verildi. Hastanın 3 denemeden ikisinde doğru ayırımı yapabildiği en az mesafe kaydedildi (16).

MRG, 1.5 Tesla magnet (Ge, Germany) cihazında gerçekleştirildi. Tek radyolog tarafından tüm MRG'ler sinovit, tenosinovit ve kemik lezyonları açısından incelendi. Sinovit ve kemik lezyonları OMERACT RA-MRI skorlama sistemi ile sınıflandırıldı. Kemik erozyon ve ödem sınıflamasında 15 kemik esas alındı. Bunlar distal ulna, distal radius, 8 karpal kemik ve 5 metakarp tabanından oluşmaktadır.

1. **Sinovit skorlaması:** Skorlama, 0= <2mm, 1= 2-4mm, 2=>4mm olarak yapıldı. Skorlamada radioulnar, radiokarpal, interkarpal ve karpometakarpal eklemler değerlendirildi. Toplam sinovit skoru hesaplandı.

2. **Kemik erozyon sınıflaması:** Skorlama 0=yok veya <2mm, 1=2-4mm, 2= >4mm olarak yapıldı. Toplam erozyon skoru hesaplandı.

3. **Kemik ödem sınıflaması:** Skorlama 0= yok veya tek kemiği minimal etkilemiş, 1= <%50 etkilenme (bir karpal kemik, ulna başı, distal radius subartiküler başı ve bir metakarp tabanı), 3= bir kemik içinde >%50 etkilenme olarak yapıldı. Toplam ödem skoru hesaplandı.

4. **Tenosinovit sınıflaması:** 6 ekstansör tendon, 2-5 fleksör digitorum, fleksör karpi radialis ve fleksör karpi ulnaris tendonları esas alındı. Skorlama; 0=tendon kılıf kontrastlanması negatif, 1=tendon kılıf kontrastlanması pozitif, kalınlaşması negatif, 2=tendon kılıf kontrastlanması ve kalınlaşması pozitif olarak yapıldı. Tenosinovit skoru hesaplandı (17,18).

Verilerin analizi *Statistical Package for Social Science* (SPSS) 11.5 paket programında yapıldı. Ölçümle elde edilen verilerin dağılımının normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelendi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma şeklinde ifade edildi. Gruplar arasında ölçümle elde edilen özellikler yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olup olmadığı *Student's t* ya da *Mann Whitney U* testiyle incelendi. Sıralanabilir değişkenlerin birbiriyle aralarında istatistiksel olarak anlamlı doğrusal ilişkinin olup olmadığı *Spearman* korelasyon katsayısı ve önemlilik düzeyi hesaplanarak araştırıldı. Kategorik karşılaştırmalar için

ki-kare veya *Fisher* kesin olasılık testi kullanılarak yapıldı. $p<0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bu çalışma ile ilgili yerel komiteden etik kurul onayı alındı. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve imzalı onayları alındı.

Bulgular

Çalışma 33'ü RA ve 33'ü kontrol grubunda yer alan toplam 66 olgu üzerinde yapıldı. RA grubuna alınan 33 hastanın 24'ü kadın (%72.7) ve 9'u erkek (%27.3) idi. Hastaların yaşları 26 ile 64 yıl arasında değişmekte olup ortalama yaş 46.39 ± 11.04 (26-64) yıldı. Çalışmaya dahil edilen kontrol grubunun yaş ortalaması 46.27 ± 10.90 (27-63) idi. İki grubun demografik verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). RA ve kontrol gruplarının demografik verileri Tablo-1'de verilmiştir.

Tablo-1. Grupların Demografik Özellikleri.

	RA grubu (n=33)	Kontrol grubu (n=33)
Yaş, ortalama± SD, yıl	46.4 ± 11.1	46.3 ± 10.9
VKİ, ortalama± SD, kg/m²	27.9 ± 5.5	27.8 ± 3.5
Cinsiyet, n (%)		
Kadın	24 (72.7)	24 (72.7)
Erkek	9 (27.3)	9 (27.3)
Dominant el, n (%)		
Sağ	29 (87.9)	32 (97.0)
Sol	4 (12.1)	1 (3.0)
Meslek, n (%)		
Ev hanımı	21 (63.6)	20 (60.6)
Memur	3 (9.1)	9 (27.3)
İşçi	9 (27.3)	4 (12.1)
Eli aşırı kullanım hikayesi, n (%)		
Var	14 (42.4)	10 (30.3)
Yok	19 (57.6)	23 (69.7)

VKİ: Vücut kitle indeksi; $p>0.05$ (tüm parametreler için).

Tablo-2. RA Grubunun Klinik Özellikleri.

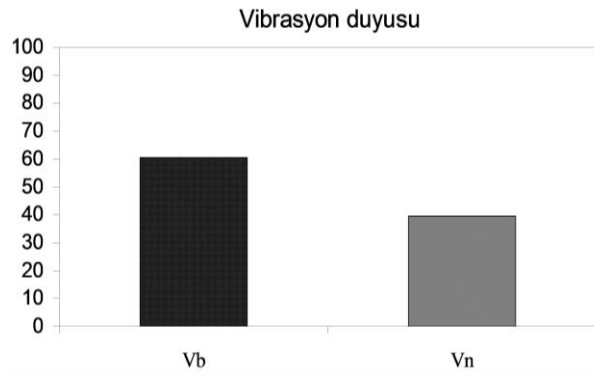
	RA grubu (n=33)
Ağrı, ortalama±SD, (VAS)	4.1 ± 2.3
Hassas eklem, ortalama±SD	5.2 ± 3.8
Şiş eklem, ortalama±SD	1 ± 0.9
RF, n (%)	
pozitif	26 (78.8)
negatif	7 (21.2)

VAS: Vizüel analog skala; RF: Romatoid faktör

Tüm hastalar hastalık modifiye edici ilaçların aktif kullanımı ile bir tedavi protokolü içerisinde kontrol altında bulundurulmaktaydı. Hastaların 18'inde (%54.5) elde herhangi bir deformite saptanmazken 15 hastada

(%45.5) en az bir deformite saptandı. RA grubunun klinik özellikleri Tablo-2'de gösterilmiştir.

Elin duyuşal değeriendirilmesinde kullanılan ağrı, dokunma, sıcak-soğuk ve pozisyon duyuları tüm hastalarda normal olarak bulundu. Tüm hastalar vibrasyon duyusunu doğru lokalize etti. Fakat hastaların 20'si (%60.6) vibrasyon duyusu şiddetinde azalma olduğunu ifade etti. RA grubunda vibrasyon duyusu normal olanlarla bozuk olanların dağılımı Şekil-1'de gösterilmiştir.



Şekil-1. RA grubunda vibrasyon duyusu normal olanlarla bozuk olanların dağılımı.

İki nokta diskriminasyon değeri RA grubunda kontrol gruba göre, değeriendirilen tüm düzeylerde daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Her iki grubun iki nokta diskriminasyon değeri Tablo-3'de gösterilmiştir.

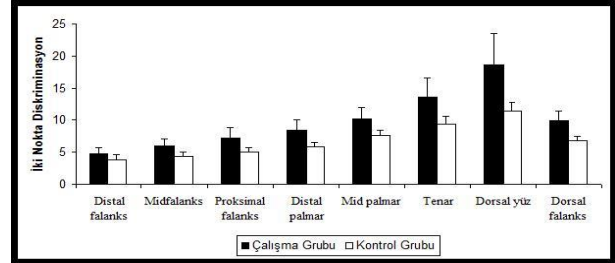
Tablo-3. RA ve Kontrol Gruplarının İki Nokta Diskriminasyon Değeri.

	RA grubu* (n=33)	Kontrol grubu* (n=33)	P
Distal falanks	4.7 ± 0.9	3.8 ± 0.7	$p<0.001$
Midfalanks	5.9 ± 1.1	4.3 ± 0.6	$p<0.001$
Proksimal falanks	7.1 ± 1.7	5.1 ± 0.6	$p<0.001$
Distal palmar	8.3 ± 1.7	5.7 ± 0.7	$p<0.001$
Midpalmar	10.1 ± 1.8	7.5 ± 0.8	$p<0.001$
Tenar	13.5 ± 3.1	9.4 ± 1.1	$p<0.001$
Dorsal yüz	17.6 ± 3.2	11.3 ± 1.4	$p<0.001$
Dorsal falanks	9.8 ± 1.4	6.7 ± 0.7	$p<0.001$

*Değeri, ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

RA grubunda iki nokta diskriminasyon değeri, distal falanks düzeyinde 8 hastada (%24.2), midfalanks düzeyinde 11 hastada (%33.3), proksimal falanks düzeyinde 15 hastada (%45.5), distal palmar düzeyde 15 hastada (%45.5), midpalmar düzeyde 21 hastada (%63.6), tenar düzeyde 30 hastada (%90.9), dorsal yüz düzeyinde 30 hastada (%63.6) ve dorsal falanks

düzeyinde 21 hastada (%63.6) yüksek olarak bulundu. İki nokta diskriminasyon değeriendirilmesinde gruplar arasındaki dağılımı Şekil-2'de gösterilmiştir.

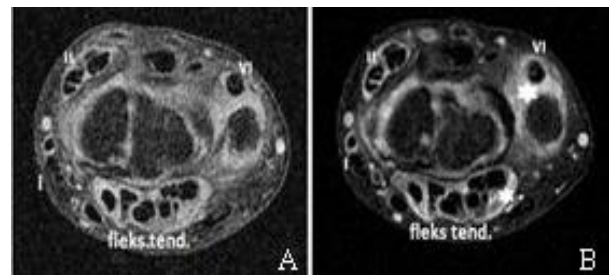


Şekil-2. Gruplar arasında iki nokta diskriminasyon düzeylerinin dağılımı.

RA grubunun dominant el MRG'leri erozyon, kemik iliği ödemi, sinovit ve tenosinovit açısından değeriendirildi. MRG bulguları ortalama değeri Tablo-4'de verilmiştir. Erozyon ve kemik iliği ödemi en sık kapitat, skafoid ve lunat karpal kemiklerde saptandı. En sık tutulan tendon ekstansör karpi ulnaris tendonuydu. Sinoviyal kalınlaşma en sık interkarpal ve distal radioulnar eklemlerde görüldü. RA'lı bir hastanın pre ve post-kontrast MR görüntüleri Şekil-3'de gösterilmiştir.

Tablo-4. RA Grubunda MRG'de Değeriendirilen Bulguların Ortalama Skorları.

	n	RA grubu (ortalama±SD)
Erozyon skor	n=33	5.9 ± 5.0
Kemik iliği ödem skor	n=33	5.2 ± 5.0
Sinovit skor	n=31	2.3 ± 1.9
Tenosinovit skor	n=31	3.8 ± 3.9



Şekil-3. RA tanılı bir hastanın pre- (A) ve post-kontrast (B) aksiyal T1 ağırlıklı, proksimal karpal eklemler düzeyinden geçen MRG'de, extensor pollicis brevis (I. kompartman) extensor carpi radialis longus ve brevis (II. kompartman), extensor carpi ulnaris (IV. kompartman) ve fleksör tendonların çevresinde postkontrast incelemede belirginleşen tendon kılıfında kalınlaşma ve kontrastlanma (tenosinovit) ve bu seviyedeki karpal kemiklerde erozyon-ödem ile sinovyal kalınlaşma izlenmektedir.

Vibrasyon duyusunu azalmış olarak hissedenlerle normal şiddette hissedenlerin MRG bulguları karşılaştırıldı. Azalmış olarak hissedenlerde tenosinovit ve sinovit skorları, normal olarak hissedenlere göre

anlamli olarak yuksek bulundu (sirasıyla $p < 0.001$, $p < 0.05$).

RA grubunda iki nokta diskriminasyon değerleri yuksek olanların dorsal falanks, dorsal yüz, tenar ve distal palmar düzeylerindeki iki nokta diskriminasyon değerleri ile tenosinovit skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulundu ($p < 0.05$).

Tartışma

RA, tüm dünyada en sık görülen inflamatuvar artritir. Dünya genelinde populasyonun ortalama %1'ini etkiler (19). RA'da el tutulumu ve fonksiyonları, hasta değerlendirilmesinde en çok göz önünde tutulması gereken parametrelerdir. Hastaların el fonksiyonlarındaki bozulmalar günlük yaşamlarını olumsuz yönde etkileyebileceği için, el ve el bileğindeki kısıtlılık ve yetersizlikler belirlenerek fonksiyonlar yakından takip edilmeli, çabuk ve kalıcı önlemler alınmalıdır (20,21). Bunun sağlanmasındaki önemli faktörlerden biri ise deformite ve fonksiyon kayıpları gelişmeden önce hastalığın tanınması ve takip edilmesidir.

Biz bu çalışmamızda RA'da elin duyuşal durumu ile el MRG'deki yumuşak doku değişiklikleri arasındaki ilişkiyi araştırdık. RA'da hem periferik hem de otonomik nöropati görülebilir. Santral sinir sistem tutulumu olabileceği de gösterilmiştir. Nöropati; sinoviyal hipertrofiye bağlı sinir kompresyonuna, vaskülit ve ilaç toksisitesine bağlı olarak gelişebilir (4-6). Hastaların %65'inde subklinik nöropati mevcuttur (22). RA'lı hastaların %1-10'nunda klinik bulguların görüldüğü vaskülit tablosu gelişir (23).

Bekkelund ve ark. (24) yaptığı çalışmada, RA'lı hastalarda vibrasyon duyusu eşik değerleri daha yüksek bulunurken sıcak ve soğuk eşik değerlerinde ise kontrollere göre anlamlı fark bulunamamıştır. Agarwal ve ark. (4) RA'da klinik ve elektrofizyolojik nöropatileri araştırmak için yaptıkları çalışmada hastalar periferik nöropati açısından klinik ve elektrofizyolojik olarak değerlendirilmiştir. Hastaların %8'inde vibrasyon duyusu bozuk bulunup, %65'inde elektrofizyolojik olarak nöropati kanıtı saptamışlar. Elektrofizyolojik olarak nöropati kanıtı bulunan hastaların ise sadece %25'inde nöropati semptom ve bulguları saptanmıştır. Bu çalışmada klinik parametrelerle elektrofizyolojik parametreler korele değilken, Weller ve ark. (25) yaptığı çalışmada, korele bulunmuştur. Lanzillo ve ark. (22) yaptığı çalışmada da vakaların %65'inde subklinik nöropati tespit edilmiştir. Good ve ark. (26), bu oranı %83 olarak bulmuş, fakat çalışmalarında, hastaların %33'ünün DM'i olduğu belirtilmiştir. Helliwell ve ark. (27) RA'daki eklem tutukluğunun mekanoreseptör eşik değerlerinde değişme ile ilişkisini araştırmak amacıyla yaptığı çalışmada RA'lı hastalarda vibrasyon duyusunun algılanma eşiği ölçülmüş ve sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında iki grup arasında fark bulunamamıştır.

Duyuların algılanmasında rolü olan mekanoreseptörlerin myotendinöz bileşkelerde ve tendonlarda varlığı gösterilmiştir (28,29). Ferrell ve ark. (30), yaptığı çalışmada, pozisyon duyusunda eklem reseptörlerinin önemli rolü olabileceği gösterilmiş ve eklem hastalıklarının da proprioseptif duyuları etkileyebileceğini düşünmenin mantıklı olabileceği yorumu yapılmıştır. Başka bir çalışmada RA'lı hastalarda proksimal interfalangeal eklemde pozisyon duyusu değerlendirilmiş ve bu eklemde parmağın pozisyon değişikliklerine duyarlılıkta azalma olduğu gösterilmiştir (31). Çalışmamızda da Bekkelund ve ark. (24), yaptıkları çalışma ile uyumlu olarak sıcak ve soğuk duyuları normal ve vibrasyon duyusu bozuk olarak bulundu. Biz çalışmamızda 256Hz'lik diapozon kullandık. Bekkelund ve ark.(24) yaptığı çalışmada ise eşik değeri saptamaya yarayan *biothesiometer* kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda hastalarda vibrasyon duyusunun lokalizasyonunda herhangi bir bozukluk saptanmazken hastaların 20'sinde (%60.6) vibrasyon duyusunun şiddeti azalmış olarak bulundu. Bizim çalışmamızda Ferrell ve ark. (30) yaptığı çalışmadan farklı olarak pozisyon duyusu RA'lı hastalarda normal olarak bulundu. Bunda Ferrell ve ark. (30) bilgisayar destekli cihaz ile pozisyon duyusunu değerlendirmelerinin rolü olabilir. Böylece Ferrell ve ark. (30) yaptığı çalışmada pozisyon duyusunda açısız bozukluk olduğu gösterilebilmiştir. Biz ise çalışmamızda manuel olarak hareket düzlemine paralel şekilde parmak laterallerden kavrandıktan sonra fleksiyon-ekstansiyon yönünde hareketler yapıp hastadan hareket yönünü tanımlaması istedik. Bu yöntem Ferrell ve ark. (30) yöntemine göre pozisyon duyusunu kaba şekilde değerlendirmektedir.

Duyu değerlendirmesinde kullanılan muayene yöntemlerinden biri de iki nokta diskriminasyon duyusudur. Biz, çalışmamızda elde 8 düzeyde iki nokta diskriminasyon duyusuna değerlendirdik. İki nokta diskriminasyon değerleri RA grubunda kontrol grubuna göre değerlendirilen tüm düzeylerde anlamlı derecede yüksek bulundu. Çalışmamızın sonuçlarına göre RA'lı hastalarda vibrasyon ve iki nokta diskriminasyon duyularında bozulma tenosinovitle korele bulunmuş ve bu durum tenosinovyum tarafından üretildiği gösterilen proinflamatuvar sitokin ve proteolitik enzimlerin mekanoreseptörlerde yol açtığı distorsiyonla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Tenosinovyumun ürettiği proinflamatuvar sitokin ve proteolitik enzimlerin, RA'da görülen doku yıkımında oldukça önemli olduğu gösterilmiştir (32). Aeberli ve ark. (33) yaptığı bir çalışmada RA'da tenosinovyumdan yüksek miktarlarda MMP-1, MMP-2 ve MMP-13 gibi proteolitik enzimlerin üretildiği saptanmıştır. Pay ve ark. (34) yaptığı çalışmada ise sinoviyal MMP-1 düzeyleri, Behçet hastalığı, RA ve FMF'te anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Jain ve ark. (32), RA'lı hastaların tenosinovyumdan örnek alarak vasküler endotel büyüme

faktörü, matriks metalloproteinazlar ve doku inhibitör matriks metalloproteinaz 1 düzeyini araştırdığı çalışmada, proteolitik enzim düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu bulgulara göre matriks metalloproteinazlar sitokin aracılı inflamasyonun göstergesi olabilir ve matriks metalloproteinazlar proteolitik enzimler olduğundan tendon yapısında oluşturdukları hasarla vibrasyon şiddetinde ve iki nokta diskriminasyonda bozulmaya yol açabilir.

Sonuç

Çalışmamızda, RA'lı hastalarda vibrasyon ve iki nokta diskriminasyon değerleri kontrol grubuna göre bozuk bulundu. Tenosinovyum tarafından üretildiği gösterilen proinflamatuvar sitokin ve proteolitik enzimlerin, tendon ve

myotendinöz bileşkelerde bulunan mekanoreseptörleri etkileyerek duyuusal bozukluklara yol açabileceğini düşündüğümüzden dolayı RA'lı hastalarda diğer klinik değerlendirme parametrelerine ek olarak ayrıntılı duyu ve nörolojik muayene yapılması oldukça önemlidir.

RA'da sık görülen bir patoloji olan tendon tutulumunun şiddeti ve rüptür gelişme riskinin klinik muayene ve semptomların ciddiyeti ile tahmin edilemeyebileceği çeşitli çalışmalarla da gösterildiğinden, tendinopatinin MRG ile değerlendirilmesi klinik muayeneye üstün olabilir. Tendinopatinin tanısı, takibi ve tedavisinin planlanmasında MRG destekleyici görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Eberhardt KB, Fex E. Functional impairment and disability in early rheumatoid arthritis-development over 5 years. *J Rheumatol* 1995; 22(6):1037-42.
2. Lefevre-Colau MM, Poiradeau S, Fermanian J, et al. Responsiveness of the Cochin rheumatoid hand disability scale after surgery. *Rheumatology* 2001;40(8):843-50.
3. Matteson EL. Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis and systemic involvement. Hochberg MK, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). Volume 1, 3rd ed., 2003:781-92.
4. Agarwal V, Singh R, Wiclaf S, et al. A clinical, electrophysiological, and pathological study of neuropathy in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008;27(7):841-4.
5. Chamberlain MA, Bruckner FE. Rheumatoid neuropathy. Clinical and electrophysiological features. *Ann Rheum Dis* 1979;29(6):609-16.
6. Toussiot E, Serratrice G, Valentin P. Autonomic nervous system involvement in rheumatoid arthritis. 50 cases. *Rheumatol* 1993;20(9):1508-14.
7. Calder KM, Martin A, Lydiate J, MacDermid JC, Galea V, MacIntyre NJ. Sensory nerve action potentials and sensory perception in women with arthritis of the hand. *J NeuroEng Rehabil* 2012;9(1):27-37.
8. Muramatsu K, Tanaka H, Taguchi T. Peripheral neuropathies of the forearm and hand in rheumatoid arthritis: diagnosis and options for treatment. *Rheumatol Int* 2008;28(10):951-7.
9. Dellhag B, Hosseini N, Bremell T, Inqvarsson PE. Disturbed grip function in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28(12):2624-33.
10. Dellhag B, Burckhardt CS. Predictors of hand function in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 1995;8(1):16-20.
11. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31(3):315-24.
12. Johnson KS. Upper extremity functional capacity evaluation. Hunter JM, Mackin EJ, Callahan AD (eds). *Rehabilitation of the Hand: Surgery and Therapy*. Volume 2, 4th Edition; St Louis: Mosby; 1995:1739-74.
13. Waylett-Rendall J. Sensibility evaluation and rehabilitation. *Orthop Cl North Am* 1988;19(1):43-56.
14. Gilman S. Joint position sense and vibration sense: anatomical organisation and assessment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73(5):473-7.
15. Callahan AD. Sensibility assessment: prerequisites and techniques for nerve lesions in continuity and nerve lacerations. Hunter JM, Mackin EJ, Callahan AD (eds). *Rehabilitation of the Hand: Surgery and Therapy*. Volume 1, 4th ed. St Louis: Mosby; 1995:129-52.
16. Swanson AB, Swanson GG, Hagert CG. Evaluation of impairment of hand function. Hunter JM, Mackin EJ, Callahan AD (eds). *Rehabilitation of the Hand: Surgery and Therapy*. Volume 2, 4th Edition. St Louis: Mosby; 1995:1839-96.
17. Boutry N, Hachulla E, Flipo RM, Cortet B, Cotten A. MR imaging findings in hands in early rheumatoid arthritis: Comparison with those in systemic lupus erythematosus and primary Sjogren syndrome. *Radiology* 2005;236(2):593-600.
18. McQueen FM, Stewart N, Crabbe J, et al. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosions at four months after symptom onset. *Ann Rheum Dis* 1998;57(6):350-6.
19. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2006;36(3):182-8.
20. Hakkinen A, Kautiainen H, Hannonen P, Ylinen J, Makinen H, Sokka T. Muscle strength, pain and disease activity explain individual subdimensions of the Health Assessment Questionnaire disability index, especially in women with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65(1):30-4.
21. Stucki G, Bruhlmann P, Stucki S, Michel BA. Isometric muscle strength is an indicator of self-reported physical functional disability in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1998;37(6):643-8.
22. Lanzillo B, Pappone N, Crisci C, di Girolamo C, Massini R, Caruso G. Subclinical peripheral nerve involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41(7):1196-202

23. Peyronnard JM, Charron L, Beaudet F, Couture F. Vasculitis neuropathy in rheumatoid disease and Sjögren syndrome. *Neurology* 1982; 32 (8):839-45.
24. Bekkelund SI, Mellgren SI, Prøven A, Husby G. Quantified neurological examination with emphasis on motor and sensory functions in patients with rheumatoid arthritis and controls. *Br J Rheumatol.* 1996; 35(11):1116-21.
25. Weller RO, Bruckner FE, Chamberlain MA. Rheumatoid neuropathy: A histopathological and electrophysiological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1970;33(5):592-604.
26. Good AF, Cristopher RP, Koepke GH, Bender LF, Tarter ME. Peripheral neuropathy associated with rheumatoid arthritis: A clinical and electrodiagnostic study of 70 consecutive rheumatoid arthritis patients. *Ann Intern Med* 1965;63(1):87-99.
27. Helliwell PS. Normal vibration perception thresholds in rheumatoid arthritis-evidence against the neurogenic theory of articular stiffness. *Clin Rheumatol* 1994;13(1):51-3.
28. Zimmy ML, DePaolo C, Dabezies E. Mechanoreceptors in the flexor tendons of the hand. *J Hand Surg Br* 1989;14(2):229-31.
29. Jozsa L, Balint J, Kannus P, Jarvinen M, Lehto M. Mechanoreceptors in human myotendinous junction. *Muscle Nerve* 1993;16(5):453-7.
30. Ferrell WR, Craske B. Contribution of joint and muscle afferents to position sense at the human proximal interphalangeal joint. *Exp Physiol* 1992;77(2):331-42.
31. Ferrell WR, Crighton A, Sturrock R. Position sense at the proximal interphalangeal joint is distorted in patients with rheumatoid arthritis of finger joints. *Exp Physiol* 1992;77(5):675-80.
32. Jain A, Nanchahal J, Troeberg L, Green P, Brennan F. Production of cytokines, vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinases, and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 by tenosynovium demonstrates its potential for tendon destruction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44(8):1754-60.
33. Aeberli D, Oertle S, Mauron H, Reichenbach S, Jordi B, Villiger PM. Inhibition of the TNF-pathway: use of infliximab and etanercept as remission-inducing agents in cases of therapy-resistant chronic inflammatory disorders. *Swiss Med Wkly* 2002;132(29-30):414-22.
34. Pay S, Erdem H, Serdar M, Dinç A, Şimşek I, Turan M. Comparison of synovial MMP-1 and TIMP-1 levels in patients with various inflammatory arthritides: Is there any difference between rheumatoid arthritis, Behcet's disease and familial Mediterranean fever? *Clin Rheumatol* 2002;21(6):511-5.

Üriner sistem taşı olan hastalarda tam idrar analizi idrar kültürü ile uyumlu mu?

Is there a correlation between urine culture and urine analysis for patients with urinary stones?

Türk H İšoğlu C S Yoldaş M Karabıçak M Ekin R G Zorlu F

İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Özet**Amaç:** Böbrek ve/veya üreter taşı olan hastalarda tam idrar analizinin idrar kültürü sonucu ile karşılaştırılması ve güvenilirliğinin değerlendirilmesini amaçlandı.**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2011-Ocak 2013 tarihleri arasında başvuran semptomatik idrar yolları enfeksiyonu (İYE) ön tanısı ile üreter ve/veya böbrek taşı olup tam idrar tetkiki (TİT), idrar mikroskopisi ve idrar kültürü istenen 300 hasta (Grup 1) çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak (Grup 2) aynı tarihler arasında semptomatik İYE ön tanısı ile kliniğimize başvuran TİT, idrar mikroskopisi ve idrar kültürü olan 300 hasta incelendi. Her 3 tetkiki olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Sonuçlar ki-kare test ve *student t-test* SPSS v.19.0 kullanılarak değerlendirildi. 0.05'ten küçük p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.**Bulgular:** Hastaların 68 (%11.3)'inde idrar kültüründe üreme oldu, en çok üreyen bakteri E. coli (%77.9) olarak görüldü. Taş olan hastaların 29 (%9.9)'unda, taş olmayan hastaların ise 39 (%13)'unda idrar kültüründe üreme oldu. Grup 1'de nitrit, lökosit, eritrosit ve mikroskopide bakteri görülmesinin negatif prediktif değerleri sırasıyla %93, %96, %96, %90 olarak bulundu. Grup 2 de ise nitrit, lökosit, eritrosit, mikroskopide bakteri görülmesinin negatif prediktif değerleri sırasıyla %88.8, %93.3, %93.2, %87.1 olarak bulundu.**Sonuç:** Kliniği İYE ile uyumlu hastalar için bakteriüri, piyüri, hematüri ve nitrit testleri tek başlarına tanı koymak için yeterli olmayıp özellikle komplike İYE düşünülen hastalar kültür sonuçları ile birlikte değerlendirilmelidir. Üriner sistem taşı olan hastalarda da bu tetkikler aynı şekilde kullanılabilir. Ancak bu hasta grubu komplike İYE sınıfında değerlendirildiği için mutlaka idrar kültürü yapılmalıdır.**Anahtar Sözcükler:** İdrar yolu enfeksiyonu, üriner sistem taşı.**Summary****Aim:** The aim of the study is compare the reliability and efficacy of full urine tests and urine cultures in kidney and/or ureter stone patients.**Materials and Methods:** Between January 2011- January 2013, 471 patients who were admitted to our clinic with symptomatic ureter and/or kidney stones were evaluated (Group 1). These patients had a full urine test, urine microscopy and urine culture. The control group (Group 2), consisted the patients who admitted with symptomatic urinary tract infection (UTI) in the same period. The patients who did not have all three diagnostic tests were excluded. Results were evaluated with chi-square and student's t test by SPSS v.19.0. $p < 0.05$ is considered as statistically significant.**Results:** Sixty-eight (11.3%) patients had a positive urine culture. E.coli (77.9%) is the mostly isolated bacteria. Twenty-nine (9.9%) of stone patients and 39 (%13) of non-stone patients had a positive urine culture. For Group 1, negative predictive values of nitrite, leucocyte, erythrocyte and bacteria seen in microscopy were 93%, 96%, 96% and 90%, respectively. For Group 2, negative predictive values of nitrite, leucocyte, erythrocyte and bacteria seen in microscopy are 88.8%, 93.3%, 93.2% and 87.1%, respectively.**Conclusion:** Full urine tests (pyuria, hematuria, bacteriuria, nitrite tests), are not enough to diagnose urinary tract infection, especially for complicated UTI. These tests should be correlated with urine cultures. Full urine tests can also be used in urinary stone patients safely. However, urinary stone patients with UTI can also be categorized as complicated UTI, and all should be evaluated by urine culture.**Key Words:** Urinary tract infection, urinary tract stone.

Yazışma Adresi: Hakan TÜRK

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği,
İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 07.04.2014 Kabul Tarihi: 25.06.2014

Giriş

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE) asemptomatik sistitten septik şoka kadar gidebilen ve çoğunlukla bakterilerin sebep olduğu, toplumda yaygın olarak görülen enfeksiyonlardır (1,2). Bu enfeksiyonlar üst ve alt üriner sistem enfeksiyonları olmak üzere iki grupta incelenmektedir. Mesane ve üretranın etkilenmesi alt üriner sistem enfeksiyonu; üreter, pelvis ve böbreklerin etkilenmesi ise üst üriner sistem enfeksiyonu olarak adlandırılmaktadır. Ayrıca bu enfeksiyonlar, komplike enfeksiyonlar (altta yatan bir üriner sistem anomalisi, geçirilmiş cerrahi, taş veya üriner sistem tümörü gibi sistemik hastalık varlığında) ve komplike olmayan enfeksiyonlar (altta yatan bir hastalık veya anomali olmayan) olarak iki başlık halinde incelenmektedir (3,4).

İYE'nin genel toplumda en sık görülen bakteriyel enfeksiyon olduğu belirtilmektedir (4). Amerika'da İYE nedeniyle yılda 7 milyon poliklinik, 1 milyon acil servis başvurusu bildirilmiş ve bunların 100 bini hastaneye yatışla sonuçlanmıştır (5). Bu oranlar göz önüne alındığında İYE tanısı, İYE'nin önlenmesi ve tedavisi büyük önem kazanmaktadır. Ekonomik boyut değerlendirildiğinde ise bu durum daha da önemli hale gelmektedir (5,6).

İYE semptomlarının olması, tanı koymada etkili olabilen ancak her zaman gerçek enfeksiyon varlığını göstermemektedir (3,7,8). İYE semptomları içinde ateş, pollaküri, ani sıkışma hissi, dizüri, idrar akımında yavaşlama, noktüri, suprapubik veya yan ağrısı sayılabilir (9). Bununla birlikte tüm bu semptomlar enfeksiyon dışı bazı durumlarda da ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle laboratuvar tetkikleri ile tanı desteklenmelidir. Laboratuvar bulguları ise piyüri, bakteriüri, lökosit esteraz pozitifliği, nitrit pozitifliği ve idrar kültüründe patojen bakteri üremesidir (10,11). İYE toplumda çok sık görüldüğünden, ciddi işgücü kaybına ve hayat kalitesinin bozulmasına neden olduğundan dolayı hastalığın etkili ve hızlı tedavisi önem arz etmektedir. Yapılan çalışmalarda idrar analizi ile tespit edilen piyüri, proteinüri, nitrit ve lökosit esterazın pozitifliği ile kültürde üreme arasında her zaman korelasyonun olmayabileceği gösterilmiştir (8,12-14). Bu çalışmada komplike olmayan ve komplike (üreter veya böbrek taşı olan) olan hastalarda tam idrar analizi ile idrar kültürünün İYE'de tanısal değer ve etkinliğini araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Üroloji polikliniğine Ocak 2011-Ocak 2013 tarihleri arasında başvuran semptomatik İYE ön tanısı alan, üreter ve/veya böbrek taşı olan 471 hasta incelendi. Tam idrar tahlili (TİT), idrar mikroskopisi ve idrar kültürü beraber istenen ve bilgilerine ulaşılabilen 300 hasta çalışmaya dahil edildi.

Kontrol grubu olarak semptomatik İYE ön tanısı ile kliniğimize başvuran TİT, idrar mikroskopisi, idrar kültürü eş zamanlı istenen 300 hasta çalışmaya dahil edildi. Her üç tetkik beraber istenmeyen, tetkiklerine ulaşılamayan ve antibiyotik tedavisi alan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Bu hastalara öncelikle tam otomatik idrar analizörü (IQ 200 IRIS Diagnostics, ABD) kullanılarak idrarın kimyasal ve mikroskopik analizi yapıldı. Ardından tüm hastalardan idrar kültürü isteği yapıldı. Piyüri ve hematüri için ayrıca idrar örnekleri manuel olarak 3000 devirde 3 dakika santrifüj edildi. Mikroskopta X400 büyütmede her alanda ≥ 5 beyaz küre piyüri açısından, ≥ 3 eritrosit hematüri açısından pozitif kabul edildi. İdrar kültüründe $\geq 10^3$ cfu/mL miktarında üreme olması durumunda kültür pozitif olarak kabul edildi. İzole edilen bakteriler konvansiyonel yöntemlerle tanımlandı. Konvansiyonel yöntemle tanımlanamayan izolatlar tam otomatize identifikasyon ve antibiyogram cihazı (VİTEK 2 compact Biomerieux, Fransa) ile tanımlandı. Hastalar diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), ürolojik girişim öyküsü, üriner sistem tümör varlığı, böbrek taşı, üreter taşı ve daha önce İYE nedeniyle antibiyotik tedavisi alıp almaması yönünden incelendi. Sonuçlar ki-kare test, student t-test ve ROC eğrisi ile SPSS v. 19.0 kullanılarak değerlendirildi. p değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Üreter ve/veya böbrek taşı bilgisayarlı tomografi ile gösterilmiş olan ve İYE semptomları ile başvuran 300 hasta (Grup 1), bilgisayarlı tüm batın tomografi ile üriner sistem taşı olmadığı gösterilmiş semptomatik İYE ön tanısı alan 300 hasta (Grup 2) ise kontrol grubu olarak alındı. Grup 1'de ortalama yaş 45.9 (± 13.9) yıl, Grup 2'de ortalama yaş 34.9 (± 11.7) yıl olup Grup 1'de hastaların %31.7'si kadın, %68.3'ü erkek; Grup 2'de ise %44'ü kadın, %56'sı erkek idi (Tablo-1).

Tablo-1. Gruplara Göre Hastaların Karakteristik Bilgileri.

	GRUP 1 n (%)	GRUP 2 n (%)	p
Kadın	95 (31.7%)	132 (44%)	<0.05
Erkek	205 (68.3%)	168 (56%)	<0.05
Tümör öyküsü	2 (0.7%)	0 (0%)	=0.95
Diabetes mellitus	22 (7.3%)	10 (3.3%)	<0.05
Hipertansiyon	34 (11.3%)	23 (7.7%)	=0.90
Üreter taşı varlığı	167 (55.7%)	0 (0%)	<0.05
Komorbit varlığı	63 (21%)	40 (13.3%)	=0.98
Ürolojik girişim	3 (1%)	3 (1%)	
Önceden antibiyotik alınması	25 (8.3%)	12 (4%)	<0.05

Hastaların 68 (%11.3)'ünde idrar kültüründe üreme saptandı ve en çok üreyen bakteri *E.coli* (%77.9) ikinci sıklıkta üreyen bakteri ise *Klebsiella spp.* (%10) olduğu

görüldü. Yüz doksan (%31.7) hastada böbrek taşı, 110 (%18.3) hastada ise üreter taşı mevcuttu. Grup 1'deki hastaların 29 (%9.9)'unda, Grup 2'deki hastaların ise 39 (%13)'unda idrar kültüründe üreme oldu (Tablo-2).

Tablo-2. Gruplara Göre Tam İdrar Analizi ve İdrar Kültürü Sonuçlarının Dağılımı.

	GRUP 1 n (%)		GRUP 2 n (%)		p
	(+)	(-)	(+)	(-)	
Nitrit	33 (11%)	267 (89%)	57 (19%)	243 (81%)	0.85
Eritrosit	211 (70.3%)	89 (29.7%)	122 (40.7%)	178 (59.3%)	<0.05
Lökosit	171 (57%)	129 (43%)	95 (31.7%)	205 (68.3%)	<0.05
Bakteri	12 (4%)	142 (47.3%)	10 (3.3%)	218 (72.7%)	0.85
Kültürde Üreme	29 (9.7%)	271 (90.3)	39 (13%)	261 (87%)	0.08

Tablo-3. Grup 1'deki Hastaların Tam İdrar Analizi Sonuçlarının Değerlendirilmesi.

	GRUP 1 (%)			
	Özgüllük	Duyarlılık	PPD	NPD
Lökosit	48.6	41.7	8.3	1.3
Eritrosit	28.7	8.7	11	96
Bakteri	83.8	5.8	100	87.1
Nitrit	83.3	4	57	93

PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer.

Grup 1 de nitrit, lökosit, eritrosit ve mikroskopide bakteri görülmesinin pozitif prediktif değerleri (PPD) sırasıyla %57, %85, %11, %75 iken negatif prediktif değerler (NPD) sırasıyla %93, %96, %96, %90 olarak görüldü (Tablo-3). Grup 2'de ise nitrit, lökosit, eritrosit, mikroskopide bakteri görülmesinin pozitif prediktif değerleri sırasıyla %21, %72, %22, %100 iken negatif prediktif değerleri sırasıyla %88.8, %93.3, %93.2, %87.1 olarak tespit edildi (Tablo-4). Her iki grup arasında istatistiksel anlamlılık bulunamadı (p=0.98). Gruplar arasında komorbidite, geçirilmiş operasyon açısından anlamlı bir fark yoktu.

Tablo-4. Grup 2'deki Hastaların Tam İdrar Analizi Sonuçlarının Değerlendirilmesi.

	GRUP 2 (%)			
	Özgüllük	Duyarlılık	PPD	NPD
Lökosit	68.3	23	8.6	4.3
Eritrosit	55.3	9	22.1	93.2
Bakteri	83.3	4,4	75	90
Nitrit	72	4	21	88.8

PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer.

Tartışma

İYE toplumunda oldukça sık görülen, ciddi işgücü kaybı ve hayat kalitesinde bozulmaya yol açan bir enfeksiyon hastalığıdır (5). Asemptomatik olabileceği gibi septik şoka kadar gidebilen ölümcül tablolara neden olabilir (1). Bu nedenle hızlı tanı ve tedavisi önemlidir. Enfeksiyon tanısı için kullanılan yöntemlerin pozitif ve negatif prediktif değerlerinin saptanması, bu enfeksiyonlara tanı konulmasında yol gösterici olmaktadır. Yapılan çalışmalarda, piyüri, proteinüri, nitrit pozitifliği, lökosit esteraz pozitifliği ile idrar kültürü pozitifliklerinin duyarlılık ve özgüllükleri, negatif ve pozitif prediktif değerleri incelenmiş, farklı sonuçlar elde edilmiştir. Tunga ve ark. (13), yaptıkları bir çalışmada idrarda pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değer (NPD)'leri sırasıyla lökosit esteraz için %79'a %61, lökositüri için %81'e %60, nitrit için %100'e %50 olarak tespit etmişlerdir(13). Bilgilerimize göre literatürde üriner sistem taşı olan hastaların TİT ve idrar mikroskopisi ile idrar kültürü arasındaki korelasyon değerlendirilmemiştir. Üriner sistem taşı olan hastalarda taşın mukoza irritasyonu ve lokal reaksiyonuna bağlı idrarda eritrosit, lökosit görülebilmektedir. Bu çalışmada tam idrar analizinde bakılan ve kültür beklenmeden tedavi başlanabilmesine imkan tanıyan eritrosit, lökosit ve nitrit pozitifliğinin, üreter ve böbrek taşı olan hastalarda idrar kültürü sonuçları ile ilişkili olup olmadığı değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada Grup 1 ve Grup 2'de sırasıyla piyüri için %85-%72, nitrit için %57-%21, hematüri için %11-%22.1 ve bakteriüri için %75-%100 PPD saptanmıştır. Bu testler arasında piyüri olması ve bakteri görülmesi, her iki grup için yüksek PPD ile dikkati çekmektedir. Buna göre tam idrar tetkikinde piyüri varlığı ve idrar mikroskopisinde bakteri görülmesi her iki grup için yüksek ihtimalle idrar kültüründe üreme olacağını öngörmektedir. Yapılan çalışmalarda nitrit testi duyarlılıkları %35-45 arası bulunmuştur (15,16). Bu çalışmada ise bu araştırmaların aksine nitrit testinin duyarlılığı %4, özgüllüğü ise değerlendirilen diğer parametreler içerisinde bakteriüri ile birlikte en yüksek özgüllük değeri olarak bulunmuştur (Grup 1'de %83.3, Grup 2'de %72). Bu sonuca göre, negatif olarak saptandığında kültür sonuçlarının da negatif olacağını en iyi öngörebileceğimiz testin nitrit testi ve bakteriüri olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca taş hastalarında da bu durumun geçerli olduğu görülmüştür.

Bu çalışmada bakteriüri yönünden özgüllük oranları Grup 1 ve Grup 2'de sırasıyla %83.8, %83.3 olarak tespit edilmiştir. Bakteriüri nitrit ile birlikte duyarlılığı en düşük (%5.8), özgüllüğü en yüksek olan parametrelerden olmuştur. Literatürde de bu sonuçlara benzer sonuçlar verilmiş olup, bakteriürinin duyarlılığının düşük, özgüllüğünün yüksek olmasının nedeni, idrar kültürünün

deki koloni sayısının düşük olmasına bağlanmıştır (17-19). Bakteriürinin düşük duyarlılık oranı, bu çalışmaya dahil edilen hastalarda bakteriüri olgularının az olmasına ve bakteriürisi olmayan hasta sayısının yüksek olmasına bağlı olabilir.

Bu çalışmada Grup 1'deki hastaların %9.9'unun, Grup 2'deki hastaların ise %13'ünün idrar kültüründe üreme saptanmıştır ancak bulunan sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,08$). Enfeksiyona bağlı böbrek taşı olan hastalarda daha yüksek oranda idrar kültüründe üreme saptanabilir (20).

Doğru tanı ve tedavi için günümüzde en iyi tanı testi hala idrar kültürüdür (21,22). İdrar mikroskopisi ve *dipstick* idrar analizi bir fikir verse de kesin tanıya götürememektedir. Bu sonuçlar tetkikin tek başına değil hastanın semptomları ile beraber değerlendirilerek karar verilmesi gerektiğini göstermektedir. Üriner sistemde taşı olan hastalar bazen İYE semptomları verebilmekte ve idrar analizinde lökosit ve eritrosit görülebilmektedir. Bu çalışmada taşı olan ve taşı olmayan hastalar *dipstick* idrar analizi, idrar mikroskopisi ve idrar kültürü ile değerlendirilmiş ve her iki grup arasında benzer sonuçlar bulunmuştur. Bu nedenle üriner sistem taşı olan hastalarda da bu tetkiklerin İYE ön tanısı koymada hasta semptomları ile birlikte değerlendirilerek kullanılabilir.

ceğini göstermiştir. Ancak *dipstick* idrar analizi ve idrar mikroskopisi hiçbir zaman idrar kültürünün yerini tutamamaktadır (14,20). Bu çalışmada incelenen parametreler arasında kültürle en yakından ilişkili olan test, *dipstick* nitrit testi ve bakteriüri olarak belirlenmiştir. Bu çalışmanın üriner sistem taşı olan hastalarda TİT ile idrar kültürünün karşılaştırıldığı ilk çalışma olması açısından önemlidir. Ancak çalışmanın retrospektif olması ve hasta sayısının az olması sınırlayıcı faktör olarak görülmüştür.

Sonuç

Kliniği İYE ile uyumlu hastalar için bakteriüri, piyüri, hematüri ve nitrit testleri tek başına tanı koymak için yeterli olmayıp özellikle komplike İYE düşünülen hastalar kültür sonuçları ile birlikte değerlendirilmelidir. Üriner sistem taşı olan hastalarda da bu tetkikler aynı şekilde kullanılabilir. Ancak bu hasta grubu komplike İYE olarak değerlendirildiği için mutlaka idrar kültürü yapılmalı ve ampirik olarak başlanan tedavi kültür antibiyogram testleri ile desteklenmelidir. TİT testinde yanlış pozitiflik ya da yanlış negatifliğe, steril piyüri yapan nedenler, kültürde değerlendirme dışı bırakılabilen düşük koloni sayısı (≤ 102 cfu/ml) ve doğru bir şekilde toplanmamış örnekler neden olabilmektedir.

Kaynaklar

1. Lane DR, Takhar SS. Diagnosis and management of urinary tract infection and pyelonephritis. *Emerg Med Clin North Am* 2011;29(3):539-52.
2. Stamm WE. Scientific and clinical challenges in the management of urinary tract infections. *Am J Med* 2002;113(Suppl 1A):1S-4S.
3. Koç M, Süleymanlar G. İdrar Yolu Enfeksiyonu, Pyelonefrit ve Reflü Nefropatisi (Çeviri). 7. Baskı. Ankara: MN Medikal & Nobel; 2008:253-72.
4. Kazancıoğlu R. İdrar Yolu İnfeksiyonları. *Nefroloji ve Hipertansiyon El Kitabı (Çeviri)*. 5. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2008:153-62.
5. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: Incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med* 2002;113(Suppl 1A):5S-13S.
6. Mathai D, Jones RN, Pfaller MA. Epidemiology and frequency of resistance among pathogens causing urinary tract infections in 1.510 hospitalized patients: A report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001;40(3):129-36.
7. Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med* 1993;329(18):1328-34.
8. Reller LB, Weinstein MP. Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients. *Clin Infect Dis* 2004;38(8):1150-8.
9. Naber KG, Bishop MC, Bjerklund-Johansen H, et al. EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). (Available from: <http://www.uroweb.org> 2008.)
10. Bruschi JL. Urinary tract infection in Males. (Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/231574>).
11. Tabak F. Enfeksiyon Hastalıkları. 3. Baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2009:225-30.
12. Kaçmaz B, Sultan N. Bakteriüri ve piyüri saptanmasında kullanılan iki yöntemin değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi* 2003;17(3):337-40.
13. Tunga M, Şen TA, Aktepe, OC, Altındış M. Üriner sistem enfeksiyon şüphesi olan çocuklarda tanımlayıcı laboratuvar testlerinin idrar kültür sonuçları ile karşılaştırılması. *Türk Ped Arş* 2002;37(3):150-5.
14. Van Nostrand JD, Junkins AD, Bartholdi RK. Poor predictive ability of urinalysis and microscopic examination to detect urinary tract infection. *Am J Clin Pathol* 2000;113(5):709-13.
15. Özer B, Söğüt S, Duran N, Özer C, Kuvandık G, Çetin M. Üriner sistem enfeksiyonlarında laboratuvar testlerinin tanı değerleri. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2007;37(2):152-6.
16. Hagay Z, Levy R, Miskin A, Milman D, Sharabi H, Insler V. Uriscreeen, a rapid enzymatic urine screening test: Useful predictor of significant bacteriuria in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1996; 87(3):410-3.

17. Carroll KC, Hale DC, Von Boerum DH, Reich GC, Hamilton LT, Matsen JM. Laboratory evaluation of urinary tract infections in an ambulatory clinic. *Am J Clin Pathol* 1994;101(1):100-3.
18. Tilton RE, Tilton RC. Automated direct antimicrobial susceptibility testing of microscopically screened urine cultures. *J Clin Microbiol* 1980;11(2):157-61.
19. Murray PR, Smith TB, McKinney TC. Clinical evaluation of three urine screening tests. *J Clin Microbiol* 1987; 25(3):467-70.
20. Flannigan R, Choy WH, Chew B, Lange D. Renal struvite stones-pathogenesis, microbiology, and management strategies. *Nat Rev Urol* 2014;11(6):333-41.
21. Parlaktaş SP, Bulut Y, Özüğurlu AF. İdrar yolu enfeksiyonu tanısında sediment mikroskopisi ve idrar striplerinin kullanımı: Tanısal değerleri ve idrar kültürü ile karşılaştırılması. *Fırat Tıp derg* 2003;8(4):179-82.
22. Gülcan A, Çelik G, Gülcan E, Cansever Z, Aladağ DM. İdrar yolu enfeksiyonu şüpheli hastalarda tam idrar analizi ve kültür sonuçlarının performans değerlendirilmesi. *Abant Med J* 2012;1(3):129-35.

An experience of successful triple valve surgery in mirror image dextrocardia with situs inversus totalis

Situs inversuslu ayna hayali dekstrocardi olgusunda başarılı üç kapak cerrahisi deneyimi

Akyuz M Isik O Ayık M F Atay Y

Ege University, Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery, Izmir, Turkey

Summary

Cardiac surgery in patients with a positional anomaly of the heart is technically challenging, and very few reports exist of such surgery in patients with dextrocardia. There are three types of situs: Situs solitus (normal), situs inversus (mirror image of normal), and situs ambiguous. Cardiac surgery for acquired valvular diseases in patients with mirror image dextrocardia and situs inversus is extremely rare. In this article, we report a surgical case of mitral and aortic valve replacement and tricuspid annuloplasty in a patient with mirror image dextrocardia and situs inversus.

Key Words: Dextrocardia, heart valve disease, situs inversus.

Özet

Kalbin pozisyonel anomalisi olan hastalarda kardiyak cerrahi teknik olarak zor olup dekstrocardili hastalarda cerrahi ile ilgili çok az sayıda yazı bulunmaktadır. Üç tip situs mevcuttur; situs solitus, situs inversus (ayna hayali) ve situs ambiguus. Ayna görüntüsü situs inversuslu ayna hayali dekstrocardili hastalarda sonradan gelişen kapak hastalıklarında kalp cerrahisi son derece nadirdir. Bu yazıda, aort ve mitral kapak replasmanı ve triküspit annuloplasti cerrahisi uygulanan situs inversuslu ayna hayali dekstrocardili olgu sunuldu.

Anahtar Sözcükler: Dekstrocardi, kalp kapak hastalığı, situs inversus.

Introduction

Dextrocardia is a cardiac positional anomaly in which the heart is located in the right hemithorax with its base-to-apex axis directed to the right and caudad. The malposition is intrinsic to the heart and not caused by extracardiac abnormalities. There are three types of situs: situs solitus (normal), situs inversus (mirror image of normal), and situs ambiguous. Situs applies to the pattern of the viscera as a whole and to each asymmetric viscus itself, such as the lung, liver, spleen, and gastrointestinal tract. Situs also applies to the heart as a whole and to each of the cardiac chambers because each is asymmetric (1).

Dextrocardia with situs inversus, L-loop ventricles, and inverted great arteries results from situs inversus with a concordant L-bulboventricular loop. This is the mirror image of normal and has been called "mirror-image dextrocardia" (1).

This is the most common type of dextrocardia in the general population (present in one or two in 20,000). The incidence of congenital heart disease is low, ranging from 2% to 5% (2). Dextrocardia with situs solitus, D-loop ventricles, and normally related great arteries results from failure of the final leftward shift of the ventricles during embryologic development. This has been termed "dextroversion" because the heart appears to be rotated into the right hemithorax relative to its normal position. Dextroversion is the second most common type of dextrocardia (3).

Valve surgery for acquired valvular lesions in dextrocardia with situs inversus is also rare. However, there is no study in the literature concerning triple valve surgery and dextrocardia with situs inversus totalis. In this case study, we report on a patient with dextrocardia with situs inversus, illustrating the anatomic issues and operative considerations particular to aortic, mitral and tricuspid valve surgery in patients with this condition.

Case Report

A 35 year old pregnant woman was followed medically with the diagnosis of rheumatic valvular (mitral and aortic valves) heart disease with dextrocardia and situs

Corresponding Author: Muhammet AKYUZ
Ege University Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery, Izmir, Turkey

Received: 18.11.2013 Accepted: 21.11.2013

inversus totalis. At the 28 weeks gestation she was admitted to the cardiology and obstetrics-gynecology department of our hospital with complaints of palpitation and progressive exertional dyspnea. With consent, she was advised to have an immediate birth. The patient subsequently underwent an urgent Cesarean section under general anesthesia and delivered a healthy female infant. She was referred to the cardiovascular department with a diagnosis of aortic and mitral valve stenosis and tricuspid valve insufficiency and compensated heart failure postnatal. The patient was taken to the intensive care unit (ICU). Chest radiograph revealed dextrocardia and discordant location of cardiac apex relative to stomach and liver shadow (Figure-1) and abdominal ultrasound examination confirmed the presence of situs inversus totalis. Findings showed a complete mirror image presentation of the cardiothoracic and visceral organs. Electrocardiogram (ECG) showed normal sinus rhythm (Figure-2).

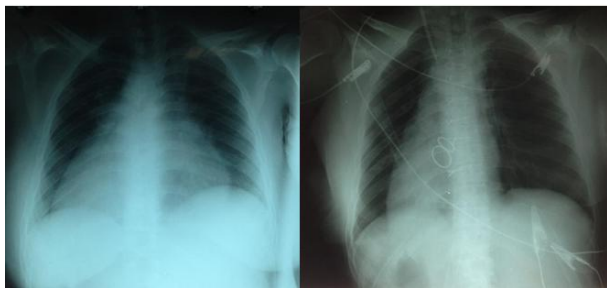


Figure-1. Preoperative and postoperative Chest X-Rays. The cardiac silhouette and gastric air bubble were evident on the right side and liver shadow on the left, indicating situs inversus.

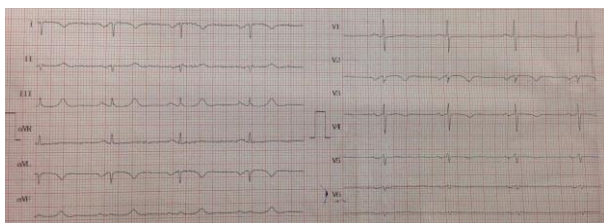


Figure-2. ECG findings. ECG showed a negative P, T and QRS waves in the I and aVL, positive QRS complexes (with upright P and T waves) in aVR. Absent R-wave progression in the chest leads (dominant S waves throughout).

At the transthoracic echocardiography, there was pericardial effusion, pleural fluid, pulmonary hypertension (110 mmHg), severe mitral stenosis (valve area <1 cm²), 3^o tricuspid insufficiency, severe aortic stenosis with 2-3^o aortic failure and mirror image dextrocardia. New York Heart Association (NYHA) functional class and left ventricular ejection fraction were 3 and 50%, respectively. She was put on medical therapy for prevention of heart failure.

Cardiac surgery was planned five days after the patient's admission to ICU. Mirror-image dextrocardia was seen after median sternotomy (Figure-3) and standard aortic-bicaval cannulation was performed. Cardiopulmonary bypass (CPB) under moderate hypothermia was established. Myocardial management was provided by antegrade intermittent cold and terminal warm blood cardioplegia. A left-sided left atriotomy provided excellent exposure of the mitral valve. After surgical examination, her mitral valve was replaced with a 27 mm St. Jude mechanical valve; and her aortic valve was replaced with a 19 mm St. Jude mechanical valve and tricuspid Kay annuloplasty. She was then weaned from CPB successfully and taken to the ICU. Aortic cross-clamp time was 112 minutes and total cardiopulmonary bypass time was 133 minutes. The patient's postoperative course was uneventful, and she was discharged on the 6th postoperative day in good condition and in sinus rhythm. The patient was followed up for four months with no complaints.

Postoperative transthoracic echocardiograms within the first postoperative week showed normofunctioning aortic and mitral mechanical valves, 1^o tricuspid valve insufficiency and systolic pulmonary artery pressure was 30 mmHg.

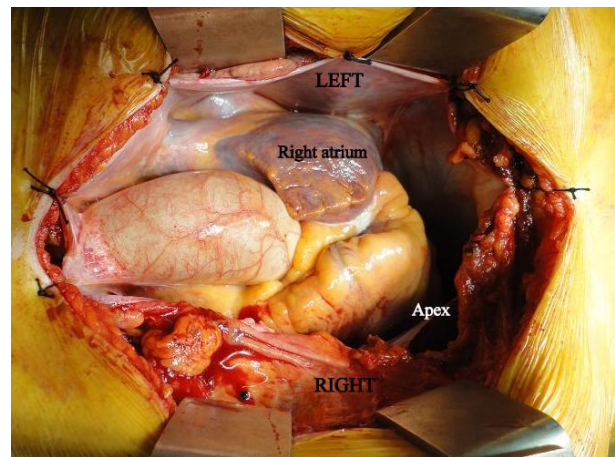


Figure-3. Mirror image of normal.

Discussion

Dextrocardia is a rare abnormality of the heart position (4) Most cases with situs solitus are associated with other cardiac or noncardiac malformations. However, patients with situs inversus totalis (as in our patient) rarely have other associated malformations (4,5). One of the earliest observations of abnormal location of the internal organs is said to have been made by Aristotle (6). Dextrocardia should alert clinicians and surgeons to the possibility of associated cardiac malformations, and a well-established description of the whole situs should

be known prior to surgery. Echocardiography can easily be used to confirm the presence or absence of valvular disease and other cardiac malformations (7). However, there are only a few case reports in the literature on double valve replacement in isolated dextrocardia (8, 9). The case is described of a patient with dextrocardia with situs inversus, illustrating the anatomic issues and operative considerations particular to aortic and mitral valve surgery in patients with this condition. To our knowledge, this is the first case of a triple valve surgery

in a patient with dextrocardia with situs inversus totalis. In patients with dextrocardia requiring cardiac valve surgery, it is important to consider the appropriate surgical strategy. Approaching the mitral valve through a left sided left atrial incision seems to provide excellent exposure for mitral valve replacement. In patients with situs anomalies, it is imperative that the cardiovascular surgeon be cognizant of the anomalous anatomy to assure safety and avoid complications.

References

1. Bharati S, Lev M. Positional variations of the heart and its component chambers. *Circulation* 1979; 59(5):886-7.
2. Ellis K, Fleming RJ, Griffiths SP, Jameson G. New concepts in dextrocardia: angiographic considerations. *AJR* 1966;97(2):295-313
3. Buxton AE, Morganroth J, Josephson ME, Perloff JK, Shelburne JC. Isolated dextroversion of the heart with asymmetric septal hypertrophy. *Am Heart J* 1976; 92(6):785-90.
4. Bohun CM, Potts JE, Casey BM, Sandor GG. A population-based study of cardiac malformations and outcomes associated with dextrocardia. *Am J Cardiol* 2007;100(2):305-9.
5. Icardo JM, Garcia Rincon JM, Ros MA. Congenital heart disease, heterotaxia and laterality. *Rev Esp Cardiol* 2002;55(9):962-74.
6. Hudson REB. *Cardiovascular Pathology*. London: Edward Arnold; 1965:1718-9.
7. Cobiella J, Muñoz C, Arís A. Complex cardiac surgery in a patient with dextrocardia and polysplenia. *Rev Esp Cardiol* 2005;58(10):1236-8.
8. Ozler A, Dumantepe M, Tarhan IA. Double valve replacement in a patient with situs inversus and dextrocardia. 8th Annual Congress on Update in Cardiology and Cardiovascular Surgery 1-4 March 2011, Antalya.
9. Dong ZJ, Zhang J. Double-valve replacement in a case of isolated dextrocardia and corrected transposition of great arteries. *Chin Med J* 1993;106(11):867-70.

İzotretinoin kullanımına bağlı gelişen sekonder intrakraniyal hipertansiyon olgusu

A case of secondary intracranial hypertension resulted from isotretinoin use

Apaydın Doğan E¹ Eruyar E² Genç E¹ Demir O¹

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

²Ağrı Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ağrı, Türkiye

Özet

İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon (İH) sekonder bir neden belirlenmeksizin ortaya çıkan baş ağrısı ve görme bozukluğu olarak tanımlanır. Buna yol açan potansiyel nedenler saptanmışsa sekonder İH teriminin kullanılması daha uygundur. Sunulan olguda retinoid kullanımına bağlı sekonder İH gelişmiş, ilacın kesilmesi ve uygun tedavi ile birkaç hafta sonra büyük oranda düzelme gözlenmiştir. Yirmi yaşında kadın hasta baş ağrısı, bulantı ve bulanık görme yakınmalarıyla başvurdu. Başvurudan önceki altı ay boyunca izotretinoin tedavisi almaktaydı. Birkaç gün önce bir dış merkezde retinoid tedavisi bırakılarak düşük doz asetazolamid başlanmasına rağmen hiç düzelme olmamıştı. Başvurduğunda BOS basıncı 81cm H₂O idi ve her iki görme alanında tama yakın konstantrik daralma vardı. Tekrarlayan lomber ponksiyonlar ve daha yüksek doz asetazolamid ile günler içinde semptomları düzeldi. Taburcu olduğunda görme alanları büyük oranda düzelmişti. Tetrasiklin, steroid ve retinoidler dermatoloji pratiğinde nispeten sık kullanılırlar. Bu ilaçların özellikle genç kadın hastalarda kullanımı sırasında sekonder İH zaten yatkınlık taşımaları nedeniyle akılda tutulmalıdır.

Anahtar Sözcükler: İntrakraniyal hipertansiyon, izotretinoin, sekonder.

Summary

Idiopathic intracranial hypertension (IH) is characterized by headache and visual disturbance without any identified secondary cause. When potential contributing causes are detected, it is better that the term secondary IH be adopted. Presented below is a case of secondary IH caused by retinoids in which reversal to a great degree was observed a few weeks after cessation of the drug and with proper treatment.

A twenty year old female patient was admitted with headache, nausea and blurred vision. She had been on isotretinoin therapy for six months prior to her admission. Although she stopped retinoid use and was started with low dose acetazolamide at an outside institution several days before, she did not show any improvement. On admission she had a CSF pressure of 81cm H₂O and near total concentric contraction of both visual fields. With serial lumbar punctures and higher dose acetazolamide, her symptoms began to improve within several days. Her visual fields improved to a great degree at discharge. Tetracyclines, steroids and retinoids are relatively frequently used in dermatological practice. Secondary IH should be kept in mind when using these drugs particularly in young female patients for they already have a susceptibility to develop this condition.

Key Words: Intracranial hypertension, isotretinoin, secondary.

Giriş

İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon (İH) sekonder bir nedenin gösterilemediği İH olgularını tanımlar ve hastalar çoğunlukla genç ve obez kadınlardır. Bununla birlikte idiyopatik İH birçok ilaç ve tıbbi durumla ilişkilendirilmiştir (1).

Herhangi bir ilaç ya da belli bir nedene bağlı olduğu gösterilen İH olgularının sekonder İH olarak adlandırılması daha uygundur. Bu gibi durumlarda ilacın kesilmesi ya da alta yatan nedenin tedavisi ile BOS basıncının normale dönmesi beklenir (2). Çocukta ve erişkinde çeşitli ilaçlar sekonder intrakraniyal hipertansiyona yol açabilirler.

Dermatolojide özellikle akne tedavisinde kullanılan ilaçlardan olan tetrasiklinler, retinoidler (izotretinoin) ve steroidler bunlar arasındadır. Bu ilaçların sık kullanıldığı genç kadın hasta popülasyonu aynı zamanda idiyopatik İH'nin da sık görüldüğü hasta grubudur. Bu olgu obez

Yazışma Adresi: Emine GENÇ

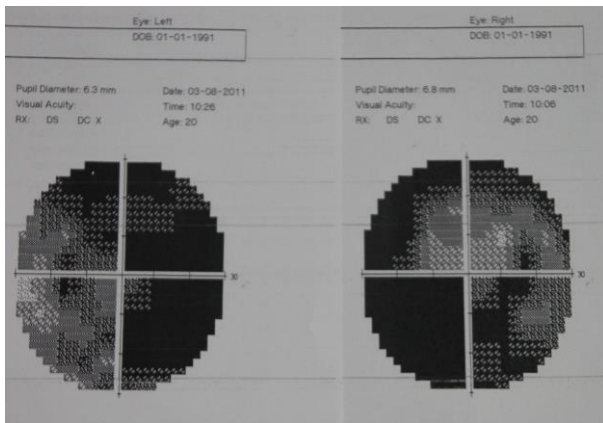
Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 23.03.2013 Kabul Tarihi: 11.12.2013

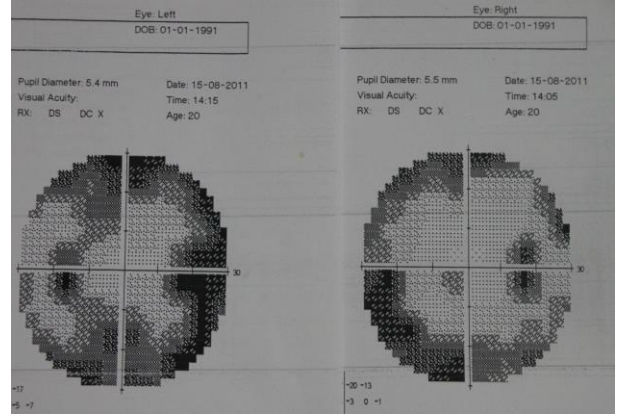
olmayan genç kadın hastalarda bir sekonder intrakraniyal hipertansiyon nedeni olarak ilaç kullanımının göz önüne alınması gereğini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Yirmi yaşında kadın hasta baş ağrısı, bulantı, kusma ve bulanık görme yakınmalarıyla baş vurdu. Üç hafta kadar önce başlayan baş ağrıları gün boyunca sürekliydi, sabah uyanışta ve akşam saatlerinde artış gösteriyordu. Boynundan başlayarak iki taraflı olmak üzere alın ve şakaklarına yayılıyordu ve çoğunlukla zonklayıcıydı. On beş gün kadar sonra baş ağrısına bulantı ve kusma da eklenmişti. Başvurusundan önceki birkaç gün içinde sık kusmalarının olması nedeniyle acil servise başvurmuş ve intravenöz mayi tedavisi almıştı. Son 4-5 gündür görmede bulanıklık ve eğilip doğrulduğunda saniyeler içinde düzelen geçici göz kararmaları vardı. Baş vurduğu dış merkezde 250mg/gün asetazolamid başlanmış ancak yakınmaları giderek artmıştı, kuyruk sokumundan boynuna kadar yayılan ağrılar hissediyordu. Son altı ay boyunca akne tedavisi için izotretinoin kullanmıştı ve bir hafta öncesine kadar da kullanmaya devam ediyordu. Nörolojik muayenesinde bilateral papilödem tespit edildi, görme keskinliği normaldi ve başka patolojik bulgu saptanmadı. Kraniyal MR normal bulundu. Göz konsültasyonunda bilateral optik diskte ödem, eksuda ve hemorajik alanlarla renkli görmede azalma tespit edildi. Perimetrik incelemede her iki görme alanında totale yakın konsantrik daralma vardı. BOS basıncı 81cm H₂O olarak ölçüldü, BOS içeriği normal bulundu. Asetazolamid dozu 750mg/güne çıkıldı ve boşaltıcı LP'ler uygulandı. Bir hafta içinde BOS basıncı 25cm H₂O'ya kadar düştü ve yakınmalarında yarıdan fazla düzelme olduğu gözlemlendi. 1500mg/gün asetazolamid almaktayken taburcu edilen hastanın on gün sonraki kontrolünde yakınmaları tamamen düzelmişti ve görme alanında da belirgin düzelme vardı (Şekil 1a ve 1b).



Şekil-1a. Hastanın yatıştan hemen sonraki görme alanı.



Şekil-1b. Hastanın taburcu olmadan önceki görme alanı.

Tartışma

Birçok olgu sunumu ve hasta serisinde ilaçlarla İH ilişkisinden söz edilmektedir. Bunlar arasında A vitamini (A hipervitaminozu) ile A vitamini türevleri olan izotretinoin ve all-trans-retinoik asit, antibiyotikler (tetrasiklin/minosiklin, nalidiksik asit, florokinolonlar, sülfamidler), hormonlar (büyüme hormonu, oral kontraseptifler, progesteron, danazol), lityum gibi farmakolojik ajanlarla steroidlerin sonlandırılması yer alır (2). Hastaların büyük bölümünde sorumlu olan ilacın kesilmesiyle semptomlar düzelir ancak az sayıda hastada kronik tıbbi tedavi hatta cerrahi tedavi gerektiği gözlenmiştir (3). İzotretinoin (Roaccutane) şiddetli ve diğer tedavilere yanıt vermeyen akne tedavisinde kullanılan sentetik bir A vitamini türevidir, mekanizması bilinmemekle birlikte yağ bezlerinin fonksiyonunu ve keratinizasyonu inhibe etmektedir. İki ana metaboliti 13-cis-retinoik asit ve all-trans retinoik asittir. Her ikisinin de İH'ye yol açtığı gösterilmiştir (1). İzotretinoinin normal dozda, yüksek dozda veya tetrasiklinlerle kombine kullanımı sonucu oluşmuş sekonder İH olguları bildirilmiştir (4).

A vitamini ile İH ilişkisi uzun zamandır bilinmektedir. İlk kez Kuzey Kanada'da yer alan bir ada olan Nova Zembla'ya giden bir grup Hollanda'lıda bulantı, kusma, başdönmesi ve dermatit ortaya çıkmış, sonradan bunun kutup ayısı karaciğeri yenmesiyle ilişkili A vitamini hipervitaminozuna bağlı olduğu anlaşılmıştır. Sonuç olarak, vücuda hem doğal yolla hem de sentetik olarak retinoidlerin girmesi ile sekonder İH olduğu gözlenmiştir (5).

A vitamininin İH fizyopatolojisindeki yeri kesin olmakla birlikte bunu hangi mekanizma ile yaptığı kesinleşmemiştir. A vitamini ve İH arasındaki güçlü ilişki nedeniyle dışarıdan A vitamini almayan İH hastalarında serum ve BOS A vitamini düzeyleri çalışılmıştır. Yapılan bir çalışmada idiyopatik İH'lı hastalarda serum retinol konsantrasyonları kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (6), bir başka çalışmada ise ortalama

serum retinol düzeyleri normal kontrol grubuna göre yüksek bulunmakla birlikte aradaki fark anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. Aynı çalışmada serumda retinol bağlayan protein düzeyleri ise hastaların yaklaşık dörtte birinde yüksek bulunurken kontrol grubundakilerin hiçbirinde yüksek çıkmamıştır. Buna dayanarak A vitamini metabolizmasında transport sistemiyle ilişkili bir anormalliğin idiyopatik İH'ye yol açtığı ileri sürülmüştür (7). Bazı idiyopatik İH hastalarında BOS'da A vitamini düzeyi kontrollere göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (8). Benzer biçimde Tabassi ve ark. (9), idiyopatik İH'lı hastalarda BOS retinol düzeylerini yüksek bulurken serum düzeylerini normal bulmuşlardır. Daha yeni bir çalışmada idiyopatik İH'lı hastalarda BOS ve serumda retinol ve retinol bağlayan protein düzeyleri ölçülmüş, retinol/retinol bağlayan protein oranının BOS'da serumdan daha yüksek olduğu görülmüştür (10). Ülkemizde izotretinoinin yan etkilerinin değerlendirildiği iki ayrı çalışmada da yan etki olarak sekonder İH rastlanmadığı bildirilmiştir (11,12).

Bazı idiyopatik İH'lı hastalarda BOS veya serumda retinol düzeyleri yüksek bulunsada hastaların bir kısmında bu ilişkinin gösterilememiş olması başka mekanizmaların da rolü olabileceğini düşündürmektedir. Retinolün araknoid villuslardan BOS geri emilimi üzerinde etkili olabileceği ileri sürülmüş ancak bu kesin olarak kanıtlanamamıştır. Retinol, retinol bağlayan protein, bir başka taşıyıcı protein olan transtiretin ve hatta diğer retinoidlerin (cis ve trans retinoik asit gibi) hem BOS hem de serumdaki değerlerinin idiyopatik İH'lı hastalarda, başka nedenlerle kafa içi basıncın yükseldiği durumlarda ve normal kontrollerde karşılaştırıldığı başka çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Dermatoloji pratiğinde akne tedavisinde bazen izotretinoinle birlikte kullanılan tetrasiklinler de idiyopatik İH yapabilen bir ilaç grubudur, bunlar kombine edildiğinde İH riski daha da artmaktadır (3). Her iki ilacın da bu yan etkisi tedavi sırasında akılda tutulmalı ve hastalar İH semptomları açısından yakından izlenmelidir.

Kaynaklar

1. Friedman DI. Medication induced intracranial hypertension in dermatology. *Am J Clin Dermatol* 2005;6(1):29-37.
2. Binder DK, Horton JC, Lawton MT, et al. Idiopathic intracranial hypertension. *Neurosurgery* 2004;54:538-52.
3. Lee AG. Pseudotumor cerebri after treatment with tetracycline and isotretinoin for acne. *Cutis* 1995 Mar;55(3):165-8.
4. Roytman M, Frumkin A, Bohn TG. Pseudotumor cerebri caused by isotretinoin. *Cutis* 1988;42(5):399-400.
5. Fishman R. Polar bear liver, vitamin A, aquaporins and pseudotumor cerebri. *Ann Neurol* 2002;52(5):531-3.
6. Jacobson DM, Berg R, Wall M, et al. Serum vitamin A concentration is elevated in idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* 1999;53(5):1114-8.
7. Selhorst JB, Kulkantrakorn K, Corbett JJ, et al. Retinol binding protein in idiopathic intracranial hypertension. *J Neuroophthalmol* 2000;20(4):250-2.
8. Warner JE, Bernstein PS, Yemelyanov A, et al. Vitamin A in the cerebrospinal fluid of patients with and without idiopathic intracranial hypertension. *Ann Neurol* 2002;52(5):647-50.
9. Tabassi A, Salmasi AH, Jalali M. Serum and CSF vitamin A concentrations in idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* 2005;64(11):1893-6.
10. Warner JE, Larson AJ, Bhosale P, et al. Retinol binding protein and retinol analysis in cerebrospinal fluid and serum of patients with and without idiopathic intracranial hypertension. *J Neuroophthalmol* 2007;27(4):258-62.
11. Çıkım AÇ, Seyhan M. Akne vulgaris tedavisinde izotretinoinin etkinliği ve yan etkileri. *Türkderm* 2008;42(1):51-5.
12. Karadağ AS, Çalka Ö, Akdeniz N. İzotretinoin kullanan 150 akne vulgaris hastasında yan etkilerin değerlendirilmesi. *Türkderm* 2011;45(1):37-42.

Mitotik aktif sellüler fibrom**Mitotically active cellular fibroma**

Kaygusuz E | Çetiner H | Yorgancı C | Yavuz H | Cesur S | Koç N

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Ovaryal sellüler fibromlar ve fibrosarkomlar oldukça nadir görülmektedir. Sellüler fibrom ile fibrosarkomun ayırıcı tanısında yakın zamana kadar mitoz sayısının en önemli kriter olduğu rapor edilmekte idi. Ancak son zamanlarda yüksek mitotik figür içerdiği halde iyi prognoz sergileyen olgular sunulmuştur. Burada sıra dışı bir fibröz tümör sunulmuştur. 18 yaşındaki hastaya ovaryal tümör tanısı ile salpingo-ooforektomi uygulandı. Makroskopik olarak kesi yüzünde sarımtırak multilobüler alanlar izlendi. Tümörde nekroz veya hemorajiye ait bir bulgu yoktu. Mikroskopide tümör iki komponentten oluşmaktaydı. Birisi sarımtırak alanlara uyan 10 büyük büyütme alanında 10'dan fazla sayıda mitoz içeren ama nükleer atipisi şiddetli olmayan sellüler alanlar, diğeri ancak bir kaç adet mitoz içeren nükleer atipisi ve şiddetli sellülaritesi olmayan alanlardı. Patolojik olarak tümör mitotik aktif sellüler fibromu düşündürmekteydi. Biz burada çok sayıda mitotik figür içeren ancak şiddetli nükleer atipi bulundurmeyen oldukça nadir bir ovarian fibröz tümörü sunduk. İki senelik izlemde hastada nüks saptanmadı.

Anahtar Sözcükler: Sellüler fibrom, fibrosarkom, over.

Summary

Ovarian fibrosarcomas and cellular fibromas are very rare tumors. Mitotic activity is reported to be the most important factor in differential diagnosing fibrosarcoma and cellular fibroma. However, recent case reports have suggested that such tumors with a high number of mitotic figures often have favorable outcomes. An 18-year-old woman was diagnosed with ovarian tumor and underwent salpingo-oophorectomy. Macroscopically the cut surface of the tumor showed yellowish multilobular areas. There was no sign of necrosis or hemorrhage within the tumor. Microscopically the tumor consisted of two components. One corresponded to the yellowish areas; there were more than 10 mitotic figure per 10 high-power fields but nuclear atypia was not severe in the cellular area. In the other component, there were few if any mitotic figures, there was no nuclear atypia and marked cellularity. Pathologically, the tumor was considered a mitotically active cellular fibroma. Herein, we report on a patient with a rare ovarian fibrous tumor with a large number of mitotic figures but without severe nuclear atypia. There was no recurrence after a 2-year follow-up.

Key Words: Cellular fibroma, fibrosarcoma, ovary.

Giriş

Overden kaynaklanan sellüler fibromlar ve fibrosarkomlar oldukça nadir tümörlerdir (1,2). Fibrosarkomların tanısında mitotik aktivite en önemli belirleyici olarak rapor edilmiştir (3). Bununla birlikte, son yayınlarda iyi prognoz gösteren ancak yüksek mitotik aktivite sergileyen olgular bildirilmiştir (4-10). Bu yazıda yüksek mitotik aktivite bulunduran ancak şiddetli nükleer atipi içermeyen, nadir bir ovaryan fibröz tümörü histolojik bulgular ve literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

18 yaşındaki kadın hasta pelvik ağrı yakınması ile hastanemize başvurdu. Abdominopelvik muayenede sağ alt kadranda solid, mobilize kitle saptandı. Serum tümör belirteçleri (CA125, CEA) normal sınırlarda idi. Ultrasonografide solid-kistik kitle mevcuttu.

Sağ overden köken alan, çevreye yapışıklık göstermeyen, düzgün sınırlı kitle sağ salpingooforektomi uygulanarak laboratuvarımıza gönderildi. Operasyon sırasında sol over ve uterus normal görünümde idi ve peritoneal yayımı düşündüren bir bulgu yoktu.

Makroskopik olarak sağ over 15x10x8 cm. boyutta ve düzgün bir kapsülle çevrili görünümdeydi. Kesi yapılarak incelendiğinde çoğu alanda solid olan tümörün bir

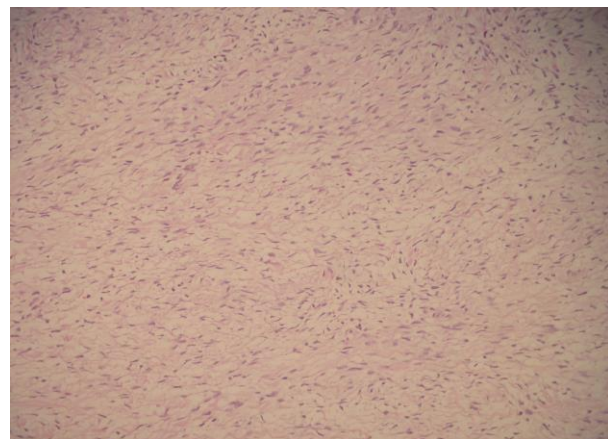
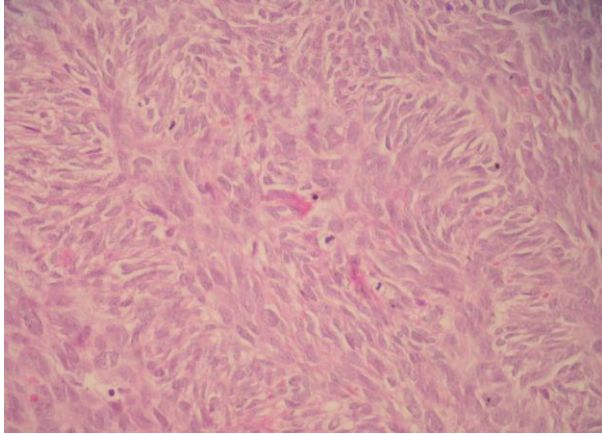
Yazışma Adresi: Ecmel IŞIK KAYGUSUZ

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

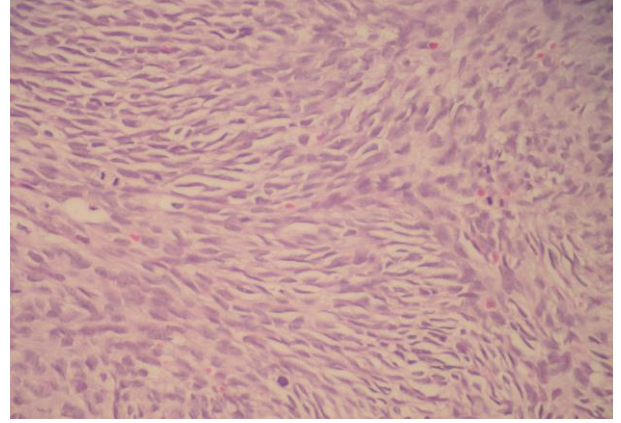
Makalenin Geliş Tarihi: 01.11.2013 Kabul Tarihi: 17.12.2013

kenarında 5 cm'lik dejenere kistik alan dikkati çekti. Kesi yüzü krem-beyaz renkli bantlarla ayrılmış değişik boyutlarda sarımtırak nodüler alanlardan oluşmaktaydı. Bu lobüller çevre dokudan keskin sınırlarla ayrılmaktaydı. Nekroz ve hemoraji saptanmadı.

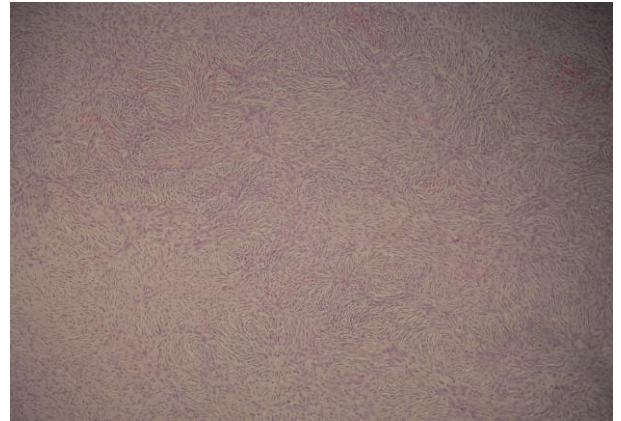
Mikroskopik olarak tümör iğsi hücrelerin oluşturduğu, iki adet komponentten oluşmaktaydı. Sarımtırak lobüler alanlarda hafif nükleer atipi, yüksek sellülarite ve 10 büyük büyütme alanında (BBA) 15 adet mitotik figür saptanırken (Şekil-1,2), krem-beyaz renkli alanlarda nükleer atipi, mitoz ve sellülarite izlenmedi (Şekil-3). Sellüler alanlarda storiform patern dikkat çekiciydi (Şekil-4). İki komponentin sınırları keskindi. Hemoraji ve nekroz izlenmedi. Kapsül invazyonu veya damar tutulumu mevcut değildi.



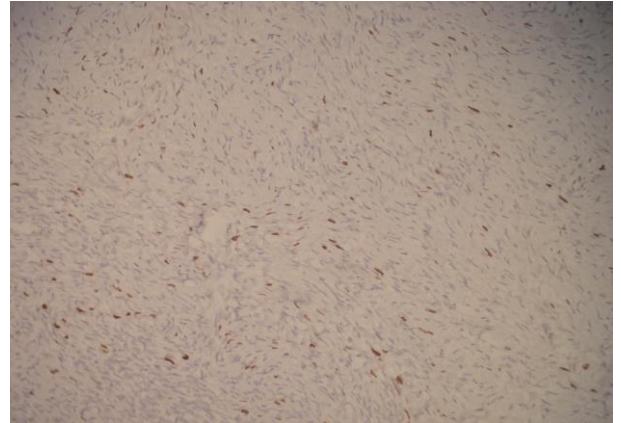
Şekil 1-2. Artmış sellülarite ile birlikte hafif nükleer atipi ve çok sayıda mitotik figür.



Şekil-3. Nükleer atipi ve mitoz içermeyen hiposellüler alanlar.



Şekil-4. Sellülaritesi yüksek alanlarda storiform patern.



Şekil-5. İmmunohistokimyasal olarak Ki-67 pozitifliği.

İmmunohistokimyasal boyamanın sonuçları Tablo-1'de gösterilmiştir.

Tablo-1. Tümörde İmmunohistokimyasal Çalışma Sonuçları.

İmmunohistokimya	Ki-67	Düz Kas Aktini	Desmin	Vimentin	Östrojen reseptörü	Progesteron reseptörü
Boyama	+	+	-	+	+	+

Tablo-2. Sellüler Fibrom ve Mitotik Aktif Sellüler Fibrom'un Klinikopatolojik Bulguları.

	Sellüler Fibrom	MASF
Ortalama yaş	51	41
şikayet	Ovaryal veya pelvik kitle	Ovaryal veya pelvik kitle
Ortalama tümör boyutu	8 cm	9.6 cm
Mitoz sayısı	10 BBA'da 0-3 arası	10 BBA'da 4 ve daha fazla
Ovaryal adezyon veya rüptür	%6	%4
Ekstraovaryal yayım	%11	%13

Ki-67 boyaması ile mitotik figürlerin çok olduğu alanlarda %20 oranında (Şekil-5) pozitiflik saptanırken, diğer alanlarda %1 olarak bulundu.

Bu patolojik bulgular ışığında, hastanın yaşı ve obstetrik öyküsü göz önüne alınarak ek bir tedavi uygulanmadı. Operasyon sonrası iki yıl içinde herhangi bir nüks saptanmadı.

Tartışma

Over stromasından köken alan fibromlar, fibroblastik hücrelerin proliferasyonundan ibarettir ve yaklaşık tüm over neoplazmalarının %4'ünü oluştururlar (1). Bu neoplazmaların çoğu benign olmakla birlikte %10'nda dikkat çekici sellülarite, artmış mitotik indeks ve nükleer atipi bulunabilmektedir (2). 1981 yılında, Prat ve Scully (3), sellüler fibroblastik tümörleri sellüler fibrom (SF) ve fibrosarkom (FS) olarak iki gruba ayırmışlar ve bu iki grubun tanı kriterlerini saptamışlardır. Çalışmalarının sonuçlarına göre SF'leri hafif-orta derecede nükleer atipi gösteren fibroblastların yoğun sellüler proliferasyonundan oluşan ve 10 BBA üç ve daha az mitotik figür içeren, düşük malign potensli olarak tanımlamışlardır (3). Sellüler fibrom olarak sundukları 11 olgunun iki tanesinin nüks ettiğini, bunlardan birinin çıkarıldığı sırada çevreye yapışıklık gösterdiğini, diğerinin ise preoperatif rüptüre olduğunu belirtmişlerdir (3). FS'lerin ise orta-şiddetli nükleer atipi gösteren, 10 BBA'da dört ve üzeri sayıda mitotik figür içeren, klinik olarak malign seyir gösterdiğine dikkat çekmişlerdir. Prat ve Scully sarkom tanısında en önemli faktörün mitotik aktivite olduğunu belirledikten sonra 1997 yılında Tsuji ve ark. (11), özellikle 10 BBA'da üç-dört mitoz içeren ve tanı zorluğu yaratan olgularda Ki-67 indeksinin ve DNA flow sitometrik proliferasyon indeksinin ayırıcı tanıda yardımcı olduğunu göstermişlerdir. Prat ve Scully'nin çalışmasından sonra literatürde mitoz sayısına göre FS tanısı alan bazı olguların benign

seyir gösterdiği yer almıştır (4-9). Gültekin ve ark. (7), 2005 yılında literatürü incelediklerinde son üç dekatta FS tanısı alan 30 hastayı saptamışlar ve FS'lerin yüksek rekürrens ve mortalite potensli olduklarını desteklemişlerdir. Ancak bu olgulardan dört tanesinin de beş yıldan fazla yaşadığına dikkati çekmişlerdir. 2006 yılında Irwing ve ark. (4), 75 olgulu çalışmalarında çoğu patoloğun FS tanısı koyarken mitoz sayısını ön planda dikkate aldığını, nükleer bulguları göz ardı ettiğini saptamışlar. Bu nedenle sellülaritesi yüksek bir fibroblastik lezyona hiç nükleer atipi izlenmese de yalnızca mitoz sayısı 10 BBA'da dört ve üstü olduğu için FS tanısı verildiğini belirtmişlerdir. Irwing ve ark. kendi pratiklerinde uyguladıkları gibi sellüler bir fibromatöz neoplazmada mitoz sayısı dört ve daha fazla olsa da eğer nükleer atipi bulgusu yoksa FS yerine mitotik aktif sellüler fibrom (MASF) tanısı verilmesini önermişlerdir. FS tanısının orta-şiddetli nükleer atipi ile birlikte olan yüksek mitotik oranlı (10 BBA'da dört ve üstü) fibroblastik tümörlere verilmesinin uygun olduğunu düşünmüşlerdir. İzlemleri yapılabilen 18 adet MASF'de hiç rekürrens olmadığını kaydetmişlerdir. Bu nedenlerle Irwing ve ark. SF ve MASF'nin düşük malign potensli tümörler olduğunu düşünmektedirler.

Irwing ve ark. çalışmasında MASF'lerin ortalama yaşı 41'dir (SF'lere göre bir dekad daha gençlerde). En sık klinik bulgu pelvik kitledir. Hepsi tek taraflıdır. Ortalama tümör boyutu 9.6 cm'dir. Üçte ikisi solid, diğerleri solid-kistik olarak bildirilmiştir. Tüm olgularda hafif nükleer atipi mevcuttur. Ortalama mitotik oran 6.7/10 BBA'dadır. SF ve MASF'nin klinik ve patolojik bulguları Tablo-2'dedir.

Sellüler olan ve 10 BBA'da ortalama 15 mitoz sayısı bulduran olgumuza bu literatür verileri ışığında, nükleer atipinin hafif olması nedeni ile MASF tanısı verdik.

Kaynaklar

1. Scully RE. Tumors of the ovary and abnormal gonads. Atlas of Tumor Pathology. Washington: Armed Forces Institute of Pathology: 1979.
2. Shakfeh SM, Woodruff JD. Primary ovarian sarcomas: Report of 46 cases and review of the literature. Obstet Gynecol Surg 1987;42(6):331-9.
3. Prat J, Scully RE. Cellular fibromas and fibrosarcomas of the ovary: A comparative clinicopathologic analysis of seventeen cases. Cancer 1981;47(11):2663-70.
4. Irving JA, Alkushi A, Young RH and Clement PB. Cellular fibromas of the ovary: A study of 75 cases including 40 mitotically active tumors emphasizing their distinction from fibrosarcoma. Am J Surg Path 2006;30(8):929-38.

5. Cristman JE, Ballon SC. Ovarian fibrosarcoma associated with Maffucci's syndrome. *Gynecol Oncol* 1990;37(2):290-1.
6. Cinel L, Taner D, Nabaiei SB, Oguz S, Gokmen O. Ovarian fibrosarcoma with five-year survival: A case report. *Europ J Gynaecol Oncol* 2002; 23(4):345-6.
7. Gultekin M, Dursun P, Ozyuncu O, Usubutun A, Yuze K, Ayhan A. Primary ovarian fibrosarcoma: A case report and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(6):1142-7.
8. Lee Hy, Ahmed Q. Fibrosarcoma of the ovary arising in a fibrothecomatous tumor with minor sex cord elements. A case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127(1):81-4.
9. Kruger S, Schmidt H, Kupker W. Fibrosarcoma associated with a benign cystic teratoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 2002;84(1):150-4.
10. Huang YC, Hsu KF, Chou CY, Dai YC. Ovarian fibrosarcoma with long term survival: A case report. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11(4):331-3.
11. Tsuji T, Kawauchi S, Utsunomiya T, et al. Fibrosarcoma versus cellular fibroma of the ovary: A comparative study of their proliferative activity and chromosome aberrations using MIB-1 immunostaining, DNA flow cytometry, and fluorescence in situ hybridization. *Am J Surg Pathol* 1997;21(1):52-9.

Successful treatment of chronic disseminated candidiasis in acute myeloid leukemia patient

Akut myeloid lösemi hastasında kronik dissemine kandidiyazisin başarılı tedavisi

Ozturk E K¹ Soyer N² Bayraktaroglu S³ Hekimgil M⁴ Tobu M² Arda B⁵

¹Ege University Faculty of Medicine, Department of Internal Diseases, Izmir, Turkey

²Ege University Faculty of Medicine, Department of Hematology, Izmir, Turkey

³Ege University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Izmir, Turkey

⁴Ege University Faculty of Medicine, Department of Pathology, Izmir, Turkey

⁵Ege University Faculty of Medicine, Department of Infection Diseases, Izmir, Turkey

Summary

Chronic disseminated candidiasis (CDC) is a type of systemic disseminated candida infection and affects neutropenic patients. In this case report, a patient with acute myeloid leukemia (AML) who was diagnosed with CDC during remission induction chemotherapy and treated with amphotericin B and fluconazole respectively is reported. After chemotherapy, a fever that was unresponsive to broad spectrum antibiotic treatment occurred in the patient. Liposomal amphotericin B (lip-amp-B) treatment was started. Serum galactomannan (GM) screening and blood cultures were negative. High resolution computed tomography (CT) was normal. Lip-amp-B treatment was stopped after an afebrile, non-neutropenic period was documented. After all treatment was stopped, the patient became febrile again and abdominal pain occurred. The serum alkaline phosphatase (ALP) level was increased. Blood cultures and GM test were negative and an abdominal CT showed multiple nodular lesions in the spleen. CDC was considered. The patient was treated successfully with amphotericin B. This should be kept in mind in cases of CDC in AML patients who were treated with chemotherapy especially if the fever cannot be controlled although broad spectrum antibiotics.

Key Words: Acute myeloid leukemia, amphotericin B, chronic disseminated candidiasis.

Özet

Kronik dissemine kandidiyazisin (KDK) sistemik yaygın bir kandida enfeksiyonu çeşididir ve nötrojenik hastaları etkiler. Bu vaka sunumunda remisyon indüksiyon kemoterapisi sırasında KDK tanısı alan ve sırasıyla amfoterisin B ve flukonazol ile tedavi edilen bir akut myeloid lösemi olgusu sunulmuştur. Kemoterapi sonrası geniş spektrumlu antibiyotiklere yanıtız ateş ortaya çıktı. Lipozomal amfoterisin B (Lip-Amf-B) tedavisi başlandı. Serum galaktomannan (GM) testi ve kan kültürleri negatifti. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (BT) normaldi. Hasta nötrojeniden çıkınca ve ateşi kontrol edilince Lip-Amf-B tedavisi kesildi. Tüm tedavisi kesildikten sonra hastanın tekrar ateşi yükseldi ve karın ağrısı ortaya çıktı. Serum alkalen fosfataz seviyesi yükseldi. Kan kültürleri ve serum GM testi negatif olan hastada abdominal BT'de dalakta multipl nodüler lezyonlar görüldü. KDK tanısı düşünüldü. Hastamız amfoterisin B ile başarılı bir şekilde tedavi edildi. Geniş spektrumlu antibiyotiklere yanıt vermeyen ateşi olan, kemoterapi yapılmış akut myeloid lösemi olgularında KDK akla getirilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Akut myeloid lösemi, amfoterisin B, kronik dissemine kandidiyazisin.

Introduction

Chronic disseminated candidiasis (CDC) or hepatosplenic candidiasis is a very specific syndrome in patients with malignant diseases. The disease has been recently considered to be an inflammatory immune reconstitution syndrome (1).

Although the treatment of CDC mostly consists of echinocandins and new generation azole groups, and there are no randomized clinical trials that document the optimal treatment for CDC infections (2). There is still a delay in diagnosis and starting the treatment of CDC infections in the era of sophisticated diagnostic tools.

In this case report, we present CDC in acute myeloid leukemia (AML) patients who were treated with remission induction chemotherapy. If the fever cannot be controlled although broad spectrum antibiotics in an acute leukemia patient, CDC should be considered.

Corresponding Author: Ejder Kamil OZTURK

Ege University Faculty of Medicine, Department of Internal Diseases, Izmir, Turkey

Received: 18.11.2013

Accepted: 21.11.2013

Case Report

A 44-year-old male patient was admitted to our hospital with weakness, fever and cough. The physical examination was normal except for paleness in his mucous membranes and fever. The complete blood count test revealed a leukocytosis ($14800/\text{mm}^3$), anemia (Hb: 6.94 gr/dL) and thrombocytopenia ($127000/\text{mm}^3$). The peripheral blood smear demonstrated 60% of blastic cells. A biochemical analysis panel and hepatic function tests were normal but high serum lactate dehydrogenase and C-reactive protein levels were observed. The bone marrow biopsy showed an infiltration of 92% blastic cells which mostly had Auer rods. Flow cytometric analysis and bone marrow biopsy revealed AML-M2 subtype.

A broad spectrum antibiotic (piperacillin/tazobactam) was started on the patient with neutropenic fever. Remission induction chemotherapy (cytosine arabinoside: 1-7 and idarubicin: 1-3 days) was administered. Since the fever could not be brought under control, vancomycin was added to treatment on the second day of the chemotherapy. On the fourth day, piperacillin/tazobactam was changed to meropenem and lip-amp-B (3 mg/kg) was started while the patient was still febrile. Serum GM screening and blood cultures were negative. There was no sign of fungal pneumonia in the high resolution CT.

At the 23th day, the fever was brought under control and lip-amp-B treatment was stopped. Neutropenia was recovered and the bone marrow biopsy performed on the 26th day of chemotherapy revealed remission.

On the 27th day, the patient became febrile again and lip-amp-B was restarted. We suspected CDC because of abdominal pain, high ALP level and fever without any positive culture. Hypodense nodular lesions in the spleen which were compatible with CDC infection and were seen on the abdominal CT. All the antibiotics were stopped and caspofungin acetate (70 mg/day as a loading dose than 50 mg/day as maintenance) was added to the treatment of the patient.



Figure-1a. Hypodense lesions in the spleen in abdominal CT.

On the 61th day, the control abdominal CT revealed an increase in hypodense lesions in the spleen under caspofungin treatment (Figure-1a). So we switched the

caspofungin treatment to lip-amp-B (3 mg/kg/day). During the follow up, the patient was afebrile for 33 days and he was discharged from the hospital with oral fluconazole 300 mg/day. The control abdominal magnetic resonance imaging (MRI) revealed stable nodular lesions in the spleen (Figure-1b).

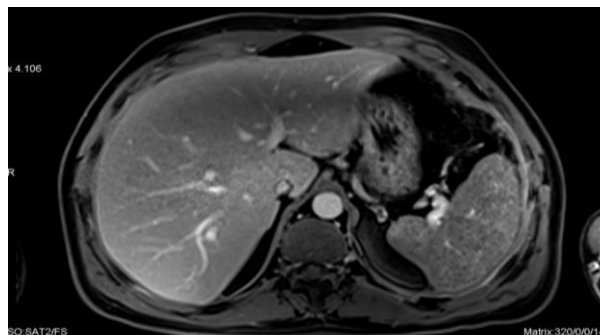


Figure-1b. Hypodense stable nodular lesions in the spleen at follow up period in abdominal MR.

Discussion

CDC is a major cause of mortality and morbidity in patients with hematologic malignancies. Risk factors are acute leukemia, long period (more than ten days) of neutropenia, the presence of intravascular catheters, the breakdown of the mucosal barriers, treatment with broad spectrum antibiotics, total parenteral nutrition (2). CDC mostly infects the spleen and liver. A fever that fails to respond to broad spectrum antibiotics, abdominal pain and hepatomegaly are the signs and symptoms of a CDC infection (3). This clinical picture is mostly seen during the neutropenic period or recovery phase of the neutropenia. Increased serum ALP levels are remarkable (3). In our case, the risk factors for CDC infection were long neutropenic period, diagnosis of acute leukemia, treatment with broad spectrum antibiotics.

The diagnosis is difficult because the blood cultures are often negative. The positive cultures in the tissue specimens are higher than blood cultures. Liver biopsy is required for histopathological and/or microbiological confirmation. The most common species is *Candida albicans* (2). The radiologic techniques are mostly used for diagnosis and response to treatment. Ultrasonography (USG) is mostly used since it is cheap and can be used at bedside. Another technique is CT which is better in documenting the hepatic fungal lesions (2). The sensitivity of MRI is higher than both CT and USG (4). In our case, the diagnosis is supported by the hypodense lesions in the abdominal CT.

The serum levels of beta-D glucan (BDG) are helpful for the early diagnosis of the infection and the response to the treatment (5). Mannan / anti mannan tests have a

higher sensitivity and specificity than BDG tests. These tests are suggested as mycological criteria for the diagnosis of CDC infections (6). We could not perform a biopsy since there were only millimetric lesions in our case and the serologic tests were negative.

There is no randomized study about the optimal type and duration of the treatment in CDC infections. Treatment options are fluconazole, classical amphotericin B, lip-amp-B, voriconazole and caspofungin (7). The duration of treatment is about 3-6 months. It has been suggested that CDC could be an invasive fungal disease related immune reconstitution inflammatory syndrome (8). The use of anti-inflammatory therapy with cox-2 inhibitor may help with symptomatic improvement and immune modulation of inflammatory response (9). In this case, empiric amphotericin B treatment was initiated and then switched to caspofungin

due to possible diagnosis of CDC infection. Fever can be brought under control with this treatment but there was progression in radiologic appearance so caspofungin was switched to lip-amp- B due to partial response. After lip-amp-B for 42 days, the patient was discharged from the hospital with fluconazole treatment.

The clinical response will be observed in about 2-8 weeks under the optimal treatment. Fever can persist for weeks despite optimal antifungal treatment (2). Progression at radiologic appearance despite fever response can be accepted as partial response (10).

In conclusion, the diagnosis of a CDC infection is still difficult despite sophisticated radiological and laboratory tests. The optimal treatment is not well documented. The most important point is that the clinician should be aware of a CDC infection and the necessary tests should be performed without any delay.

References

1. Gupta AO, Singh N. Immune reconstitution syndrome and fungal infections. *Curr Opin Infect Dis* 2011;24(6):527-33.
2. Rammaert B, Desjardins A, Lortholary O. New insights into hepatosplenic candidosis, a manifestation of chronic disseminated candidosis. *Mycoses* 2012;55(3):e74-84.
3. Sallah S, Semelka RC, Wehbie R, Sallah W, Nguyen NP, Vos P. Hepatosplenic candidiasis in patients with acute leukaemia. *Br J Haematol* 1999;106(3):697-701.
4. Anttila VJ, Lamminen AE, Bondestam S, et al. Magnetic resonance imaging is superior to computed tomography and ultrasonography in imaging infectious liver foci in acute leukaemia. *Eur J Haematol* 1996;56(1-2):82-7.
5. Lamoth F, Cruciani M, Mengoli C, et al. b-Glucan antigenemia assay for the diagnosis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis of cohort studies from the Third European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-3). *Clin Infect Dis* 2012; 54(5):633-43.
6. Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M, Poulain D, Viscoli C. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia. *Crit Care* 2010;14(6): R222.
7. Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: Adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clin Microbiol Infect* 2012;18(Suppl 7):53-67.
8. Legrand F, Lecuit M, Dupont B, et al. Adjuvant corticosteroid therapy for chronic disseminated candidiasis. *Clin Infect Dis* 2008;46(5):696-702.
9. Poon LM, Chia HY, Tan LK, Liu TC, Koh LP. Successful intensive chemotherapy followed by autologous hematopoietic cell transplantation in a patient with acute myeloid leukemia and hepatosplenic candidiasis: case report and review of literature. *Transpl Infect Dis*. 2009; 11: 160-6.
10. Segal BH, Herbrecht R, Stevens DA, et al. Defining responses to therapy and study outcomes in clinical trials of invasive fungal diseases: Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer consensus criteria. *Clin Infect Dis* 2008;47(5):674-83.

Bir çocukta tip 1 kompleks bölgesel ağrı sendromu

Complex regional pain syndrome type 1 in a child

Yılmaz K¹ Dursun İ¹ Özgöçmen S² Yel S¹ Düşünsel R¹ Gündüz Z¹

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Özet

Kompleks bölgesel ağrı sendromu tip 1 (KBAS 1), eskiden refleks sempatik distrofi olarak bilinen, ağrı, sensoriyel ve motor dengesizlik, trofik değişiklikler ve motor fonksiyonda yetersizlik ile karakterizedir. Bu sendromun patogenezi net olarak bilinmemekle birlikte, sıklıkla travma, kırık, enfeksiyon veya cerrahi bir işlemin başlattığı düşünülmektedir. Tedavide ilaçlar (basit analjezikler, nonsteroidal antiinflatuvarlar, trisiklik antidepresanlar, kalsitonin, bifosfonatlar), fizyoterapi ve girişimsel müdahaleler (sempatik blokaj, cerrahi, sempatektomi) kullanılmaktadır. Bu yazıda, omuz travması sonrası, sağ el ve kolda ağrılı şişlik şikayetiyle başvuran sekiz yaşındaki kız hasta tartışıldı. Yoğun fizik tedavi programı ve nonsteroidal antiinflatuvar tedavi ile klinik bulguları düzelen olgu, çocuklarda nadir görülmesi nedeni ile sunuldu.

Anahtar Sözcükler: Çocuk, kompleks bölgesel ağrı sendromu, travma,

Summary

Complex regional pain syndrome type 1 (CRPS 1), formerly known as reflex sympathetic dystrophy (RSD), is characterized by pain, sensory and vasomotor disturbances, trophic changes and impaired motor function. The pathogenesis of this syndrome is poorly understood, but its onset is often precipitated by a physical injury, such as minor trauma, fracture, infection or a surgical procedure. Medical interventions included those that were pharmacological (simple analgesics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, tricyclic antidepressants, calcitonin, biphosphonate), those stemming from physiotherapy and those that were interventional (sympathetic blocks, surgery, sympathectomies). Herein, we report the case of a eight-year-old girl who was seen for a painful swelling of the right arm and hand, which occurred after a trauma to the shoulder. Her clinical findings returned to normal with intensive physiotherapy and a nonsteroidal anti-inflammatory drug. It is worthy of reporting since CRPS 1 is seen rarely in children.

Key Words: Child, complex regional pain syndrome, trauma.

Giriş

Kompleks bölgesel ağrı sendromu tip 1 (KBAS tip 1) önceleri refleks sempatik distrofi (RSD) olarak isimlendirilen bir hastalıktır. Genellikle travma veya cerrahi sonrası ortaya çıkar. Klinik olarak ağrı, vazomotor semptomlar ve fonksiyonel bozukluk ile karakterizedir. Çocuklarda nadiren görülen bu sendromun 10 yaşın altında yıllık insidansı 100000'de 2 olarak bildirilmiştir (1,2). Bu yazıda travma sonrası gelişen kompleks bölgesel ağrı sendromu, sekiz yaşındaki bir kız hastada, çocuklarda nadir görülmesi ve bu sendroma dikkati çekmek amacıyla sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Sekiz yaşında kız hasta sağ kol ve elde ağrı, şişlik ve hareket kısıtlılığı nedeni ile başvurdu. Öyküsünden bir ay öncesine kadar tamamen sağlıklı olan hastanın sağ omuzunun üstüne düştüğü, bir hafta sonra sağ kol ve elde ağrılı şişlik şikayetinin başladığı, ağrıların gece şiddetlenerek uykudan uyandırdığı, sağ kolunu hareket ettirmekte zorlandığı öğrenildi. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı, boyu ve kan basıncı normal sınırlar içerisinde olan olgunun sağ kolda ön kol proksimalden başlayan, el sırtına uzanan ödemi saptandı (Şekil-1). Hastanın dirseğini 90°de tuttuğu görüldü. Sağ avuç içi sola göre terli ve soğuktu. Diğer fizik muayene bulguları doğaldı. Tam kan sayımı ve eritrosit sedimentasyon hızı normal aralıkta, C-reaktif protein ve anti nükleer antikorları negatifti. Servikal ve sağ omuz manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) normaldi. Sağ üst ekstremiteye

Yazışma Adresi: Kenan YILMAZ

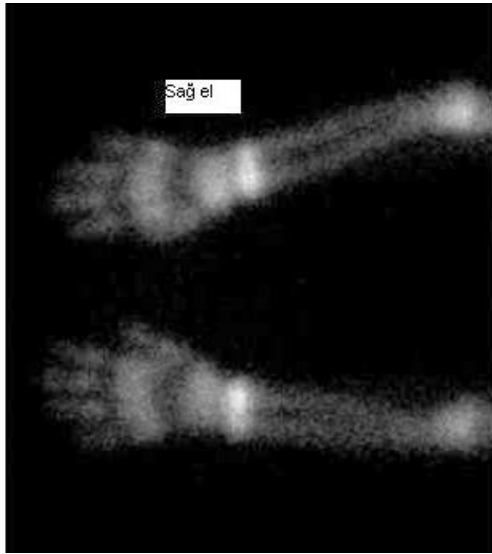
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 23.09.2013 Kabul Tarihi: 18.01.2014

yönelik yapılan elektromiyografi (EMG) testi normal olarak değerlendirildi. Kemik sintigrafisinde sağ el bileği ve dirsek eklemine sola göre artmış aktivite tutulumu saptandı (Şekil-2). Hastanın bulguları kompleks bölgesel ağrı sendromu tip 1 ile uyumluymdu. Naproksen sodyum ve fizyoterapi ile klinik bulguları düzelen hastanın fizik tedavi ve çocuk romatoloji bölümlerince takibi devam etmektedir.



Şekil-1. Sağ el sırtında ödem.



Şekil-2. Sağ dirsek ve sağ el bileğinde simetriğine oranla artmış aktivite tutulumu.

Tartışma

KBAS tip 1 hem erişkin hem de nadir de olsa çocukları etkileyen bir hastalıktır. Kız çocukların erkeklere göre hastalığa daha yatkın olduğu öne sürülmektedir (3). Literatürde hastalığa ait semptomların sıklıkla 10-14 yaşları arasında ortaya çıktığı gösterilmiştir (4). KBAS tip 2'de (kozalji) sinir lezyonu tanımlanmışken, KBAS tip 1'de sinir lezyonu yoktur (5). Hastamızın EMG'sinin

normal olması nedeniyle tip 1 lehine değerlendirildi. KBAS tip 1 travma veya çeşitli hastalıkları (hemipleji, miyokard infarktüsü, artrit, diyabetes mellitus) takiben ortaya çıkabilir (3,5). İzonyazid, fenobarbital ve bazı immünsupresan ilaçlar da KBAS tip 1'in başlangıcından sorumlu tutulmuştur (3). Bizim olgumuzda hastalığa ait bulguların travmayı takiben bir hafta sonra ortaya çıktığı, KBAS tip 1 ile ilişkili herhangi bir ilaç kullanımının olmadığı öğrenildi.

KBAS en sık el, el bileği, diz, ayak ve ayak bileğini etkiler. Bazen bir ekstremitenin tamamını tutabilir (6). Hastalığa ait belirtilerin ortaya çıkmasının refleks sempatik hiperaktivitenin etkisiyle dokudaki mikrovasküleritenin yetersizliği ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir (3).

Ayırıcı tanıda vasküler yetmezlik, tümörler, stres fraktürleri, yumuşak doku enfeksiyonları, metabolik ve inflamatuvar hastalıklara bağlı nöropatiler düşünülmelidir (7).

KBAS tanısı Veldman ve ark. (8) tarafından tanımlanan aşağıdaki ölçütlere göre konulmaktadır.

1) Aşağıdaki 5 kriterden en az 4'ünün olması:

- Açıklanmayan diffüz ağrı, cilt renginde değişiklik, cilt ısısında değişiklik, ödem, hareket genişliğinde azalma
- Ekstremitte hareketiyle semptomların şiddetlenmesi
- Travmanın distalinde daha geniş bir alanda semptom ve bulguların ortaya çıkması.

Olgumuzda bu ölçütlerin hepsinin mevcut olması nedeni ile KBAS tanısı konuldu. Literatürde KBAS'lı çocuk olgularda kemik sintigrafisi çoğu zaman normal olarak bildirilmesine rağmen olgumuzda kemik sintigrafisinde etkilenen ekstremitede simetriğine göre artmış aktivite tutulumu tespit edildi ve bulgular KBAS ile uyumlu olarak değerlendirildi (3).

Tedavi seçeneği olarak fizyoterapi (sıcak soğuk dönüşümlü banyo, yumuşak eklem hareketleri, dinamik ortopedik giysiler) özellikle çocuklarda tercih edilmektedir. Steroid dışı antiinflamatuvar ilaçlar, kortikosteroidler ve kalsitonin gibi sistemik tedaviler yanında lokal guanetidin blokajının etkinliği gösterilmiştir (9).

Tedavi başarısı erken tanı ile doğrudan ilişkilidir. Çocukların %75'de invaziv tedavi olmadan tam iyileşme sağlanabilmektedir (5). Hastamızın da fizyoterapi ile şikayetleri tamamen düzelmiştir. Farklı çalışmalarda KBAS'ın %28-33 oranında tekrar ettiği görülmüştür (4,6). Bazı hastalarda ekstremitenin uzun süreli hareketsizliği ve osteoporoz nedeniyle ekstremitte kısalığı bildirilmiştir (8).

Çocuklarda KBAS'ın farkındalığını arttırmak, tanı kriterlerini kullanarak semptom ve bulguları tanımak, tanı ve tedavi şansını arttıracaktır.

Kaynaklar

1. Bialocerkowski AE, Daly A. Is physiotherapy effective for children with complex regional pain syndrome type 1? *Clin J Pain* 2012;28(1):81-91.
2. de Mos M, de Bruijn AG, Huygen FJ, Dieleman JP, Stricker BH, Sturkenboom MC. The incidence of complex regional pain syndrome: A population-based study. *Pain* 2007;129(1-2):12-20.
3. Badri T, Ben Jennet S, Fenniche S, Benmously R, Mokhtar I, Hammami H. Reflex sympathetic dystrophy syndrome in a child. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2011;20(2):77-9.
4. Brooke V, Janselewitz S. Outcomes of children with complex regional pain syndrome after intensive inpatient rehabilitation. *PMR* 2012;4(5):349-54.
5. Kumar R, Aggarwal A, Faridi MM. Complex regional pain syndrome type 1 and scurvy. *Indian Pediatr* 2009;46(6):529-31.
6. Tan EC, Zijlstra B, Essink ML, Goris RJ, Severijnen RS. Complex regional pain syndrome type I in children. *Acta Paediatr* 2008;97(7):875-9.
7. Dowd GS, Hussein R, Khanduja V, Ordman AJ. Complex regional pain syndrome with special emphasis on the knee. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89(3):285-90.
8. Veldman PH, Reynen HM, Arntz IE, Goris RJ. Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: Prospective study of 829 patients. *Lancet* 1993;342(8878):1012-6.
9. Wheeler DS, Vaux KK, Tam DA. Use of gabapentin in the treatment of childhood reflex sympathetic dystrophy. *Pediatr Neurol* 2000;22(3):220-1.

Renal hücreli karsinom tanılı bir olguda tekrarlayan hiperkalemi atakları

Recurrent episodes of hyperkalemia in a case with renal cell carcinoma

Alp A¹ Akdam H¹ Ünsal A² Uyanık Ö³ Ayhan M⁴ Çulhacı N⁵ Akar H¹ Yeniçerioğlu Y¹

¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Aydın, Türkiye

²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

³Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Onkoloji Bilim Dalı, Aydın, Türkiye

⁴Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, Aydın, Türkiye

⁵Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Patoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

Özet

Hiperkalemi klinik pratiğin en önemli acillerinden biridir. Bu önemini ölümcül olabilen kardiyak etkilerinden almaktadır. Tekrarlayan hiperkalemi nadir görülür ve genellikle nefrolojik kökenlidir. Renal tübüler asidozlar da bunlardan biridir. Tip 4 renal tübüler asidoz genelde diabetes mellitusla birlitlik göstermekle beraber birçok klinik duruma eşlik edebilir. Renal hücreli karsinom erişkinlerde böbreğin en sık görülen malign tümürüdür. Son dönemlerde sunitinib ileri evre renal hücreli karsinom tedavisinde sıkça kullanılmaktadır. Bazen hastalarda hiperkalemiye katkıda bulunan birden fazla etken olabilir.

Anahtar Sözcükler: Adrenal yetmezlik, hiperkalemi, renal hücreli karsinom, renal tübüler asidoz.

Summary

Hyperkalemia is one of the most urgent entities in clinical practice. The importance of hyperkalemia arises from its cardiovascular effects that can be mortal. Relapsing hyperkalemia is rare and usually associated with renal disorders. Renal tubular acidosis is one of them. Although Type 4 renal tubular acidosis is generally associated with diabetes mellitus, this entity also may accompanied by other disorders. Renal cell carcinoma is the most common type of kidney cancer in adults and recently sunitinib is being widely used in advanced renal cell carcinoma. Sometimes hyperkalemia may be caused by multiple contributing factors.

Key Words: Adrenal insufficiency, hyperkalemia, renal cell carcinoma, renal tubular acidosis.

Giriş

Hiperkalemi medikal acil tablolarının en önemlilerinden birisidir. Ölümcül kardiyak aritmilere yol açabilmesi nedeniyle tanı ve tedavisinin hızla yapılması önem arz etmektedir. Hızla tedaviden sonra altta yatan etiolojinin mutlaka aydınlatılması gerekmektedir. Renal tübüler asidozlar bikarbonat geri emiliminde ve/veya hidrojen iyonlarının sekresyonunda bozukluklarla seyreden bir grup tübüler transport hastalığıdır. Tip 4 renal tübüler asidoz (RTA) hiperkalemiyle seyreden tek tiptir. Hiperkalemi etiolojisinde nadir rastlanılan bir sebeptir. Bu vaka sunumunda sunitinib kullanırken adrenal yetmezlik gelişen ve aynı zamanda Tip 4 RTA saptanan renal hücreli karsinom tanılı bir olgu takdim edildi.

Olgu Sunumu

Elli sekiz yaşında erkek hasta halsizlik, bitkinlik şikayetleriyle acil servise başvurdu. Öyküsünde, 4 ay önce kansızlık ve sağ üst kadrana ağrısı tetkik nedeniyle yapılan batin ultrasonografisi ve tomografisinde karaciğere, sağ sürrenal, vena kava inferior ve sağ renal vene invaze olan en geniş yerinde 16x14 cm boyutlarında renal kitle lezyonu (Şekil-1) ve toraks tomografisinde de bilateral akciğerlerde multipl metastatik, en büyüğü 4.5 cm çapında lezyonlar ve multipl kemik metastazları tespit edildiği öğrenildi.

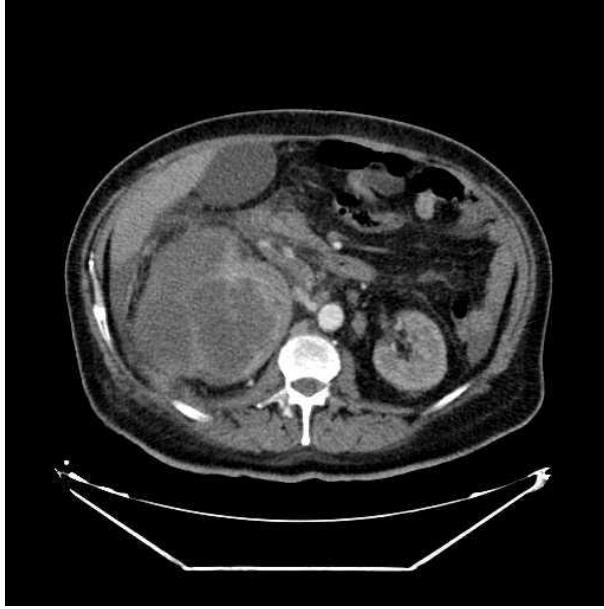
Tanı amaçlı sağ böbrekteki kitleden yapılan biyopside böbrek kaynaklı indifferan malign tümör saptanmış. Hastaya interferon alfa 2b haftada 3 gün 20 milyon ünite SC başlanmış fakat hasta interferon tedavisini tolere edemediğinden dolayı sunitinib tablet 50 mg/gün tedavisine geçilmiş. Aile öyküsünde ve özgeçmişinde başka bir özelliği olmayan olgunun ayrıca hipotiroidi nedeniyle levotiroksin sodyum tedavisi dışında herhangi bir medikasyonu, bitkisel ilaç veya alternatif tedavi

Yazışma Adresi: Alper ALP

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Aydın, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 11.01.2014 Kabul Tarihi: 11.02.2014

öyküsü bulunmamaktaydı. Fizik muayenesinde arteriyel tansiyonu 90/60 mmHg, nabız 98/dakika, ateş 36.7°, solunum sayısı 24/dakika saptandı. Hasta soluk görünümde olup konjunktivaları da soluktu. Sağ üst kadranda palpasyonla kitle ele gelmekteydi. Diğer sistem muayenesi olağandı. Olgunun başvuru anında yapılan tetkikleri Tablo-1’de özetlenmiştir.



Şekil-1. Batın tomografisinde karaciğere, sağ sürrenaline, vena kava inferior ve sağ renal vene invaze olan en geniş yerinde 16x14 cm boyutlarında renal kitle lezyonu.

Hastanın geçmişe yönelik incelemeleri yapıldığında benzer şikayetlerle acil servise başvurduğu, her başvurusunda hiperkalemi saptanarak medikal tedaviyle potasyum değeri güvenli sınırlara düşürülüp ya da kendi isteğiyle taburcu edildiği saptandı (Tablo-2).

Tablo-1. Başvuru Anındaki Laboratuvar Değerleri.

Üre	74 mg/dL	Laktat	1.26 mmol/L
Kreatinin	1.42 mg/dL	PCO₂	42.7 mmHg
Potasyum	7 mEq/L	İdrar tahlili	ph 5, lökosit 1/BBA*, eritrosit 3/BBA*
Sodyum	135 mEq/L	Hb	9.5 gr/dL
Kalsiyum	8.7 mg/dL	LDH	246 U/L
Fosfor	4.1 mg/dL	Ürik asit	7.6 mg/dL
Cl⁻	116 mmol/L	24 UAE	535.8 mg/gün
ph	7.228	GFR (mL/dk)	51 mL/dk/1.73 m ²
HCO₃	17.4 mEq/L	Albümin	3 gr/dL

*BBA: Büyük büyütme alanı

Tablo-2. Acil Servis Başvurularındaki Potasyum Değerleri.

06.08.2012	6.0 meq/L
22.10.2012	7.5 meq/L
24.10.2012	6.1 meq/L
10.12.2012	6.2 meq/L

Tablo-3. Transtübüler Potasyum Gradianti (TTKG).

İdrar K⁺	12.8 mmol/L
Kan^{osmolarite}	341 mOsm/kg
İdrar^{osmolarite}	363 mOsm/kg
Kan K⁺	5.7 mmol/L
TTKG*	2.1

*TTKG: $[(\text{İdrar K}^+ \times \text{Kan}^{\text{osmolarite}}) / (\text{İdrar}^{\text{osmolarite}} \times \text{Kan K}^+)]$.

Elektrokardiyografide prekordiyal derivasyonlarda T dalga sivriliği vardı. Mevcut bulgularla olgu öncelikle yoğun bakım şartlarında monitörlü izleme alındı. İntravenöz kalsiyum, insülin-dextroz sıvısı ve polistiren sülfonat tedavileri başlandı. Kan potasyum düzeyleri makul sınırlara (K⁺ 5 meq/L) getirildikten sonra periyodik hiperkalemi ataklarıyla gelen hasta etiyolojik değerlendirmeye alındı. Tam idrar tahlilinde idrar ph<5.5 ve metabolik asidozu olan, hiperkalemi ataklarıyla seyreden olguda tip 4 RTA dan şüphelenildi. Transtübüler potasyum gradianti düşük -2.1- olarak hesaplandı (Tablo-3). Aldosteron 3.5 ng/dL (normal değeri 7-30) ve plazma renin aktivitesi: 23.6 ng/mL/sn (normal değeri 0.7-3.3) idi. Mevcut bulgularla hasta Tip 4 RTA olarak değerlendirildi. Sürrenal metastaz öyküsü de olan olgunun sabah kortizol değeri 1.9 µgr/dL bulundu. Bunun üzerine ACTH uyarı testi yapıldı. Bazal kortizolu 1.7 µgr/dL; 30., 60. ve 90. dakika kortizol değerleri sırasıyla 5.2 µgr/dL, 7.7 µgr/dL ve 9.9 µgr/dL olarak ölçüldü. Adrenal yetmezlik tanısıyla hidrokortizon 30 mg/gün ve fludrokortizon 0.1 mg/gün tedavileri başlandı. Poliklinik takiplerinde potasyum değerleri stabil seyretmesine rağmen (K⁺ 4.4 mmol/L) kreatinin değerleri progresif artış gösterdi (2.78 mg/dL, 3.6 mg/dL, 3.75 mg/dL). İleri tetkik ve hemodiyaliz tedavisi önerilen olgu tedaviyi kabul etmedi. Yaklaşık bir ay sonra dispne, idrar çıkışında azalma şikayetleriye acile tekrar başvurdu. Başvurusunda üre 228 mg/dL, kreatinin 9.05 mg/dL, GFR 6 mL/dk/1.73 m², K⁺ 5.6 mmol/L saptandı. Acil hemodiyaliz tedavisine başlanmasına rağmen olgu kardiyovasküler nedenlerle exitus oldu.

Tartışma

Hiperkalemi nefrolojinin acil müdahale gerektiren ve yakın takibinin şart olduğu bir durumdur. Tekrarlayan hiperkalemi durumlarında altta yatan neden veya nedenlerin ortaya çıkartılması gereklidir. Klinik olarak bulantı, halsizlik, güçsüzlük gibi spesifik olmayan bulgularla ortaya çıkabileceği gibi kas paralizileri ve ciddi aritmilere sebep olarak ölümcül de seyredebilir. Elektrokardiyografide T dalga sivriliği, uzamış QRS ve PR aralığı, dal blokları, ventriküler fibrilasyon ve asistoli gibi bulgular potasyum yüksekliğinin derecesine göre görülebilir. Hiperkalemi ataklarıyla seyreden olgularda akla ilaç kullanımı (ACE inhibitörleri/ARB’ler, spironolakton, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar, heparin, vb.), alternatif ve bitkisel tedaviler,

hipoaldosteronizm, renal tübüler asidoz, ciddi böbrek yetmezliği gelmelidir. Vakamızın öyküsünde hiperkalemi yapan bir ilaç ya da herhangi bir alternatif tedavi bulunmamaktaydı.

Renal hücreli karsinom tanılı hastalarda %10-40 sıklığında paraneoplastik sendromlar görülebilir (1). Bu sendromlardan bir kısmı tübüler fonksiyon bozukluklarıdır. Maligniteye ikincil gelişebileceği gibi kullanılan tedavilerin bir yan etkisi olarak da ortaya çıkabilir. Klinik olarak iki taraflı adrenal metastaz sık rastlanırsa da geniş otopsi çalışmalarında nefrektomili metastatik renal hücreli karsinom hastalarında kontrateral sürrenalde %11 oranında metastaz saptanmıştır (2). Sunitinib oral antitirozin kinaz inhibitörüdür ve günümüzde birçok malignite tedavisinde yer almaktadır. Gastrointestinal stromal tümör, ileri evre pankreatik nöroendokrin tümör ve renal hücreli karsinom tedavilerinde FDA tarafından onaylanmıştır (3). Sunitinib kullanımına bağlı hiperkalemi gelişimi özellikle tümör lizis sendromuna ikincil gelişebilmektedir (4,5). Laktat dehidrogenaz, fosfor ve ürik asit değerlerinde anlamlı yükseklik olmayan olgumuzda tümör lizis ön planda düşünülmüdü. Adrenal yetmezlik nadir de olsa sunitinib tedavisi sırasında görülebilen bir yan etkidir (6-8). Sunitinib tedavisi alan hastalarda özellikle de araya giren metabolik ve fizyolojik stres durumlarında adrenal yetmezlik açısından hastaları değerlendirmek gerekebilir (7).

Aldosteron eksikliği -gerek miktar gerekse aktivite düzeyinde- ve etki yollarında gelişebilen eksiklikler Tip 4 RTA için zemin hazırlamaktadır. Tip 4 RTA da distal tübülde potasyum ve hidrojen iyon sekresyonunda bozukluk mevcuttur. Renal tübüler asidozlar içerisinde hiperkalemiyle seyreden tek tiptir. Erişkinlerde en sık birlikte görüldüğü durum diabetes mellitustur.

Transtübüler potasyum konsantrasyonu distal tübüldeki potasyum sekresyon aktivitesini göstermektedir. Hiperkalemik bir hastada <6 (Normal bireylerde genelde >10) saptanması potasyum sekresyonundaki bozukluğu yani hipoaldosteronizmi gösterir (9). Hipoaldosteronizme hiporeninizmin eşlik etmediği vakalarda akla adrenal hasar, Addison hastalığı gelmektedir (10).

Hiperkalemi ataklarıyla seyreden olgumuzda gastrointestinal bikarbonat kaybına sebep olacak bir bulgu yoktu. Üriner pH<5,5, hiperkloremik metabolik asidozu, normal serum anyon gap, düşük aldosteron düzeyi ve düşük transtübüler potasyum gradienti birlikteliği nedeniyle vakamızda öncelikle Tip 4 RTA düşünüldü. Fakat eş zamanlı olarak eşlik eden adrenal yetmezlik ve sunitinib kullanımı da hiperkalemiye katkıda bulunmuş olabilir. Adrenal yetmezlik ise nadir de olsa sunitinib yan etkisi olarak görülebileceği gibi sağ sürrenal metastazı mevcut olan hastanın kontrateral sürrenalinde de metastaz sonucu gelişmiş olabilir. Diabetes mellitusun eşlik etmemesi de -Tip 4 RTA'yla sık birlikteliği nedeniyle- ilginçtir. Tip 4 RTA'nın etiolojisinde hiporeninemik hipoaldosteronizm (diabet, sistemik lupus eritematozis, monoklonal gamapatiler, amiloidoz), kronik interstisyel nefropatiler, ilaçlar (ACE inhibitörleri, trimetoprim, kalsinörin inhibitörleri, spironolakton, amilorid, vb.) yer almaktadır (11,12). Renal transplantlı hastalarda da renal tübüler asidozlar sık görülmektedir.

Tip 4 RTA birçok klinik duruma eşlik edebilir. Hiperkalemisi olan bir hastada, düşük idrar pH'ı, hiperkloremik metabolik asidoz, transtübüler potasyum gradientinin düşüklüğü bize tanı için yol gösterebilir. Nadir tanı konmasının önemli bir sebebi de farkındalığının az olmasıdır. Klinik izlemde renal asidifikasyon defektlerinin göz ardı edilmemesi önemlidir.

Kaynaklar

1. Palapattu GS, Kristo B, Rajfer J. Paraneoplastic syndromes in urologic malignancy: The many faces of renal cell carcinoma. *Rev Urol* 2002;4(4):163-70.
2. Saitoh H. Distant metastasis of renal adenocarcinoma. *Cancer* 1981;48(6):1487-91.
3. Choueiri TK, Bellmunt J. Sunitinib in renal-cell carcinoma: expanded indications. *The Lancet Oncology* 2009;10(8):740.
4. Nicholaou T, Wong R, Davis ID. Tumour lysis syndrome in a patient with renal cell carcinoma treated with sunitinib malate. *Lancet* 2007;369(9577):1923-4.
5. Michels J, Lassau N, Goupil MG, Massard C, Mejean A, Escudier B. Sunitinib inducing tumor lysis syndrome in a patient treated for renal carcinoma. *Invest New Drugs* 2010;28(5):690-3.
6. Yoshino T, Kawai K, Miyazaki J, et al. A case of acute adrenal insufficiency unmasked during sunitinib treatment for metastatic renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42(8):764-6.
7. Rock EP, Goodman V, Jiang JX, et al. Food and Drug Administration drug approval summary: Sunitinib malate for the treatment of gastrointestinal stromal tumor and advanced renal cell carcinoma. *Oncologist* 2007;12(1):107-13.
8. Highlights of Prescribing Information, SUTENT (sunitinib malate) Capsules, Oral. Reference ID:3217597. Food and Drug Administration. (Available from: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm224050.html>)
9. Choi MJ, Ziyadeh FN. The utility of the transtubular potassium gradient in the evaluation of hyperkalemia. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(3):424-6.
10. Karet FE. Mechanisms in hyperkalemic renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(2):251-4.
11. Golembiewska E, Ciechanowski K. Renal tubular acidosis-underrated problem? *Acta Biochim Pol* 2012;59(2):213-7.
12. Li SL, Liou LB, Fang JT, Tsai WP. Symptomatic renal tubular acidosis (RTA) in patients with systemic lupus erythematosus: An analysis of six cases with new association of type 4 RTA. *Rheumatology* 2005;44(9):1176-80.

Gen tedavisinin temel ilkeleri ve son gelişmeler

The principles of gene therapy and recent advances

Rashnonejad A¹ Durmaz B³ Özkınay F³

¹Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoteknoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Islamic Azad University, Young Researchers and Elites Club, North Tehran Branch, Tahran, İran

³Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Gen tedavisi, genel anlamda, bir hastalığı tedavi etmek ya da en azından bir hastanın klinik durumunu iyileştirmek amacıyla genetik materyalin hücrelere transferi olarak tanımlanır. Gen tedavisinin temel amacı, hedef hücrelere bir vektör aracılığı ile terapötik geni transfer etmektir. Gen tedavisinde en çok kullanılan vektörler, viral vektörlerdir. Adeno-assosiyasyon virüsü, retrovirüs, adenovirüs ve herpesvirüs vektörleri en sık uygulanan viral vektörlerdendir. Viral olmayan vektörler, viral vektörlerden daha az verimlidir, ancak düşük immünojenite ve büyük DNA parçalarını aktarabilmeleri onların avantajları olarak bilinir. Gen tedavisi hem somatik hem de eşey hücrelerinde uygulanabilir. İlk kez 1982 yılında denenmeye başlayan, bir klinik uygulama olarak kabul edilen gen tedavisi, beklenenden daha hızlı gelişme göstererek çoğu bilim insanını kendine çekmiştir. Bu alandaki gelişmeler, ilk gen tedavisi ilaçlarının üretilmesini sağlamıştır. Örnek olarak kanser tedavisinde ve lipoprotein lipaz eksikliğinin tedavisinde kullanılması onaylanan ilaçlardan söz edilebilir. Ayrıca, Leber'in konjenital amorozis (LCA) ve hemofili hastaları için üretilmiş gen tedavisi ilaçları şu anda faz III aşamasındadır. Bu derlemede, gen tedavisinin temel ilkeleri, tarihçesi ve günümüzdeki klinik uygulamaları son literatür verileri ışığında sunulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Gen tedavisi, eşey hücresi, somatik hücre, vektör, viral vektör.

Summary

Gene therapy generally can be defined as the transfer of genetic material in cells with the aim of treating diseases or at least improving the patient's clinical status. The basic aim of gene therapy is to transfer the therapeutic gene into target cells using a vector. The most widely used gene therapy vectors are viral vectors, like adeno-associated virus, retrovirus, adenovirus and herpesvirus vectors. Gene therapy can be applied to both somatic and germline cells. The first gene therapy study, considered as a clinical application, was performed in 1982. Because of the extensive developments in gene therapy, it has attracted so many scientists to this field faster than expected. The advances in this field have provided the first gene therapy products, for example, approved gene therapy drugs for cancer and lipoprotein lipase deficiency treatment can be mentioned. In addition, gene therapy drugs for patients with Leber's congenital amaurosis (LCA) and hemophilia is currently in phase III study. In this review, the basic principles, history and current clinical applications of gene therapy are presented with up to date literature.

Key Words: Gene therapy, germ cells, somatic cells, vectors, viral vectors.

1. Gen Tedavisi Fikri ve Tarihçesi

Çok uzun zamandan beri bilim adamlarının hedefi olan genetik hastalıkların tedavisi ve bununla paralel gelişen gen tedavisi, genetik hastalıkların nükleotidler düzeyinde tedavi edilmesini sağlar. Ancak gen tedavisi fikri ilk kez 1970 yılında, retrovirüslerin RNA'ları üzerinde çalışan, Martine Cline tarafından ortaya konmuştur.

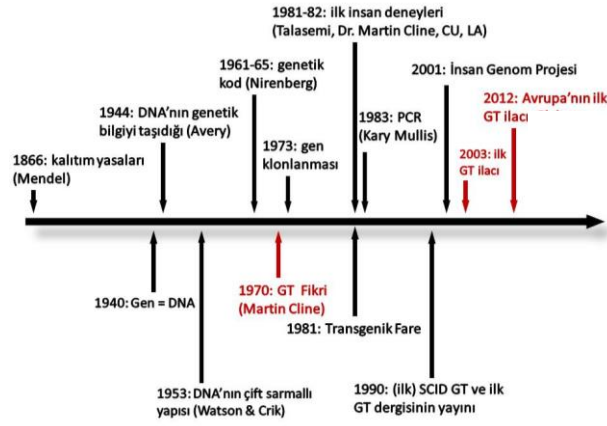
Martine Cline, virüslerin transformasyon mekanizmalarını incelediğinde, virüslerin genetik materyallerini konak hücre genomuna aktardığını keşfederek, hücrelere gen transfer işlemlerini gerçekleştirmek için bir araç olarak kullanılabileceklerini belirtmiştir (1). Rekombinant DNA teknolojisinin gelişmesi ile genlerinin izolasyonu ve manipülasyonu mümkün olmuştur (2-4). Martin Cline, 1980'lerin başında retroviral tabanlı gen transferinin geliştirilmesine önemli katkıda bulunmuş ve genlerin *in vitro* ve *in vivo* olarak yüksek verimlilikle transfer edilebileceğini göstermiştir (5-7). Bu gelişmelere dayanarak 1982 yılında, ilk insan gen tedavisi, talasemi hastalığı için, aynı kişi tarafından gerçekleştirilmiştir (8).

Yazışma Adresi: Afrooz RASHNONEJAD

Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 06.03.2014 Kabul Tarihi: 01.04.2014

Daha sonra 1990 yılında ciddi kombine immün yetmezlik (SCID) hastalığında Michael Blaese ve William French Anderson tarafından ADA geni taşıyan retrovirus vektörü ile yapılmış gen tedavisi uygulamaları sonucunda 2 çocuğun tam olarak tedavisi sağlanmıştır (9). Gen tedavisi ile ilgili gelişmeler tarih sırasına göre Şekil-1'de gösterilmiştir.



Şekil-1. Gen tedavisi (GT) yöntemi ile ilgili tarihsel gelişmeler.

2. Gen Tedavisi Nedir?

Eksik ya da hatalı protein üretimine neden olan, bozuk gen taşıyan hücreye normal geni yerleştirme yöntemine gen tedavisi denir. Gen tedavisi, hastalıkları nukleotid düzeyinde tedavi etmeyi amaçlar. Gen tedavisinin en yaygın biçimi, mutasyona uğramış bir genin fonksiyonunun düzenlenmesi için belirsiz bir genomik bölgeye fonksiyonel genlerin bir vektör aracılığıyla eklenmesidir. Çinko parmak veya homolog rekombinasyon yoluyla yapılan diğer gen tedavisi yaklaşımlarında ise doğrudan mutasyon düzeltilmesi yapılır. Bilim insanları, kistik fibrozis, hemofili, musküler distrofi ve orak hücreli anemi gibi tek gen hastalıklarına daha fazla odaklanmış durumdadır. İnsan gen tedavisinin biyolojisi çok karmaşıktır ve hala net olarak anlaşılammıştır. Gen tedavisinin başarısı genetik, bioinformatik, moleküler biyoloji tekniklerdeki gelişmelere bağlıdır (10). Gen tedavisi kliniklerde yaygınlaşmadan önce genetik hastalıkların mekanizması iyice incelenmeli, uygun ve güvenli gen aktarma teknikleri geliştirilmelidir.

Gen tedavisinde sağlıklı geni hücrelere vermek ve gen hasarlarını onarmak için bir kaç yöntem kullanılır. Bunlar;

a. İnseriyon: Genellikle viral vektörler aracılığıyla normal rastgele olarak hücre genomuna entegrasyonudur. Bu durumda gen parçaları rastgele olarak genoma girdiği için DNA hasarlarına sebep olabilir; örneğin diğer genler kesilerek onların ekspresyonu önlenir, ya da gen regülasyon dizilerine oturarak genlerin ekspresyonu azaltılır ya da artırılır. Diğer bir

örnek ise, insersiyon sonucunda tümör uyarıcı genlerin inhibisyonunu ortadan kaldırarak aktif hale geçebilir ve kansere sebep olabilir (11).

b. Yer değişimi (Gen cerrahisi): Normal genin homolog rekombinasyon ile istenen, belli bir lokusa yerleşmesini sağlar. Bu yöntemin gerçekleşme olasılığı çok az (10^5 hücre içinde 1) olmasına rağmen, gen parçası spesifik bir bölgeye yerleştiği için DNA hasarı en aza indirgenir (11).

c. Tamir: Anormal genin ters mutasyonla tedavisidir. Örneğin, $A>C \rightarrow C>A$. Bu yöntem genellikle nokta mutasyonları nedeni ile ortaya çıkan hastalıkların tedavisinde kullanılabilir. Bu durumda mutasyona uğramış gen, nukleazlar (çinko parmak, TALEN ve CRISPR/Cas) aracılığıyla hücrenin doğal tamir mekanizmaları tetiklenip ters bir mutasyonla düzeltilir (12).

d. Gen eklemesi (İntihar gen tedavisi): Normal durumlarda hücrede bulunmayan ve eksprese olmayan genin istenilen zaman ve istenilen hücrede ifadesini sağlamak için uygun hücreye transferi işlemidir (13).

Gen tedavisinde genellikle dışarıdan verilen terapötik genin uzun süreli eksprese olması için virüsler aracılığıyla DNA parçaları kromozom içine entegre olur. Ancak en son anlatılan yöntemde yani gen eklemesinde, genin geçici ekspresyonu, hastalığın tedavisi için yeterlidir. Bu amaçla üretilen plazmidler, kromozom dışında kalır ve terapötik proteinin kısa süreli ifadesini sağlar, bunlara "epizomal DNA" ya da "epizomal plasmid" denir. Epizomal DNA'lar bir süre sonra hücre bölünmesi nedeniyle kaybolur. Bu yöntem genellikle kanser tedavisinde kullanılır.

Gen tedavisi çalışmalarının çoğu, belli başlı ortak basamaklardan oluşur;

- Hastalığa neden olan genin belirlenmesi,
- Sağlam genin klonlanması,
- Uygun bir vektör seçimi veya gen kümesinin (gen kasetleri) düzenlenmesi,
- Genin hedeflenen hücrelere transferi ve protein ifadesinin sağlanması,
- İşlenmiş hücrenin seçimi ve hastaya nakli (*in vitro* gen tedavisi durumunda),
- Olası yan etkilerin belirlenmesi.

3. Gen Tedavisinin Ana Kategorileri

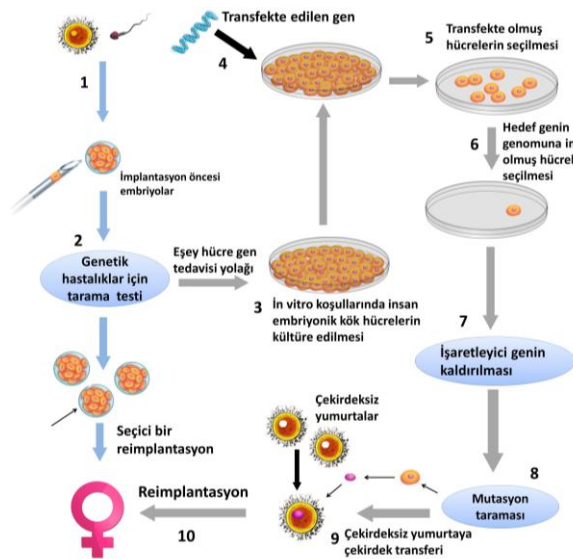
Uygulanacak hücre türüne göre farklı gen tedavisi yaklaşımları vardır. Bunlar;

a. Eşey Hücresi Gen Tedavisi

İnsan zigotunda, eşey hücrelerinde genetik modifikasyon teorik olarak mümkün olmaktadır. Hayvanlarda

uygulanabilir. Ancak burada amaç, insan transgenozundan ziyade germline gen tedavisidir (14). Eşey hücre gen tedavisinin amacı tedavi edici geni hem vücut hem de eşey hücrelerine aktarmaktır. Sonuç olarak hem kişinin hastalığı ortadan kaldırılmış olacak hem de düzeltilmiş genotipe sahip gametler oluşturularak sağlıklı nesiller elde edilecektir. Eşey hücresi gen tedavisi yöntemi, vücudun tüm hücrelerini oluşturabilen erken dönem embriyo, gamet ve zigotta yapılan genetik değişikliklerle uygulandığı için bu değişiklikler gelecek nesillere aktarılabilir. Bu yüzden etik, bilimsel ve politik konularda önemli tartışmalara yol açabilir. Eşey hücresi gen tedavisi günümüzde insan deneylerinde uygulanamaz; ancak laboratuvar düzeyinde genetik hastalıklar için hayvan modelleri oluşturularak kullanılabilir (15).

Teoride bu yöntem genetik bozuklukların tedavisinde ve gelecek nesillere aktarılmasını önlemek için çok etkilidir, ancak genom düzeyinde ortaya çıkan değişiklikler geri dönüşümsüz olduğu için riskleri çok büyüktür ve oluşabilecek hatalar gelecek nesilleri etkileyecektir (15). Gelecek nesillerdeki olası riskler hakkında yeterince bilgi mevcut olmadığı ve riskleri somatik gen tedavisinden daha fazla olduğu gerekçeleriyle insan eşey hücre gen tedavisi uygulamaları etik açıdan sınırlı olabilir. ABD’de insan eşey hücre hattı veya somatik genetik modifikasyonların çalışılması ile ilgili federal bir yasa yoktur (16). Eşey hücre gen tedavisi protokolündeki basamaklar Şekil-2’de gösterilmiştir.



Şekil-2. Eşey hücre gen tedavisi protokolünde izlenen işlem basamakları (14).

Şekil-2’de gösterilen basamaklar;

- 1- Totipotent embriyonik hücre izolasyonu,
- 2- Embriyonun genetik yapısının belirlenmesi,

- 3- Embriyonik kök hücrelerin kültüre edilmesi,
- 4- Embriyonik hücrelere genetik materyalin transferi,
- 5- Stabil bir şekilde transfekte edilmiş geni alan hücrelerin seçimi,
- 6- Hedef geni genomunda integre olmuş hücrelerin seçilmesi: Bu adım bozuk DNA dizisinin, fonksiyonel normal bir sekansla değiştirilmesini kapsar.
- 7- İşaretleyici kaldırılması: Genellikle transfekte olmuş hücreleri seçmek için normal genin yanında antibiyotik direnç genleri gibi işaretleyici genler de kullanılır. Bu genler, kromozomda yanlarındaki genlerin ifadesinde değişimlere yol açar ve gelecek nesillere aktarılabilir (17). Bu yüzden onların kaldırılması gerekir. Bu işaretli genler, genellikle bir antibiyotik direnç genidir. Bu şekilde, bu genler çıkartılarak, hedeflenmiş sekans değişikliği dışında genom değiştirilmeden bırakılabilir (18). Bunun için hücrelerin yeniden kültüre edilmesi ve başka bir ilaç seçimi yapılması gerekmektedir.
- 8- Genomik bütünlüğü teyit etmek: Genetik mutasyonlar uzun süreli kültür sırasında oluşabilir ve homolog rekombinasyon ile tedavi edilmiş bölgelerde sıklıkla hafif mutasyonların olduğuna dair bazı kanıtlar vardır (19). Bu nedenle genom, istenmeyen başka bir mutasyon için kontrol edilmeli.
- 9- Nükleus transferi;
- 10- Anneye reimplantasyon: Embriyo kaybı yaklaşık %98’dir ve *in vitro* olarak insan fertilizasyonu için sınırlayıcı bir faktördür. Sadece *in vitro* fertilizasyon, tedavi gören çiftlerin yaklaşık %15’inde başarılı bir gebelik sağlamıştır (20). Başarı şansını artırmak için, birden fazla embriyo aynı anda reimplante edilebilir ve eğer 9. adımda elde edilen embriyoların birden fazlası rahime tutunur ve gelişimini tamamlarsa tek yumurta ikizi ya da üçüzlerine neden olacaktır. (15).

b. Somatik Hücre Gen Tedavisi

Somatik hücre gen tedavisi uygulamasında, tedavi edici gen somatik hücrelere transfer edilir. Hastanın kemik iliği, kan ve deri hücrelerine gen transferi, vücut hücresi gen tedavisi kategorisinde yer alır. Sonuçta genler düzeyinde yapılan değişiklikleri ve gen tedavisinin farklı etkileri sadece vücut hücreleri düzeyinde kalır; eşey hücrelerine ve ardından gelecek nesillere aktarılmaz (10).

4. Vektörler

Hedef hücrelere tedavi edici geni sunmak için kullanılan taşıyıcılara vektör denmektedir (11). Gen tedavisi başarısı büyük ölçüde gen parçasını aktarabilen vektöre bağlıdır. Uygun bir vektör, DNA parçasını seçimli ve verimli bir şekilde, en az toksisite ile hedef hücrelere sunabilmelidir. Virüsler hücre transdüklenmesi açısından

verimlidir; ancak insanlarda virüsün kullanımı ile ilgili güvenlik endişeleri viral olmayan taşıyıcı sistemleri alternatif hale gelmiştir. Viral olmayan vektörlerin bazı avantajları vardır; örneğin, kullanım basitliği, büyük ölçekli üretim kolaylığı ve spesifik immün yanıt eksikliği (21). Son zamanlarda, hedef hücrelere gen aktarılması için çıplak DNA kullanılmaktadır (22), bunun nedeni ise basit ve güvenli bir yöntem olmasıdır. Çıplak DNA tekniği ile çeşitli fiziksel teknikleri birleştirerek verimliliği ve hücre spesifitesi artırılmıştır. Buna örnek olarak elektroporasyon, gen tabancası, ultrason, hidrodinamik basınç ve lipozom teknikleri verilebilir (21).

a. İdeal Vektörün Özellikleri

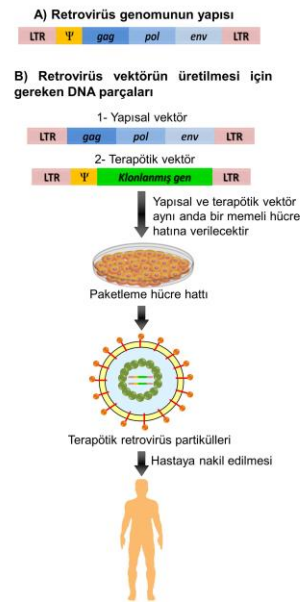
- DNA parçalarını aktarabilmesi için yeterli kapasiteye sahip olmalı,
- Kolaylıkla yüksek konsantrasyona ulaşabilmeli,
- Hedef dokuya spesifik olmalı,
- Stabil olmalı,
- İmmün yanıt oluşturmamalı, toksik olmamalı,
- Etkinliği yüksek olmalı,
- Uzun süreli gen ifadesi sağlamalı.

Şu ana kadar, bu özelliklerin tümüne sahip olan mükemmel bir vektör bulunmamıştır. Hasta doku özellikleri ve bozuk genin büyüklüğüne göre her hastalık için özel bir vektör tasarlamak gerekir. Çünkü her vektör, belli ölçülerde, dışardan verilen DNA parçasını taşıyabilir. Genlerin büyüklüğü de vektör seçimi için önemlidir. Öte yandan her vektör özel bir hücre tipine girebilir örneğin adeno-assosiyasyon virüsü (AAV) vektörler bölünmeyen hücrelere girerken, HSV vektörü bölünen hücreleri transfekte eder.

5. Transfeksiyon Yöntemleri

Dışarıdan verilen tedavi edici gen parçacıkları çeşitli yöntemler ile tedavi edilecek hücrelere aktarılabilir. Bu stratejiler 2 ana kategoride yer alır; fizikokimyasal yöntemler ve biyolojik yöntemler. Fizikokimyasal yöntemler, DNA'nın doğrudan hücreye enjeksiyonudur. Örneğin elektroporasyon, gen tabancası (balistik gen enjeksiyonu), sonoporasyon gibi fiziksel yöntemler ya da lipozom ve dendrimerler gibi kimyasal yapılar kullanılır. Bu yöntemlerde fizikokimyasal kurallar kullanılarak DNA parçaları hücre içine sokulur. Örneğin gen tabancası yönteminde ilk DNA parçaları altın ya da tungstenden oluşan 1-3 mikron boyutunda mikroparçacıklar ile örtülür, daha sonra bu DNA/nanopartikül parçaları güç üreten bir cihaza yüklenir. Parçacıkların hız kazandırılarak, hücre zarını delip, sitoplazmaya girmesi sağlanır. Sitoplazma içinde nanopartiküller DNA'dan ayrılıp DNA nükleusa girer ve görevini yapar. Fiziksel yöntemlerin avantajı basit bir yöntem olmasıdır. Ancak düşük verimlilik ve *in vivo* olarak kullanım zorluğu dezavantajlarıdır (11).

İkinci grup ise biyolojik yöntemlerin kullanımınıdır. Biyolojik gen aktarılması için genellikle virüsler veya plazmidler kullanılır. En yaygın kullanılan biyolojik vektörler viral vektörlerdir. Virüslerin hastalığa yol açan gen parçalarının yerine, hastaları iyileştirme amacıyla rekombinant genler yerleştirir. Adeno-assosiyasyon virüsü, retrovirüs, adenovirüs ve herpesvirüs vektörleri en sık kullanılan viral vektörlerdendir. Bu virüslerin kendi genomunu konakçı hücreye veren doğal stratejilerden yararlanır. Ancak ilk basamakta virüslerin patojen genleri çıkartılıp zararsız haline getirmesi gerekir. Şekil-3'te retrovirüs viral vektörünün elde edilmesi gösterilmiştir (13).



Şekil-3. Retrovirüs genomunun yapısı (A) ve retrovirüs vektörünün üretilmesindeki basamaklar (B) (LTR: Uzun terminal tekrarları) (13).

Daha sonra terapötik DNA parçaları *in vitro* koşullarında endonükleaz ve ligaz enzimlerin yardımıyla virüs genomunda entegre olup, paketleyici memeli hücre hatlarında virüs kapsitler içinde paketlenip terapötik virüs partikülleri oluşturur. Paketleyici memeli hücreler santrifüj ile çöktürüp, çeşitli yöntemler ile parçalanıp ve virüs partiküller izole edilecektir.

Retrovirüs aracılı gen terapisi için iki virüs yapısının kullanılması gerekir. Bunlardan biri tedavi edici vektördür ve klonlanmış sağlam geni ve paketleme sinyalini taşır; diğeri ise uzun terminal tekrarları (LTRs) ile çevrelenmiş retrovirüsün üç yapısal genini taşıyan virüs RNA'sıdır ve paketleme sinyali içermez. Yapısal vektör kapsid proteinlerinin üretilmesi ve virüsün montajı için gereklidir; *gag*, *pol* ve *env* genlerini taşır. (GAG: matris proteini, POL: revers transkriptaz enzimi, ENV: envelope proteinini kodlar). Vektör, paketleme sinyali içermediği için üretilen virüs partiküllere giremez ve hastayı enfekte

edemez. Her iki virüs yapısı aynı anda mevcut olduğunda, klonlanmış geni içeren tedavi edici vektör, kapsit içine paketlenir. Tedavi edici vektörün kapsit içine paketlenmesi, uygun bir hücre kültürü kullanılarak gerçekleştirir; bu hücre hattına "paketleme hücre hattı" denir. Gag, env ve pol genlerinin delesyonu vektör replikasyonunu defektli hale getirir ve bu yüzden paketleme hücre hattı kullanılır (13).

Viral vektörlerin bazı dezavantajları vardır; örneğin retrovirüs bölünmeyen hücreleri enfekte edemez, adenovirüs olumsuz immünolojik yanıt gösterir, herpesvirüsün sitotoksik etkisi vardır ve adeno-assosiyatif virüs kısıtlı yabancı genetik materyal taşıyabilme kapasitesine sahiptir. Tüm virüslerin ortak dezavantajı genin yanlış bir yere yerleşme tehlikesidir. Bunun nedeni

de virüslerin rastgele olarak genoma entegre olmasıdır. Bu şekilde konakçı hücrenin diğer genlerini keserek kansere ya da başka bozukluklara yol açabilir. Birden fazla hücre çeşidini enfekte edebilme özelliği ve eşey hücrelerine girme ihtimali, onların diğer dezavantajları olarak bilinir. Ancak günümüzde bu dezavantajları ortadan kaldırmak için çeşitli araştırmalar yapılmaktadır. Virüse ait kapsit proteinlerini değiştirip spesifik bir dokuya, örneğin karaciğer hepatosit hücrelerine girebilme özelliği kazandıran viral vektörlerin elde edilmesi gibi çalışmalar yapılmaktadır (23). Çalışmalarda en sık kullanılan viral vektörler ve özellikleri Tablo-1'de özetlenmiştir.

Tablo-1. En Sık Kullanılan Viral Vektörler ve Özellikleri (24).

Aile	Adenovirüs	AAV	Retrovirüs / Lentivirüs	Herpesvirüs
Genom	dsDNA	ssDNA	ssRNA ⁺	dsDNA
Enfeksiyon / tropizm	Bölünen ve bölünmeyen hücreler	Bölünen ve bölünmeyen hücreler	Bölünen hücreler	Bölünen ve bölünmeyen hücreler
Konakçı genomu ile etkileşimi	Entegre olmaz	Entegre olmaz	Entegre olur	Entegre olmaz
Transgen ifadesi	Geçici	Potansiyel uzun ömürlü	Uzun ömürlü	Potansiyel uzun ömürlü
Paketleme kapasitesi	7.5 kb	4.5 kb	8 kb	>30 kb

AAV: Adeno-assosiyatif virüs, +: Pozitif iplikçikteki RNA, dsDNA: Çift zincirli DNA, ssDNA: Tek zincirli DNA

6. Kanser Gen Tedavisi

Kanser tedavisinde kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi gibi geleneksel tedavi yöntemlerinin son derece gelişmesine rağmen, kanser hastalığı hala morbidite ve mortaliteye neden olan hastalıkların başında gelir (25). Bu nedenle kanser hücrelerini öldürmek için gen tedavisi gibi daha spesifik tedaviler ortaya çıkmıştır. Kanser gen tedavisinin amacı, sağlıklı hücreleri zarar vermeden kanser hücreleri vücuttan yok etmektir.

a. Mutasyona Uğramış Genlerin Düzeltilmesi

Çeşitli transfeksiyon yöntemleri kullanılarak sağlıklı genin kanser hücrelerine aktarılması teorik olarak uygulanabilir görünürken, kanserin genetik ve epigenetiki çok karmaşık olduğu için uygulanması çok zordur. Bu konuda en çok araştırılmış yöntem, *P53* geni aktarılmasıdır. *p53* hücre genomunun koruyucusudur (26). DNA hasarı, hipoksi ya da onkogenlerin anormal ifadesi ile *P53* aktiveleşir ve böylece hücre döngüsü kontrol noktaları, DNA onarımı, hücre yaşlanmaya ve apoptozuna yol açar. *P53*'ün tümör baskılayıcı olduğu ispatlanmış, ancak onun mekanizması hala tam olarak bilinmemektedir. *P53* DNA'ya bağlanıp transkripsiyonu aktiveleştirerek kanseri durdurur. Ancak hangi genlere bağlandığı ve nasıl kanseri durdurabildiği hala açıklanamamıştır (27). Hücrede *P53* geninin mutasyona uğramasıyla tümör oluşumu gerçekleşir. *P53*, DNA

hasarı, hipoksi ya da hücre döngüsü kontrol noktalarını teşvik etmek için anormal onkogen ifadesi, DNA onarımı, hücre yaşlanma ve apoptoz ile aktive edilebilir. *P53*, apoptozda yer alan Bcl-2 protein ailesinin ekspresyonunu artırır (28). *P53*'ün apoptozu sebep olması tümör hücrelerinin ortadan kaldırması için önemlidir. Kanser tedavisinde sağlıklı *P53* geni tümör hücrelerine girdiğinde kanserli hücre apoptozu uğrar (29, 30). *P53* geni taşıyan adenovirüs vektör tabanlı gen tedavisi ilacı, HNSCC (baş ve boyun skuamöz hücreli karsinom) hastalığının tedavisinde 2003 yılında Çin'de üretilmiştir (31).

b. İmmünoterapi

Tümör nekrozis faktörü (TNF) proteini güçlü bir antitümör sitokindir. Bu protein, hem doğrudan tümör hücrelerini öldürebilir hem de tümör vasküliyzasyonunu arttırarak anti kanser ilaçların tümörün içine girmesini kolaylaştırır; böylece TNF proteinini alan kanser hücreleri kemoterapiye daha duyarlı olurlar (32). TNF proteinini eksprese eden beyaz kan hücreleri tümör filtre edici lenfositler (TILs) olarak tanımlanır. TIL'ler, normalde tümör içine sızıp TNF proteinini salgılayarak birçok küçük kanserin ortadan kaldırılmasında oldukça etkilidir. İmmün sistem, baskılanamayan büyük kanser tümörlerine saldırmak için TNF üretimini arttırmalıdır (33-38). Tedavide, laboratuvar ortamında, bakteri hücrelerinde,

TNF geni klonlanmalıdır. Daha sonra hastanın beyaz kan hücreleri alınıp kültüre edilmelidir. TNF geninin birden fazla kopyası beyaz kan hücrelerinin içine aktarıldığında beyaz kan hücreleri hastaya tekrar geri nakil edilecektir (39, 40). Bu şekilde kanserli hücreye doğrudan saldırı ve bu hücrelerin ortadan kaldırılması gerçekleşecektir.

Diğer stratejide, en güçlü anti-tümör sitokini olan IL12'yi kullanmaktır. Bu sitokin, yardımcı T hücreleri-1 yanıtını indükler, doğal öldürücü hücreler (NK hücreleri) ve sitotoksik T lenfositleri etkinleştirir, tümöral neoangiogenezi inhibe eder, endotelial hücrelerin üzerindeki adezin moleküllerinin ifadesini artırır, lenfositleri tümöre çeker (41). IL12 proteini doğrudan verilirse, vücuttaki konsantrasyonu arttığında toksik olabilir (41); bu nedenle tümör bölgesinde lokal konsantrasyonunun artması için gen tedavisi teknikleri kullanılabilir. IL12 genini taşıyan adenovirüsler, çeşitli kanserli deney hayvanlarına aktarıldığında tümörün tamamen yok edilmesi ve hayvanın yaşam süresinin uzatılması sağlanmıştır (42).

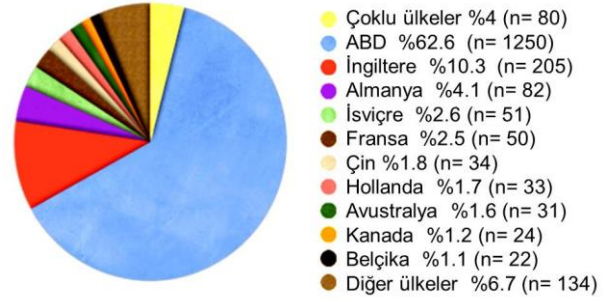
c. İntihar Gen Terapisi: Anti-kanser İlaç + Gen Tedavisi

Bu tedavi yönteminde, hücrelerde zararsız olan bir ön-ilaç hastaya verilecektir. Daha sonra ön-ilaç aktifleşen ve normalde insanlarda bulunmayan bir enzim kanserli hücrelere verilecektir. Bu enzimin ifadesini ön-ilaç aktifleşir ve toksik ilaç kanser hücrelerinin içinde üretilecektir. Sonuçta kanserli hücre ölecektir. Bu nedenle bu yönteme intihar gen tedavisi denir.

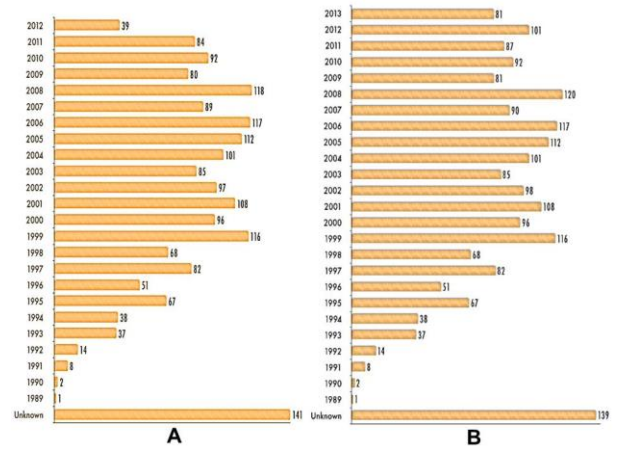
İntihar gen tedavisinde en yaygın kullanılan gen, herpes simpleks virüslerinde bulunan timidin kinaz (HSV-tk) enzimini kodlayan gendir. Bu enzim, insan hücreleri için toksik olmayan gansikloviri (GCV), gansiklovir monofosfat şekline dönüştürür. Daha sonra, kanser hücresinde de bulunan normal hücresel enzimler, gansiklovir monofosfatı gansiklovir trifosfata dönüştürür (GCV-TP). S fazı ve G2 fazında bir gecikme indüklenen HSV-tk/GCV-TP sistemi, kanserli hücreyi apoptoza sokar. Sadece kanser hücrelerinin içinde timidin kinaz enzimi üretilmesi nedeniyle, kanserli olmayan hücreler bu ilaçtan etkilenmez. Timidin kinaz geni aktarılması için değişik vektör sistemleri kullanılabilir, ancak tümör hücrelere spesifik olarak transfekte edilen onkogenik virüsler tercih edilir. İntihar gen tedavisinde kanser hücreleri spesifik olarak hedeflenmek için bu hücreler üzerinde bulunan çeşitli reseptörler kullanılır (43).

7. Gen Tedavisi Alanındaki Son Gelişmeler

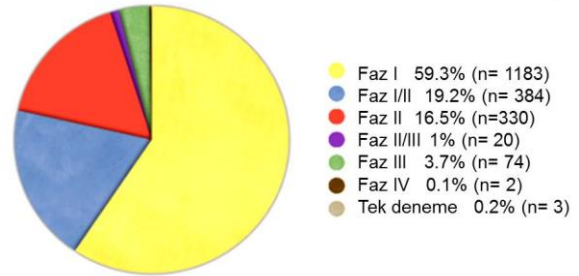
Gen tedavisi klinik uygulamalarına sayı olarak baktığımızda en çok çalışmanın Amerika Birleşik Devletleri tarafından yapıldığını görmekteyiz. Ülkelere göre gen tedavisi uygulama sayıları ve yıllara göre dağılımları Şekil-4 ve 5'te gösterilmiştir (44).



Şekil-4. Toplam 1970 kinik uygulamanın ülkelere göre dağılımı (44).



Şekil-5. Gen tedavisi klinik uygulamalarının yıllara göre dağılımı; A-2012 yılına kadar (45) ve B-2013 (44).



Şekil-6. 2013 yılı verilerine göre, gen tedavisi ile ilgili yürütülen faz çalışmaları ve bunların sayıları (44).



Şekil-7. Gen tedavisi uygulanması için hedeflenen hastalıklar (44).

Şekil-5'te A ve B şekillerindeki verilerde 2012 ve 2013 gen tedavisi sayıları görülmektedir. A şeklinde 2012 yılına ait gen tedavisi sayısı 39, B şeklinde bu sayı 100 olarak verilmiştir. Bazı araştırmacılar sonuçlarını geç yayınladığı için ve her sene yarısında güncellemeler yapıldığı için B şeklindeki 2012 sayıları artış göstermektedir. Aynı nedenlerden, 2013 yılı gen tedavisi çalışmalarının sayısının bir sonraki güncellemede artmasını bekleyebiliriz. Gen tedavisi konusunda yapılmakta olan bilimsel araştırmaların klinik kullanıma geçmeden önce izlediği yollar ve durumlarına bakacak olursak, bu klinik çalışmaların 3/4'ü faz I veya faz I/II'dedir (%78.5). Diğerleri ise faz II, II/III ya da III'tedir (%21.2) (Şekil-6). Faz II ve III çalışmaları önceki senelere göre artış göstermektedir; bu da yeni gen tedavisi ilaçlarının umut vaad ettiği ve yakın zamanda piyasaya çıkacağı şeklinde yorumlanabilir (44).

Günümüze kadar çeşitli hastalıklar için gen tedavisi uygulanmıştır ve bunlardan birkaçı başarıya ulaşmıştır. Bu klinik uygulamaların büyük çoğunluğunu kanser hastalıkları üzerine denenmektedir (Şekil-7). Daha sonra sırasıyla tek gen hastalıkları, enfeksiyon hastalıkları ve kardiyovasküler hastalıklar gelmektedir (Şekil-7). Klinik gen tedavisi denemesi yapılan hastalıklar detaylı olarak Tablo-2'de verilmiştir.

Gen tedavisinin yeni başarılarından, HNSCC (baş ve boyun skuamöz hücreli karsinoma) (31) ve LPL (47) hastalıkları için gen tedavisi ilaçlarının piyasaya verilmesi örnek olarak verilebilir. Bunlardan ilki, 2003 yılında HNSCC kanseri için geliştirilen P53 proteini eksprese eden rekombinant adenovirüs gen tedavisi ilacıdır (rAd-P53). Bu ilaç üzerinde 5 yıldan daha fazla klinik çalışmalar yapılmıştır ve yan etki olarak kendi kendini sınırlayan ateş bildirilmiştir. Bu ilaç Çin'de Devlet Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmıştır (31).

Sağlıklı LPL geni taşıyan rekombine adeno-assosiyasyon virüs vektörü (rAAV1-LPL), 2012 yılında Avrupa onayını alan dünyadaki ikinci gen tedavisi ürünü ve batı dünyasının ilk gen tedavi ilacı olarak bilinir. Bu çalışmanın fikirleri, 26 sene önce Dr. Michael Hayden tarafından hipertrigliseridemi hastalığı ve LPL geni üzerinde çalıştığı zaman ortaya atılmıştır ve uzun süre denemeler ve klinik çalışmalar yapılmıştır (46). Günümüzde araştırmacılar, genetik hastalıkların tedavisinde yeni gen tedavisi ilaçlarını bulmaya yönelik çok yoğun araştırmalar yapmaktadırlar. Örnek olarak 2013 yılında Leber'in konjenital amorozisi (LCA) hastalığının gen tedavisinde çok büyük başarılar elde edilmiştir. Yaşamın ilk yıllarında körlükle sonuçlanan nadir retina distrofisi olan LCA hastalığı, RPE65 genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu hastalığın gen tedavisinde kullanılan rekombinant AAV vektörler, direk retinaya enjekte edilir.

Tablo-2. Klinik Gen Tedavisi Denenen Başlıca Hastalıklar (45).

Tek Gen Hastalıkları	Maligniteler
Adrenolökodistrofi α-1 antitripsin eksikliği Becker musküler distrofisi Beta-talasemi Canavan hastalığı Kronik granüloamatöz hastalık Kistik fibrozis Duchenne Musküler Distrofisi Fabry hastalığı Ailesel hiperkolesterolemi Ailesel adenomatöz polipozis Fankoni anemisi Galaktozalıdozis Gaucher hastalığı Gyrate atrofi Hemofili A ve B Hurler sendromu Hunter sendromu Huntington koresi Jonksiyonel epidermolizis bülloza Geç infantil nöronal lipofusinozis Lökosit yapışma eksikliği Limb-girdle musküler distrofisi Lipoprotein lipaz eksikliği Metakromatik lökodistrofi Mukopolisakkaridoz tip VII Ornitin transkarbamilaz eksikliği Pompe hastalığı Pürin nükleozid fosforilaz eksikliği Resesif distrofik epidermolizis bülloza Orak hücre hastalığı Ciddi kombine immün yetmezliği (SCID) Tay-Sachs hastalığı Wiskott-Aldrich sendromu	Jinekolojik: Meme, uterus, serviks Sinir sistemi: Glioblastoma, leptomeningeal karsinomatozis, glioma, astrositoma, nöroblastoma, retinoblastoma Gastrointestinal: Kolon, kolorektal, karaciğer metastazları, / post-hepatik, karaciğer kanseri, pankreas, safra kesesi Genitoüriner: Prostat, böbrek, mesane, ano-genital neoplazi Cilt: Melanom (malign / metastatik) Baş ve boyun: Nazofarenks karsinomu, skuamöz karsinom, özofageal kanser Akciger: Adenokarsinom, küçük hücreli / küçük hücreli olmayan, mezotelyoma. Hematolojik: Lösemi, lenfoma, multipl myelom, sarkom, germ hücre tümörleri, Li-Fraumeni sendromu, tiroid neoplazmları
Kardiyovasküler Hastalıklar Kronik böbrek hastalığı anemisi Anjina pektoris (kararlı, kararsız, refrakter) Koroner arter darlığı Koroner kalp hastalığı Kritik ekstremitte iskemisi Kalp yetmezliği Aralıklı klodikasyon Miyokardiyal iskemi Periferik arter hastalığı Pulmoner hipertansiyonu Venöz ülserleri Diyabetin vasküler komplikasyonları	Nörolojik Hastalıklar Alzheimer hastalığı Amyotrofik lateral skleroz Karpal tünel sendromu Kübital tünel sendromu Diyabetik nöropati Epilepsi Multipl skleroz Myastenia gravis Parkinson hastalığı Periferik nöropati Ağrı Göz Hastalıkları Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu Diyabetik maküla ödemi Glokom Retinitis pigmentosa Yüzeysel nefelyon Koroideremi Leber'in konjenital amorozisi Enflamatuvar hastalıklar Artrit (romatizmal, iltihabi, dejeneratif) Dejeneratif eklem hastalıkları Ülseratif kolit Rektumun inflamatuvar hastalığı Diğer Hastalıklar Kronik böbrek hastalığı Eretil disfonksiyon Detrusor aşırı aktivitesi İnflamatuvar bağırsak hastalığı Romatoid artrit Kırıklar Mitokondrial hastalıklar Oral mukozit Parotis hipofonksiyonu
Enfeksiyon Hastalıkları Adenovirüs enfeksiyonu Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu Epstein-Barr virüs Hepatit B ve C HIV/AIDS Grip hastalığı Japon ensefaliti Malarya Tüberküloz	

İlk insan deneyleri 2007 yılında İngiltere'de Prof. Dr. Robin Ali tarafından yapılmıştır. Bu tedavide hiç bir yan etkileri gözlenmemiş ve 23 yaşındaki Robert Johnson'ın LCA hastalığından tamamen iyileştiği ve görme yeteneğini kazandığı bildirilmiştir (47). Daha sonra 2009-2010 yılında Prof. Dr. Jean Bennett tarafından, Pennsylvania Üniversitesi'nde, 12 hasta üzerinde yapılan bir araştırmada 6 kişi yeterince görme yeteneği kazanmışlardır (48). Bu tedavilerin 3 yıllık takiplerinde, görsel iyileşmenin, tedavinin 6. ayından sonra en yüksek seviyeye ulaştığı ve son izleme kadar stabil olduğu bildirilmiştir (49). LCA gen tedavisi araştırmaları şu anda faz III aşamasında olup, yakın zamanda bu ilaçların piyasaya çıkması beklenmektedir.

Bilinen herhangi bir tedavisi olmayan, *IFT88* geninin mutasyonu nedeniyle ortaya çıkan bir siliyopati hastalığı genini taşıyan fareler, koku yeteneği kaybı nedeniyle yemek yemediklerinden dolayı ölmektedirler. Bu model üzerinde yapılan çalışmada, adenovirus aracılığıyla sağlıklı *IFT88* geni farelere aktarılmış, *IFT88* geninin, hasta farenin siliyer yapılarının düzenlenmesi ve koku fonksiyonunun kazanılması için yeterli olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma memelilerde siliyopatinin ilk gen tedavisi olarak kabul edilmektedir (50). Hemofili A hastalığı pıhtılaşma faktör VIII (FVIII) eksikliğinden ortaya çıkan kanama riskini artıran bir hastalıktır. Ağır Hemofili A hastalarının ciddi kanamasını önlemek için rekombinant faktör VIII intravenöz enjeksiyon yoluyla verilir. 2013 yılında yapılan bir çalışmada iki hemofili A hastalığına sahip köpeğin gen tedavisinden sonra tamamen iyileştikleri belirtilmiştir. Bu çalışmada, kemik iliğinin hematopoetik kök hücreleri izole edilip, FVIII geni taşıyan lentivirüs vektörler ile transfekte edilmiştir. Daha sonra transfekte olmuş hematopoetik kök hücreler aynı köpeğe nakil edilmiştir. Lentivirüs vektör ile insan trombositlerinde FVIII genin ifadesini sağlayan, özgün *ITGA2B* gen promoteri kullanıldığı için FVIII proteini sadece trombositlerde eksprese olur. Trombosit kaynaklı FVIII için inhibitör antikorları yoktur. Bu yüzden bu yaklaşım, faktör VIII tedavisini reddeden hastalarda yararlı olabilir. Böylece, trombosit faktör VIII ile hemofili A hastalarında kanamanın etkili bir şekilde ve uzun vadeli kontrolü sağlanabilir (51).

Gen tedavisinin klinik uygulamalarına geçmeden önce, tedavinin yan etkileri iyice incelenmelidir. Vektörün toksik

etkisi nedeniyle, 1999 yılında 18 yaşındaki Jesse Gelsinger gen tedavisi uygulaması sonrasında hayatını kaybetmiştir. Bu hastada, azot metabolizmasının bozukluğu olan ornitin transkarbamilaz eksikliği tedavi edilmeye çalışılmıştır. Gen tedavisinden sonra adenovirüs vektöre karşı ağır inflamatuvar yanıtlar oluşması nedeniyle karaciğer, akciğer ve diğer organların yetmezliği ortaya çıkmış ve hasta hayatını kaybetmiştir (24). Bu başarısız örnek göz önünde alarak, gen tedavisi ürünlerinin klinik çalışmalara girmeden önce hayvan modelleri üzerinde yeterince denenmesi gerektiği ortaya çıkmaktadır. Bunun yanı sıra immun yanıtları uyarmadan, spesifik dokuya girebilen ve DNA parçalarının taşınması için yeterli kapasiteye sahip olan uygun vektörler bulmaya yönelik araştırmalar devam etmektedir. Örnek olarak, günümüzde araştırmacılar, laboratuvar düzeyinde virüse ait kapsit proteinlerini değiştirip spesifik bir dokuya girebilme özelliği kazanan viral vektörler elde edilmesi üzerinde çalışmaktadırlar (23).

Bazı araştırmacılar gen parçalarını hücreye verebilmek için yeni yöntemleri denemektedir. Uterus içinde uygulanan fetal gen tedavisi bu yöntemlerden birisidir. Uterus içinde tedaviler geliştirildiğinde, hastalığın semptomları ortaya çıkmadan hastalığın tedavisi mümkün olabilecektir. Fetüsün en önemli özelliği, olgunlaşmamış bir immün sisteme sahip olmasıdır. Böylece dışardan verilen vektör ve genlere karşı immün yanıtlar gelişmemektedir ve daha uzun süreli gen ifadesi sağlanabilmektedir. Ayrıca, fetal dönemde kök hücre sayısı çok yüksektir. Bu hücrelerin hızlı genişlemesi, gen tedavisi için büyük bir avantaj olarak bilinmektedir. Böylece transfekte olmuş hücrelerin sayısı daha rahat bir şekilde artar (52). Bu yöntemler, hayvan modelleri üzerinde başarılar elde etmesine rağmen insan klinik uygulamaları öncesinde, etik de dahil olmak üzere birçok sorunu beraberinde getirmektedir.

Sonuç olarak, birçok kanser türü, tek gen hastalıkları, enfeksiyonlar, kardiyovasküler hastalıklar gibi çeşitli klinik durumlar için umut vaat eden gen tedavisi, klinik uygulamalarından önce, yan etkileri bakımından iyice araştırılmalı, uygun vektörler tasarlanmalı ve güvenli gen tedavisi yaklaşımları yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Baltimore D. Viral RNA-dependent DNA polymerase: RNA-dependent DNA polymerase in virions of RNA tumour viruses. Nature 1970;226(5252):1209-11.
2. Jackson D, Symons R, Berg P. Biochemical method for inserting new genetic information into DNA of Simian Virus 40: Circular SV40 DNA molecules containing lambda phage genes and the galactose operon of Escherichia coli. Proc Natl Acad Sci USA 1972;69(10):2904-9.
3. Lobban P, Kaiser A. Enzymatic end-to end joining of DNA molecules. J Mol Biol 1973;78(3):453-71.

4. Cohen S, Chang A, Boyer H, Helling R. Construction of biologically functional bacterial plasmids in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973;70(11):3240-4.
5. Williamson B. Gene therapy. *Nature* 1982;298(5873):416-8.
6. Watson JD. Gene therapy: How ripe the time? *Lancet* 1981;317(8213):196-7.
7. Wolff JA, Lederberg J. An early history of gene transfer and therapy. *Hum Gene Ther* 1994;5(4):469-80.
8. Wade N. Gene therapy caught in more entanglements. *Science* 1981;212(4490): 21-4.
9. Blaese RM, Culver KW, Miller AD, et al. T Lymphocyte-directed gene therapy for ADA-SCID: Initial trial results after 4 years. *Science* 1995;270(5235):475-80.
10. Haritha PN, Devi SKU, Nagaratna DP, Chaitanya PSK, Gunasekharan V. Gene therapy-a review. *Int J Biopharmaceutics* 2012;3(1):55-64.
11. Patil PM, Chaudhari PD, Megha S, Duragkar NJ. Review article on gene therapy. *Int J Genet* 2012;4(1):74-9.
12. Gaj T, Gersbach CA, Barbas III CF. ZFN, TALEN, and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering. *Trends Biotechnol* 2013;31(7):397-405.
13. Clark DP, Pazdernik NJ. *Biotechnology*. 1st Edition. Academic Cell Update; 2012:477-97.
14. Smith KR. Gene therapy: The potential applicability of gene transfer technology to the human germline. *Int J Med Sci* 2004;1(2):76-91.
15. Nielsen TO. Human germline gene therapy. *MJM* 1997;3(2):126-32.
16. Strachan T, Read AP. *Human Molecular Genetics*. 3rd Edition. Garland Publishing; 2004:616.
17. Fletcher JC, Anderson WF. Germ-line gene therapy: A new stage of debate. *Law Med Health Care* 1992;20(1-2):26-39.
18. De Wachter MA. Ethical aspects of human germ-line gene therapy. *Bioethics* 1993;7(2-3):166-77.
19. Berger EM, Gert BM. Genetic disorders and the ethical status of germ-line gene therapy. *J Med Philos* 1991;16(6):667-83.
20. Anderson WF. Human gene therapy: Why draw a line? *J Med Philos* 1989;14(6):681-93.
21. Li S, Huang L. Nonviral gene therapy: Promises and challenges. *Gene Ther* 2000;7(1):31-4.
22. Li SD, Huang L. Gene therapy progress and prospects: Non-viral gene therapy by systemic delivery. *Gene Ther* 2006;13(18):1313-9.
23. Aslanidi GV, Rivers AE, Ortiz L, et al. Optimization of the capsid of recombinant adeno-associated Virus 2 (AAV2) vectors: The final threshold? *PLoS One* 2013;8(3):1-12.
24. Sheridan C. Gene therapy finds its niche. *Nat Biotechnol* 2011;29(2):121-8.
25. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2013;63: 11–30.
26. Read AP, Strachan T. *Human molecular genetics*. 4th ed. New York: Wiley; 2010:551.
27. Mellert H, Espinosa JM. Tumor suppression by p53: Is Apoptosis important or not? *Cell Rep* 2013;3(5):1335-6.
28. Fridman JS, Lowe SW. Control of apoptosis by p53. *Oncogene* 2003;22(56):9030-40.
29. Slack RS, Belliveau DJ, Rosenberg M, et al. Adenovirus-mediated gene transfer of the tumor suppressor, p53, induces apoptosis in postmitotic neurons. *J Cell Biol* 1996;135(4):1085-96.
30. Lane DP, Cheek CF, Lain S. p53-based cancer therapy. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010;2(9):1-24.
31. Pearson S, Jia H, Kandachi K. China approves first gene therapy. *Nat Biotechnol* 2004;22(1):3-4.
32. Su B, Cengizeroglu A, Farkasova K, et al. Systemic TNF α gene therapy synergizes with liposomal doxorubicin in the treatment of metastatic cancer. *Mol Ther* 2013;21(2):300-8.
33. Boon T, Coulie PG, Van den Eynde B. Tumor antigens recognized by T cells. *Immunol Today* 1997;18(6):267-8.
34. Baxevanis CN, Dedoussis GV, Papadopoulos NG, Missitzis I, Stathopoulos GP, Papamichail M. Tumor specific cytolysis by tumor infiltrating lymphocytes in breast cancer. *Cancer* 1994;74(4):1275-82.
35. van der Bruggen P, Traversari C, Chomez P, et al. A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science*. 1991;254(5038):1643–7.
36. Suzuki H, Chikazawa N, Tasaka T, et al. Intratumoral CD8 (+) T/FOXP3 (+) cell ratio is a predictive marker for survival in patients with colorectal cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2010;59(5):653-61.
37. Noshio K, Baba Y, Tanaka N, et al. Tumour-infiltrating T-cell subsets, molecular changes in colorectal cancer, and prognosis: Cohort study and literature review. *J Pathol* 2010;22(4):350-66.
38. Pagès F, Berger A, Camus M, et al. Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005;353(25):2654-66.
39. Kircheis R, Ostermann E, Wolschek MF, et al. Tumor-targeted gene delivery of tumor necrosis factor-alpha induces tumor necrosis and tumor regression without systemic toxicity. *Cancer Gene Ther* 2002;9(8):673-80.
40. Horie S, Watanabe Y, Ono M, Mori S, Kodama T. Evaluation of antitumor effects following tumor necrosis factor-a gene delivery using nanobubbles and ultrasound. *Cancer Sci* 2011;102(11):2082-9.
41. Trinchieri G. Interleukin-12: A cytokine at the interface of inflammation and immunity. *Adv Immunol* 1998;70(1):83-243.
42. Qian C, Liu XY, Prieto J. Therapy of cancer by cytokines mediated by gene therapy approach, *Cell Res* 2006;16(2):182-8.
43. Zarogoulidis P, Darwiche K, Sakkas A, et al. Suicide gene therapy for cancer – current strategies. *J Genet Syndr Gene Ther* 2013;4(1):1-39.
44. Gene therapy clinical trials worldwide, the journal of gene medicine.
(Available from: <http://www.wiley.com/legacy/wileychi/genmed/clinical/>)
45. Ginn SL, Alexander IE, Edelstein ML, Abedi MR, Wixon J. Gene therapy clinical trials worldwide to 2012 – an update. *J Gene Med* 2013;15(2):65-77.
46. Kastelein JJ, Ross CJ, Hayden MR. From mutation identification to therapy: Discovery and origins of the first approved gene therapy in the Western world. *Hum Gene Ther* 2013;24(5):472-8.
47. Bainbridge JWB, Smith AJ, Barker SS, et al. Effect of gene therapy on visual function in Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med* 2008;358(21):2231-9.

48. Maguire A M, High KA, Auricchio A, et al. Age-dependent effects of RPE65 gene therapy for Leber's congenital amaurosis: A phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 2009;374(9701):1597-605.
49. Testa F, Maguire AM, Rossi S, et al. Three-year follow-up after unilateral subretinal delivery of adeno-associated virus in patients with Leber congenital amaurosis type 2. *Ophtha* 2013;120(6):1283-91.
50. McIntyre JC, Davis EE, Joiner A, et al. Gene therapy rescues cilia defects and restores olfactory function in a mammalian ciliopathy model. *Nat Med* 2012;18(9):1423-8.
51. Du LM, Nurden P, Nurden AT, et al. Platelet-targeted gene therapy with human factor VIII establishes haemostasis in dogs with haemophilia A. *Nat Commun* 2013;4(2773):1-11.
52. David AL, Peebles D. gene therapy for the fetus: Is there a future? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;22(1):203-18.

Yeni kök hücreler**New stem cells**Sevimli M¹ Sevimli T²¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye²Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

Sayın Editör,

Ocak ayında sonuçları açıklanan bir çalışma bilim dünyasında dikkatleri üzerine çekti. Bu çalışmada Obokata ve ark. (1), somatik hücrelerin düşük pH gibi düşük bir stres karşısında yeniden programlanarak pluripotent özellik kazandığını öne sürmekteydi.

Bilindiği üzere pluripotent kök hücreler ilk olarak fare embriyoları takip eden yıllarda da insan embriyoları iç hücre kitlesinden elde edilmiş, ardından sahip oldukları çeşitli özellikleri nedeniyle kök hücre ve ilişkili çalışmalar için önemli bir hücre kaynağı olmuştur. Ancak insan embriyolarından elde edilen bu hücrelerin kullanımı etik sorunlar nedeniyle birçok ülkede yasaklanmıştır (2). İşte böyle bir ortamda Yamanaka ve ekibi pluripotent hücrelere giden alternatif bir yol bulmayı başararak 2012 yılında Nobel ödülü almaya hak kazandı. Yaptıkları çalışmada somatik bir hücreden, dışarıdan verilen bazı transkripsiyon faktörleri aracılığı ile pluripotent hücreler oluşturulabileceğini önce fare sonra insan hücrelerinde gösterdiler (3,4). Ancak bu yöntem ile yapılan çalışmalar da bazı yeni sorun ve arayışları beraberinde getirmekteydi. Özellikle uyarılmış pluripotent kök hücre (iPSC) oluşturmak amacı ile kullanılan bazı transkripsiyon faktörlerinin onkogenik özellikte olması ve transkripsiyon faktörlerini hücrelere aktarmak için kullanılan viral vektörlerin taşıdığı yüksek genomik integrasyon ve mutasyon riski nedeniyle farklı viral yöntemler ve transkripsiyon faktörleri denenmiş; bununla birlikte çeşitli nonviral yöntemler geliştirilmeye çalışılmış; başlangıçta kullanılan hücre tipi değişikliği, bazı yardımcı moleküllerin denenmesi ile daha etkili ve daha güvenli iPSC üretme teknikleri geliştirilmeye çalışılmış ve bu yöndeki çalışmalar da devam etmektedir (5).

Bu arayışların bir sonucu olarak mı ortaya çıktı bilinmez ama Obokata ve ekibi tamamıyla farklı bir yöntem ile ne genetik değişim ne de küçük moleküllerin kullanımını gerektiren bir yol ile somatik bir hücreden pluri-totipotent karakterde kök hücre üretmeyi başardıklarını açıklaması büyük yankı uyandırdı.

Bu çalışmaya baktığımızda özet olarak; 1 haftalık fare dalaklarından elde edilen cd45+ hücrelerin; öncelikle 5.7'lik bir pH değerine otuz dakika maruz bırakıldığını, ardından lösemi inhibe edici faktör (LIF) varlığında kültüre edilince yedinci günün sonunda yeterli düzeyde Oct 4 ekspresyonunun gerçekleştiğini ve *stimulus triggered acquisition of pluripotency* (STAP) hücreler olarak adlandırdıkları, hem embriyonik hem de iPSC hücrelerden farklı olarak embriyonun yanı sıra plasenta ve fetal membranları oluşturabilme potansiyeline sahip totipotent hücrelerin elde edildiğini görmekteyiz. İlerleyen deneylerde ise STAP hücrelerin adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve LIF varlığında 7 gün daha kültüre edildiğinde STAP kök hücreler olarak isimlendirilen, kısmen potansiyelini kaybeden, artık plasentayı oluşturamayan sadece embriyoyu oluşturabilme yeteneği olan pluripotent karakterde hücreler elde edilmiştir. Yine STAP hücrelerin fibroblast büyüme faktörü 4 (FGF4) içeren ortamda kültüre edildiklerinde ise tamamen farklı olarak çoğunlukla trofoblast işaretlerine sahip hücrelere dönüştüğü görülmüş ve bunlar da FGF4 ile indüklenmiş kök hücreler olarak isimlendirilmiştir (1).

Ancak araştırmacıların da ifade ettiği üzere buradaki moleküler mekanizmalar henüz açıklığa kavuşmamıştır ve üzerinde daha çok çalışmaların yapılması gerekmektedir. Ayrıca henüz bu konuda insan hücreleri ile yapılmış çalışmalar da bulunmamaktadır. Bu durum insan hücrelerinde nasıl sonuçlar verecektir veya kök hücre biyolojisi hakkındaki bilgilerimiz ve dokularımızın yenilenme süreci ile ilgili hangi bilgileri açığa çıkaracaktır yapılacak çalışmalar ile öğreneceğiz.

Kaynaklar

1. Obokata H, Sasai Y, Niwa H, et al. Bidirectional developmental potential in reprogrammed cells with acquired pluripotency. *Nature* 2014;505(7485):676-80.
2. Can A. Pluripotent kök hücreler. In: Can A (ed). Kök Hücre Biyolojisi, Türleri ve Tedavide Kullanımları. Ankara: Akademisyen Tıp Kitapevi; 2014.
3. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006;126(4):663-76.
4. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007;131(5):861-72.
5. Tavernier G, Mlody B, Demeester J, Adjaye J, De Smedt S. Current methods for inducing pluripotency in somatic cells. *Advanced Materials* 2013;25(20):2765-71.

Yazışma Adresi: Murat SEVİMLİ

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 26.03.2014 Kabul Tarihi: 27.03.2014

ANAHTAR SÖZCÜKLER DİZİNİ

- İnme, ortalama trombosit hacmi, 1
- Bilinçli sedasyon, midazolam, diş hekimliğinde implant, 7
- Akciğer kanseri, c-Met immünreaktivitesi, prognoz, sağkalım, 13
- Troid, karpal tünel sendromu, ultrasonografi, elektrofizyolojik test, 19
- Ergenler, gençler, intihar, cinayet, kazalar, 25
- Akut myeloid lösemi, febril nötropeni, 33
- Diabetik ketoasidoz, gebelik, tip 2 diabet, 40
- Morbid obez, sugammadex, vekuronyum, rezidüel nöromusküler blokaj, 43
- Stokes-Adams sendromu, epileptik nöbet, hasta sinüs sendromu, konvülsif senkop, 45
- Aspergillus fumigatus, fungal keratit, intrastromal vorikonazol, 49
- CA 125, postmenopozal dönem, ürogenital tüberküloz, 53
- Omuz çıkığı, iki taraflı, tedavi, 56
- Hücre, apoptozis, hücre döngüsü, 60
- Santral sinir sistemi enfeksiyonları, viral ensefalit, viral menenjit, 65
- Splenektomi, laparoskopik splenektomi, 71
- Düşük risk, aktif izlem, prostat kanseri, 75
- Trombositopeni, sezaryen, anestezi, 79
- Plastinasyon, tıp eğitimi, kadavra, formalin, 84
- Plasenta previa, obstetrik risk faktörleri, geçirilmiş sezaryen öyküsü, perinatal sonuçlar, 88
- Karaciğer, lipom, ayırıcı tanı, 92
- Postpartum serebral anjiyopati, reversibl serebral vazokonstriksiyon sendromu, subaraknoid kanama, 95
- Damage control surgery, trauma, injury, pancreaticoduodenal, liver, 98
- Prematürite, yoksunluk sendromu, eroin, kokain, 102
- Mediastinal kist, timus bezi, pulmoner arter, 106
- Leptospirozis, Weil hastalığı, akut böbrek yetmezliği, trombositopeni, 109
- Alt solunum yolu enfeksiyonu, yeni keşfedilen virüs, human metapneumovirus, 112
- Epstein-Barr virüsü, enfeksiyonlar, serolojik testler, 119
- MTHFR, C677T, A1298C, polimorfizm, azosperm, oligosperm, 124
- Subkutanöz venöz port, internal juguler ven, ultrasonografi, floroskopi, 129
- Anneler, çocuk, D vitamini, bilgi, tutum, 135
- Küçük hücreli akciğer kanseri, irinotekan, sağkalım, 141
- Disk hernisi, radikülopati, interlaminar lomber epidural kortikosteroid enjeksiyonu, pregabalin, 145
- Behçet hastalığı, intestinal perforasyon, Crohn hastalığı, ayırıcı tanı, histopatoloji, 154
- Sarkoidoz, parotit, Heerfordt sendromu, 158
- Multipl paraneoplastik sendrom, tiroid foliküler kanser, 161
- Meme kanseri, tip 1 nörofibromatozis, erkek hasta, 164
- Diyafram hernisi, obstrüksiyon, laparotomi, 167
- Prostat karsinomu, taşlı yüzük hücreli adenokarsinom, 170

Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu, kardiyak cerrahi, konjenital kalp hastalıkları, 173
Rubella, sitomegalovirüs, gebe, 179
Akut promyelositik lösemi, t(15;17), PML/RARA, qRT-PCR, minimal rezidüel hastalık, 184
Hepatit, hijyen, kuaför, sterilizasyon, 189
Postoperatif bulantı- kusma (POBK), sedasyon, midazolam, ondansetron, 195
Romatoid artrit, duyu, tenosinovit, MRG, 200
İdrar yolu enfeksiyonu, üriner sistem taşı, duyarlılık, özgüllük, 207
Dekstrokardi, situs inversus, kalp kapak hastalığı, 212
İzotretinoin, sekonder, intrakraniyal hipertansiyon, 215
Over, fibrosarkom, sellüler fibrom, 218
Kronik dissemine kandidiyazis, akut myeloid lösemi, amfoterisin B, 222
Kompleks bölgesel ağrı sendromu, travma, çocuk, 225
Renal tübüler asidoz, renal hücreli karsinom, hiperkalemi, adrenal yetmezlik, 228
Gen tedavisi, vektör, viral vektör, eşey hücresi, somatik hücre, 231

KEY WORDS INDEX

Stroke, mean platelet volume, 1
Conscious sedation, midazolam, dental implant, 7
Lung cancer, c-Met immunoreactivity, prognosis, survival, 13
Thyroid, carpal tunnel syndrome, ultrasonography, electrophysiologic testing, 19
adolescents, teenagers, suicide, homicide, accidents, 25
Acute myeloid leukemia, febrile neutropenia, 33
Diabetic ketoacidosis, pregnancy, ketoacidosis, type 2 diabetes mellitus, 40
Morbidly obese, sugammadex, vecuronium, residual neuromuscular blockade, 43
Stokes-Adams syndrome, epileptic seizures, sick sinus syndrome, convulsive syncope, 45
Aspergillus fumigatus, fungal keratitis, intrastromal voriconazole, 49
CA 125 Antigen, post-menopausal period, urogenital tuberculosis, 53
Shoulder dislocation, bilateral, therapy, 56
Cell, apoptosis, cell cycle, 60
Central nervous system infections, viral encephalitis, viral meningitis, 65
Splenectomy, laparoscopic splenectomy, 71
Low-risk, active surveillance, prostate cancer, 75
Thrombocytopenia, cesarean section, anesthesia, 79
Plastination, medical education, cadaver, formalin, 84
Placenta previa, obstetric risk factors, prior cesarean history, perinatal outcomes, 88
Liver, lipoma, differential diagnosis, 92
Postpartum cerebral angiopathy, reversible cerebral vasoconstriction syndrome, subarachnoid hemorrhage, 95
Damage control surgery, trauma, injury, pancreaticoduodenal, liver, 98
Prematurity, abstinence syndrome, heroin, cocaine, 102
Mediastinal cyst, thymus gland, pulmonary artery, 106
Leptospirosis, Weil's disease, acute renal failure, thrombocytopenia, 109
Lower respiratory tract infections, a newly discovered virus, human metapneumovirus, 112
Epstein-Barr virus, infections, serological tests, 119
MTHFR, C677T, A1298C, polymorphism, azoospermia, oligospermia, 124
Subcutaneous venous port, internal jugular vein, ultrasound, fluoroscopy, 129
Mothers, child, vitamin D, knowledge, attitude, 135
Small cell lung cancer, irinotecan, survival, 141
Disc herniation, radiculopathy, lumbar interlaminar epidural corticosteroid injection, pregabalin, 145
Behcet's disease, intestinal perforation, Crohn's disease, differential diagnosis, histopathology, 154
Sarcoidosis, parotitis, Heerfordt syndrome, 158
Multiple paraneoplastic syndromes, thyroid follicular carcinoma, 161
Breast cancer, type 1 neurofibromatosis, male patient, 164
Diaphragmatic hernia, obstruction, laparotomy, 167
Prostate carcinoma, signet ring cell adenocarcinoma, 170
Extracorporeal membrane oxygenation, cardiac surgery, congenital heart diseases, 173

Rubella, cytomegalovirus, pregnant, 179
Acute promyelocytic leukemia, t(15;17), PML/RARA, qRT-PCR, minimal residual disease, 184
Hepatitis, hygiene, hairdressing, sterilization, 189
Postoperative nausea and vomiting, sedation, midazolam, ondansetron, 195
Rheumatoid arthritis, sensation, tenosynovitis, MRI, 200
Urinary tract infection, urinary tract stone, sensitivity, specificity, 207
Dextrocardia, situs inversus, heart valve disease, 212
Isotretinoin, secondary, intracranial hypertension, 215
Ovary, fibrosarcoma, cellular fibroma, 218
Chronic disseminated candidiasis, acute myeloid leukemia, amphotericin B, 222
Complex regional pain syndrome, trauma, child, 225
Renal tubular acidosis, renal cell carcinoma, hyperkalemia, adrenal insufficiency, 228
Gene therapy, vectors, viral vectors, germ cells, somatic cells, 231

YAZAR DİZİNİ
(AUTHOR INDEX)

Ağras P İ, 158	Bayoglu Tekin Y, 53	Dogru H, 161	Kaya E, 33
Akar H, 228	Bayraktaroglu S, 222	Doğanavşargil B, 154	Kayabaşı Ç, 184
Akdam H, 228	Bilecik T, 71	Doğanavşargil E, 154	Kaygusuz E İ, 218
Akdemir A, 79	Bilge O, 84	Durmaz B, 231	Kazandı M, 40
Akgul Babacan N, 164	Biray Avcı Ç, 184	Dursun İ, 225	Kepekçi A B, 109
Akgün E, 167	Boduç E, 84	Düşünel R, 225	Keser G, 154
Akkoyun F, 65	Borman P, 200	Ekin R G, 207	Kılınc N, 79
Akman L, 40	Bozbiyik O, 98	Ensari C Ö, 71	Kibar Öztürk B, 98
Akpınar C K, 161	Bozok Cetintas V, 124	Ergonul A G, 13	Koca O, 170
Aksoy Gökmen A, 112	Bozok Çetintaş V, 184	Erkalp K, 145	Koca O, 75
Aksoylar S, 184	Bülbül Baytur Y, 88	Erkılıç E, 195	Koç N, 218
Aksu K, 154	Bülbül E, 92	Erkurt M A, 33	Koker M, 25
Aktan Ç, 184	Bülbüller N, 71	Eroglu Z, 124	Kolukisa M, 1
Aktenk F, 88	Büyükkeçeci F, 184	Eroğlu Z, 184	Komek H, 164
Aktuğ H, 60	Çagirici U, 13	Erol A M, 200	Kosova B, 184
Akyuz M, 106	Çakan A, 13	Erucar E, 215	Koyuncu B, 7
Akyuz M, 212	Çalik B, 49	Firat U, 164	Koyuncu Ş, 56
Akyüz M, 173	Çalik S, 49	Genç E, 215	Kuku İ, 33
Alagöl A, 145	Ceceli E, 200	Gönüllü M, 43	Kurt C C, 102
Almus F, 129	Cesur S, 218	Gucer H, 53	Küçükaklan A Ş, 184
Alp A, 228	Cihan S, 164	Gulcan M, 45	Mayir B, 71
Altay T, 56	Cömert M, 33	Guvendag Guven E S, 53	Oğulluk M, 135
Altuğlu İ, 119	Çağırın E, 7	Güler A, 95	Oruç M T, 71
Altuğlu İ, 179	Çalışkan C, 154	Gümüş F, 145	Ozan F, 56
Altuğlu İ, 65	Çatakli T, 135	Gümüş T, 195	Ozdil A, 13
Apaydın Doğan E, 215	Çatakli T, 158	Günbay T, 7	Ozturk E K, 222
Arıkan F İ, 102	Çelebi A, 1	Gündüz C, 184	Ozturk S, 98
Arıkan F İ, 158	Çelik S, 84	Gündüz Z, 225	Özdemiroğlu N, 102
Arslan A, 179	Çeliker H, 56	Günüşen İ, 79	Özgöçmen S, 225
Arslan H, 189	Çelikyay F, 129	Gürsoy A E, 1	Özkaya M, 19
Artunç Ülkümen B, 88	Çetin Ç, 158	Güvenli Y, 43	Özkınay F, 231
Asirdizer M, 25	Çetiner H, 218	Hakyemez A, 1	Özmen Yelken B, 184
Aşkın S, 1	Çetingül N, 184	Hekimgil M, 222	Özsarı S, 141
Atasoy A, 164	Çiçek C, 112	Hursitoglu B S, 40	Öztaş A, 195
Atay Y, 106	Çiftçi Ş, 95	Isık O, 106	Öztürk B, 129
Atay Y, 173	Çok G, 141	Isik O, 212	Özütemiz Ö, 154
Atay Y, 212	Çulhacı N, 228	Işık O, 173	Pala HG, 88
Aydın D, 65	Dalgic M, 25	İşoğlu C S, 207	Pehlivan O, 49
Aydınok Y, 184	Dallar Bilge Y, 102	Kagıtci M, 53	Rashnonejad A, 231
Aydoğdu İ, 33	Dallar Bilge Y, 135	Kanbak O, 195	Sargın A, 79
Aygüneş D, 184	Dallar Bilge Y, 158	Kandiloğlu G, 154	Saydam G, 184
Ayhan M, 228	Dalmızrak A, 184	Kara S, 102	Selvi Günel N, 184
Ayık M F, 106	Demir O, 215	Karaarslan S, 43	Semerci B, 124
Ayık M F, 173	Demirci N, 177	Karabıçak M, 207	Sengeze N, 45
Ayık M F, 212	Demirpolat G, 19	Karakoyun Demirci R, 71	Sertöz R, 179
Balci T, 184	Demirpolat G, 92	Karaman S, 79	Sertöz R, 65
Balci K, 161	Deveci E, 95	Karaman Y, 43	Sevimli M, 241
Balik G, 53	Deveci Ş, 1	Karcioğlu Y, 43	Sevimli T, 241
Balkan C, 184	Divrik R T, 75	Kavaklı K, 184	Sezer B, 7

Soyer N, 222 Soylar M, 65 Soylu M, 119 Sozbilen M, 98 Şahin F, 184 Şahin G, 43 Şirin H, 95 Tarhan H, 170 Tarhan H, 75 Taşar S, 135 Tatar G, 25 Tavmergen E, 124 Telli S, 109 Tetik Vardarlı A, 184 Tezcanlı Kaymaz B, 184 Tobu M, 222 Togan T, 189 Tombuloğlu M, 184 Topcu B, 49 Toprak Gökçay F, 95 Tosun S, 189 Töbü M, 184 Tuncel D, 19 Tunçyürek M, 154 Turan H, 189 Turhan K, 13 Türk H, 170 Türk H, 207 Türk H, 75 Uğur T, 19 Ulucay T, 25 Ulukus M, 124 Unalp O V, 98 Unver M, 98 Ural U M, 53 Ustuner I, 53 Uyanık Ö, 228 Uysal Ramadan S, 200 Ümit Koç, 71 Ün S, 170 Ün S, 75 Ünsal A, 228 Üstün Ç, 177 Üstün M, 167 Vardarlı A T, 124 Varıcı Balcı F K, 179 Varol E, 45 Veral A, 13 Yaman İ, 92 Yanık B, 92 Yavaşca P, 109 Yavuz H, 218 Yavuz M S, 25 Yektaş A, 145 Yel S, 225	Yeniay L, 98 Yeniçerioğlu Y, 228 Yetkin F, 33 Yılmaz D, 184 Yılmaz K, 225 Yılmaz Süslüer S, 184 Yoldaş M, 207 Yoldaş M, 170 Yoldaş T, 167 Yorgancı C, 218 Yurekli V A, 45 Yüksekkaya Z R, 129 Yüksel B, 49 Zengin T, 158 Zeyfeoglu Y, 25 Zeytinoğlu A, 119 Zeytinoğlu A, 65 Zorlu F, 207		
--	---	--	--

EGE TIP DERGİSİ

YAZARLARA BİLGİ

AMAÇ ve KAPSAM

Ege Tıp Dergisi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin yayın organı olup, üç ayda bir yayımlanır ve dört sayı ile bir cilt tamamlanır. Dergi; tüm tıp alanlarıyla ilgili kaliteli, klinik ve deneysel araştırmaları, olgu sunumlarını ve editöre mektupları yayımlar. Yayın Kurulu'nun daveti üzerine yazılanlar dışında derleme kabul edilmez.

Dergide yayımlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış veya yayımlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Daha önce kongrelerde sunulmuş çalışmalar, bu durum belirtilmek koşuluyla kabul edilir. Makale, yazar(lar)ın daha önce yayımladığı bir yazısındaki konuların bir kısmını içeriyorsa bu durum belirtilmeli ve yeni yazı ile birlikte önceki makalenin bir kopyası da gönderilmelidir.

Dergide yayımlanmak üzere gönderilen yazılar, Editör ve konu ile ilgili Yayın Alt Kurulu üyesi tarafından incelenir. Editör ve yazıyı inceleyen Yayın Alt Kurulu üyesi, yayın koşullarına uymayan yazıları yayımlanmamak, düzeltmek üzere yazar(lar)a geri göndermek, biçimce düzenlemek veya reddetmek yetkisine sahiptir. Yayın Alt Kurulu üyesi, yazıyı incelenmek üzere danışman(lar)a gönderir. Gerekli olduğu durumlarda, yazar(lar)dan düzeltme istenebilir. Bu düzeltmelerin en geç 21 gün içinde tamamlanıp dergiye gönderilmesi gereklidir. Aksi halde yeni başvuru olarak değerlendirilir. Yazardan düzeltme istenmesi, yazının yayımlanacağı anlamına gelmez. Sorumlu yazara yazının kabul veya reddedildiğine dair bilgi verilir.

Dergide yayımlanan yazıların etik, bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazar(lar)a ait olup Editör ve Yayın Alt Kurulu'nun görüşlerini yansıtmaz.

Yazının dergide yayımlanması kabul edilse de edilmese de, yazı materyali yazarlara geri verilmez. Dergide yayımlanan yazılar için telif hakkı ödenmez. Bir adet dergi, sorumlu yazara gönderilir.

Derginin Yazı Dili

Derginin yazı dili Türkçe ve İngilizcedir. Dili Türkçe olan yazılar, İngilizce özetleri ile yer alır. Yazının hazırlanması sırasında, Türkçe kelimeler için Türk Dil Kurumundan (www.tdk.gov.tr), teknik terimler için Türk Tıp Terminolojisinden (www.tipterimleri.com) yararlanılabilir.

Yazarlık Kriterleri

Dergide yayımlanmak üzere gönderilen yazıların; Ege Tıp Dergisi'nde yayımlanma isteği, araştırma ve yayın etiğine uygun hazırlandığı varsa sağlanan fonun kaynağının tanımlandığı, başka yerde yayımlanmadığı veya yayımlanmak, değerlendirilmek üzere gönderildiği, çalışmaya katılan tüm yazarlar tarafından yazının son halinin okunarak onaylandığı, yayımlanacak yazı ile ilgili telif haklarının dergiye devredildiği, tüm yazarların imzaları ile (elektronik imza kabul edilir) "YAYIN HAKKI DEVİR FORMU" belgesinde belirtilmesi gerekir. Yayın Hakkı Devir Formuna, <http://www.egetipdergisi.com.tr> adresinden ulaşılabilir.

Ege Tıp Dergisi, Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Kurulu'nun (International Committee of Medical Journal Editors) güncellenen "Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makalelerin Uyması Gereken Standartlar: Biyomedikal Yayınların Yazımı ve Baskıya Hazırlanması (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication-Updated October 2008)" standartlarını kullanmayı kabul etmektedir. "Ege Tıp Dergisi Yazarlara Bilgi" içeriği, bu sürümden yararlanarak, standartlara uygun olarak hazırlanmıştır. Bu konudaki bilgiye www.icmje.org adresinden ulaşılabilir.

Etik Sorumluluk

Gönüllülerin ve hastaların gizlilik haklarına saygı gösterilmeli, aydınlatılmış onamları olmadan bilimsel çalışmaya alınmamalıdır. Aydınlatılmış onam alındığı bilimsel yazının

içerisinde bildirilmelidir. Yazar, kişisel tanınmaya neden olabilecek özelliklerin gizlenmesi, ancak değişikliklerin bilimsel anlamı bozması için dikkat etmelidir. Ege Tıp Dergisi, deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda, genel kabul gören ilgili etik kurallara uyulması zorunluluğunu hatırlatır. Alınmış Etik Kurul Onayı, makale ile birlikte sisteme yüklenmelidir.

Yazar(lar), ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum varlığında; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vb. ile nasıl bir ilişkisi olduğunu sunum sayfasında Editöre bildirilmelidir. Böyle bir durumun yokluğu da yine ayrı bir sayfada belirtilmelidir.

YAZI TİPLERİ

Yazılar, elektronik ortamda www.egetipdergisi.com.tr adresine gönderilir.

Orijinal makaleler, 3000 sözcük sayısını aşmamalı, "Özet (250 sözcükten az), Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç, Kaynaklar" bölümlerinden oluşmalıdır.

Olgu Sunumu, "Özet, Giriş, Olgu Sunumu, Tartışma, Kaynaklar" şeklinde düzenlenmelidir. En fazla 1000 sözcük ve 10 kaynak ile sınırlıdır. Bir tablo veya şekil ile desteklenebilir.

Editöre Mektup, yayımlanan metinlerle veya mesleki konularla ilgili olarak 500 sözcüğü aşmayan ve beş kaynak ile bir tablo veya şekil içerecek şekilde yazılabilir. Ayrıca daha önce dergide yayımlanmış metinlerle ilişkili mektuplara, metin yazarı için (500 sözcüğü aşmayacak şekilde) cevap hakkı verilir.

Derleme, Yayın Alt Kurulu'nun daveti üzerine yazılanlar dışında derleme kabul edilmez.

MAKALENİN HAZIRLANMASI

Dergide yayımlanması istenilen yazı için aşağıdaki kurallara uyulmalıdır.

a) Yazı; iki satır aralıklı olarak, 10 punto, Arial Tur ile yazılmalıdır. Her sayfanın üst, alt ve iki yanında 3 cm boşluk bırakılmalıdır.

b) Sayfalar başlık sayfasından başlamak üzere, sağ üst köşesinde numaralandırılmalıdır.

c) Online makale sistemine yüklenen *word* dosyasının başlık sayfasında (makalenin adını içeren başlık sayfası), yazarlara ait isim ve kurum bilgileri çermemelidir.

d) Makale, şu bölümleri içermelidir: Her biri ayrı sayfada yazılmak üzere; Başlık Sayfası, Türkçe ve İngilizce Özet ve Anahtar Sözcükler, Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç, Açıklamalar (varsa), Kaynaklar, Şekil Alt Yazıları, Tablolar (başlıkları ve açıklamalarıyla beraber), Ekler (varsa).

Yazının Başlığı

Kısa, kolay anlaşılır ve yazının içeriğini tanımlar özellikte olmalıdır.

Özet

Türkçe ve İngilizce olarak yazılmalı, Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç olmak üzere dört bölümden oluşmalıdır. Araştırmanın amacı, temel işlemleri (laboratuvar hayvanlarının ya da deneklerin seçimi, gözlemsel ve analitik yöntemleri), ana bulguları (özgün etki ölçülerini ve bunların istatistiksel anlamları) ve ana sonuçları belirtilmelidir. Özetle kaynak kullanılmamalıdır.

Anahtar Sözcükler

Türkçe ve İngilizce Özet bölümünün sonunda, ayrı başlık olarak, bilimsel yazının ana başlıklarını yakalayan, *Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)*'e uygun olarak en fazla beş anahtar sözcük kullanılmalıdır. Türkiye Bilim Terimleri, MeSH terimlerinin, Türkçe karşılıklarının bulunduğu bir anahtar sözcükler dizinidir. Anahtar sözcüklerin Türkiye Bilim Terimleri'nden (<http://www.bilimterimleri.com>) seçilmesine özen gösterilmelidir.

Metin

Yazı metni, yazının türüne göre yukarıda tanımlanan bölümlerden oluşmalıdır. Etik Kurul kararı ile kullanılan istatistiksel yöntem, Gereç ve Yöntem bölümünde belirtilmelidir.

Kaynaklar

Ege Tıp Dergisi, Türkçe kaynaklardan yararlanmaya özel önem verdiğini belirtir ve yazarların bu konuda duyarlı olmasını bekler.

Kaynaklar metinde yer aldıkları sırayla, cümle içinde atıfta bulunulan ad veya özelliği belirten kelimenin hemen bittiği yerde, ya da cümle bitiminde noktadan önce parantez içinde Arabik rakamlarla numaralandırılmalıdır. Metinde, tablolarda ve şekil alt yazılarında kaynaklar, parantez içinde Arabik numaralarla nitelendirilir. Sadece tablo veya şekil alt yazılarında kullanılan kaynaklar, tablo veya resmin metindeki ilk yer aldığı sıraya uygun olarak numaralandırılmalıdır. Dergi başlıkları, *Index Medicus*'ta kullanılan tarza uygun olarak kısaltılmalıdır. Kısaltılmış yazar ve dergi adlarından sonra nokta olmamalıdır. Yazar sayısı altı veya daha az olan kaynaklarda tüm yazarların adı yazılmalı, yedi veya daha fazla olan kaynaklarda ise üç yazar adından sonra *et al.* veya *ve ark.* yazılmalıdır.

Kaynaklar, yazının alındığı dilde ve aşağıdaki örneklerde görüldüğü şekilde düzenlenmelidir.

Dergilerdeki yazılar

Soter NA, Wasserman SI, Austen KF. Cold urticaria: Release into the circulation of histamine and eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis during cold challenge. *N Engl J Med* 1976;294(13):687-90.

Ek sayı (Supplement)

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19(Suppl 25):3-10.

Henüz yayınlanmamış online makale

Butterly SJ, Pillans P, Horn B, Miles R, Sturtevant J. Off-label use of rituximab in a tertiary Queensland hospital. *Intern Med J* doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.01988.x

Kitap

Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji. 2. Baskı. İzmir: Bilgehan Basımevi; 1986:137-40.

Kitap bölümü

McEwen WK, Goodner IK. Secretion of tears and blinking. In: Davson H (ed). *The Eye*. Vol. 3, 2nd ed. New York: Academic Press; 1969:34-78.

İnternet makalesi

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: The ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet] 2002 [cited 12 Aug 2002]; 102. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm>

Web Sitesi

Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [updated 16 May 2002; cited 9 Jul 2002]. Available from: <http://www.cancer-pain.org>

Yazar olarak bir kuruluş

The Intensive Care Society of Australia and New Zealand. Mechanical ventilation strategy in ARDS: Guidelines. *Int Care J Aust* 1996;164:282-4.

Açıklamalar

Varsa finansal kaynaklar, katkı sağlayan kurum, kuruluş ve kişiler bu bölümde belirtilmelidir.

Tablolar

Başlık, açıklama ve dip notları "Tablolar" başlığı altında metin sonunda "Kaynaklar"dan sonra, her biri ayrı bir sayfada olmak üzere çift aralıklı yazılmalıdır.

Tablo içerikleri metin içerisinde tekrarlanan bilgiler olmamalıdır. Metinde yer alma sıralarına göre, sol üstten başlanıp, Arabik rakamlar ile sırayla numaralandırılarak kısa bir başlık verilmelidir. Tablolar çift aralıklı yazılmalı, tablo

İNİNDE yatay ve dikey çizgiler kullanılmamalıdır. Açıklayıcı nedenler ve kısaltmalar dipnotlara konulmalıdır. Dipnotlarda sırasıyla şu semboller kullanılabilir: *, †, ‡, §, ¶, vb. Standart sapma ve standart ortalama hata gibi istatistiksel değişkenlerin değerleri *, ** ya da *** ile gösterilmelidir.

Şekiller

Şekil, resim, grafik ve fotoğrafların tümü "Şekil" olarak adlandırılmalı ve ayrı birer .jpg veya .gif dosyası olarak (piksel boyutu yaklaşık 500x400, 8 cm eninde ve 300 dpi çözünürlükte) sisteme ayrı ayrı eklenmelidir. Fotoğrafta insanlar yer alacaksa ya tanınmamaları sağlanmalı, ya da yayımlamaya yönelik yazılı izinleri alınmalıdır. Şekiller metin içinde kullanım sıralarına göre Arabik rakamla numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde gösterilmelidir.

Şekil Alt Yazıları

Şekil alt yazıları, her biri ayrı bir sayfadan başlayarak, şekillere karşılık gelen Arabik numaralarla çift aralıklı olarak yazılmalıdır. Şeklin belirli bölümlerini işaret eden sembol, ok veya harfler kullanıldığında bunlar alt yazıda açıklanmalıdır. Başka yerde yayınlanmış olan şekiller kullanıldığında, yazarın bu konuda izin almış olması ve bunu belgelemesi gerekir.

Ölçümler ve Kısaltmalar

Tüm ölçümler metrik sisteme (Uluslararası Birimler Sistemi, SI) göre yazılmalıdır. Örnek: mg/kg, µg/kg, mL, mL/kg, mL/kg/sa, mL/kg/dk, L/dk, mmHg, vb. Ölçümler ve istatistiksel veriler, cümle başında olmadıkları sürece rakamla belirtilmelidir. Herhangi bir birimi ifade etmeyen ve dokuzdan küçük sayılar yazı ile yazılmalıdır.

Metin içindeki kısaltmalar, ilk kullanıldıkları yerde parantez içinde açıklanmalıdır. Bazı sık kullanılan kısaltmalar; *iv*, *im*, *po* ve *sc* şeklinde yazılmalıdır.

İlaçların yazımında jenerik isimleri kullanılmalıdır.

İletişim

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu

Bornova 35100-İZMİR

Tel : 0 232 3903103/232 3903186

Fax : 0 232 3422142

E-mail : editor@egetipdergisi.com.tr

Web sitesi : <http://www.egetipdergisi.com.tr>

Kontrol Listesi

- Türkçe ve İngilizce başlık
- Türkçe ve İngilizce özet
- Türkçe ve İngilizce anahtar sözcükler (En fazla 5 sözcük)
- İki satır aralıklı, alt üst ve yanlardan 3 cm boşluk bırakılarak yazılmış metin (10 punto, Arial Tur)
- Kurallara uygun hazırlanmış tablo ve şekiller
- Kurallara uygun yazılmış kaynaklar
- İmzalı "Yayın Hakkı Devir Formu" (makale yayın için kabul edildikten sonra istenmektedir)

EGE JOURNAL OF MEDICINE

INFORMATION FOR AUTHORS

AIMS AND SCOPE

Ege Journal of Medicine is the official journal of Ege University Medical School with four issues published quarterly. Its purpose is to publish high-quality, peer-reviewed, original medical research and case reports, both laboratory and clinical, relating to the study and research of human disease. Review articles are not accepted except invited.

The Journal will not consider manuscripts any that have been published elsewhere, even if in another language, or manuscripts that are being considered for another publication, or are in press. Studies previously announced in the congresses are accepted if this condition is stated. If any part of a manuscript by the same author(s) contains any information that was previously published, a reprint or a copy of the previous article should be submitted to the Editor with a justification or explanation by the authors.

All manuscripts are reviewed by the Editor and a relevant member of Editorial Board. The Editor and the Editorial Board member have the right not to publish the articles, send back to author(s) to be amended, edit their form or reject the manuscript. For further review, the Editorial Board member send the article to the referee(s). If necessary, author(s) may be invited to submit a revised version of the manuscript. Revised manuscripts must be sent to the Editorial Office within 21 days of the date of decision, otherwise they will be considered as new manuscripts. This invitation does not imply that the revised version will be accepted for publication. The corresponding author will be notified of the decision to accept or reject the manuscript for publication.

Statements and suggestions published in manuscripts are the authors' responsibility and do not reflect the opinions of the Editor and its associates.

The manuscript will not be returned to the authors whether the article is accepted or not. Copyright fee is not paid for the articles published in the journal. A copy of the journal will be sent to the corresponding author.

Language of the Journal

The official languages of the Journal are Turkish and English. The Journal contains papers written in Turkish, but all manuscripts have abstracts in English, which makes the abstracts available to a broader audience.

Authorship Criteria

Each article should be accompanied by a cover letter, signed and dated by the corresponding author (electronic signature is acceptable), which states the following. "*This work is not under active consideration for publication, has not been accepted for publication, nor has it been published, in full or in part (except in abstract form). I confirm that the study has been approved by (name of committee), an institutional ethics committee.*" The Editorial Office is unable to process submissions unless a signed cover letter with a disclosure statement is submitted. Manuscripts will be reviewed for possible publication with the understanding that neither the article nor any part of it has been submitted for publication (or will be submitted for publication) elsewhere. Authors publishing in the Journal will be asked to sign an Exclusive License Form. In signing the form it is assumed that authors have obtained permission to use any copyrighted or previously published material. All authors must read and agree to the conditions outlined in the form, and must sign the form or agree that the corresponding author can sign on their behalf. Articles cannot be published until a signed form has been received. Authors can download the form from <http://www.egetipdergisi.com.tr/>.

Ege Journal of Medicine has agreed to use the standards of the International Committee of Medical Journal Editors. The author(s) should meet the criteria for authorship according to the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication" available at www.icmje.org.

Ethical Responsibility

All investigations on human subjects must include a statement that the subject gave informed consent, and patient anonymity should be preserved. Any experiments involving animals must include a statement in the Materials and Methods section giving assurance that all animals have received humane care in compliance with the *Guide for the Care and use of Laboratory Animals* (www.nap.edu/catalog/5140.html) and indicating approval by the institutional ethical review board.

Photographs of the identifiable persons (as in case reports) must be accompanied by *informed consent*.

Note also that for publishing purposes, the Journal requires acknowledgement of any potential conflicts of interest. This should involve acknowledgement of grants and other sources of funds that support reported research and a declaration of any relevant industrial links or affiliations that the authors may have.

TYPES OF MANUSCRIPT

Manuscripts should be submitted online via www.egetipdergisi.com.tr.

Original Articles should not exceed 3000 words and should be arranged under the usual headings of Summary (less than 250 words), Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusion and References.

Case Reports should not exceed 1000 words and 10 references, and should be arranged as follows: Summary, Introduction, Case Report, Discussion and References. It may be accompanied by a figure or a table.

Letters to the Editor should not exceed 500 words. Short relevant comments on medical and scientific issues, particularly controversies, having no more than five references and one table or figure are encouraged. Where letters refer to an earlier published paper, authors will be offered right of reply (no more than 500 words).

Reviews are not accepted unless written on the invitation of the Editorial Board.

PREPARATION OF MANUSCRIPTS

All articles submitted to the Journal must comply with the following instructions.

- Submissions should be doubled-spaced and typed in Arial 10-pt. The top, bottom and side margins should be 3 cm.
- All pages should be numbered consecutively in the top right-hand corner, beginning with the title page.
- The title page should not include the names and institutions of the authors.
- The manuscript should be presented in the following order: Title page, Summary (English, Turkish) and Key Words (English, Turkish), Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusion, Acknowledgements (if present), References, Figure Legends, Tables (each table, complete with title and foot-notes, on a separate page) and Appendices (if present), presented each on a separate page.

Title

The title should be short, easy to understand and must define the contents of the article.

Summary

Summary should be in both English and Turkish language and should consist "Aim, Materials and Methods, Results and Conclusion". The purpose of the study, the setting for the study, the subjects (number and type), the treatment or intervention, principal outcomes measured, the type of statistical analysis and the outcome of the study should be stated in this section. Summary should not include reference.

Key Words

Not more than five key words in order of importance for indexing purposes should be supplied below the summary and should be taken from those recommended by the *Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)* available at <http://www.nlm.nih.gov/meshhome.html>.

Text

Authors should use subheadings to divide sections regarding the type of their manuscript as described above. The Methods section should carry a statement confirming clearance of the study by an approved institutional ethics committee. Statistical methods used also must be specified in this section.

References

In the text, references should be cited using superscript Arabic numerals in the order in which they appear. If cited only in tables or figure legends, they should be numbered according to the first identification of the table or figure in the text. In the reference list, the references should be numbered and listed in order of appearance in the text. The names of all authors should be cited when there are six or fewer; when seven or more, the first three should be followed by *et al.* Names of journals should be abbreviated in the style used in *Index Medicus*.

References should be listed in the following form:

Journal article

Soter NA, Wasserman SI, Austen KF. Cold urticaria: Release into the circulation of histamine and eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis during cold challenge. *N Engl J Med* 1976;294(13):687-90.

Supplement

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19(Suppl 25): 3-10.

Online article not yet published in an issue

Butterly SJ, Pillans P, Horn B, Miles R, Sturtevant J. Off-label use of rituximab in a tertiary Queensland hospital. *Intern Med J* doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.01988.x

Book

Kaufmann HE, Baron BA, McDonald MB, Waltman SR (eds). *The Cornea*. New York: Churchill Livingstone; 1988:115-20.

Chapter in a book

McEwen WK, Goodner IK. Secretion of tears and blinking. In: Davson H (ed). *The Eye*. Vol. 3, 2nd ed. New York: Academic Press; 1969:34-78.

Journal article on the Internet

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: The ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet] 2002 [cited 12 Aug 2002]; 102. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm>

Website

Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [updated 16 May

2002; cited 9 Jul 2002]. Available from: <http://www.cancer-pain.org>

An organization as an author

The Intensive Care Society of Australia and New Zealand. Mechanical ventilation strategy in ARDS: Guidelines. *Int Care J Aust* 1996; 164: 282-4.

Acknowledgements

The source of financial grants and the contribution of colleagues or institutions should be acknowledged.

Tables

Tables should be self-contained and complement, but not duplicate, information contained in the text. Tables should be numbered consecutively in Arabic numerals, with a descriptive, self-explanatory title above the table. Column headings should be brief, with units of measurement in parentheses. All abbreviations should be explained in a footnote. Tables should be double-spaced and vertical lines should not be used to separate columns. Footnotes should be designated by symbols in the following order: †, ‡, §, ¶, etc; significance values should be indicated by *, **, ***, etc.

Figures

All illustrations (including line drawings and photographs) are classified as figures. Figures must be added to the system as separate *.jpg* or *.gif* files (approximately 500x400 pixels, 8 cm in width and scanned at 300 dpi resolution). Photographs need to be cropped sufficiently or an eye bar used to prevent the subject being recognized, otherwise written permission to publish must be obtained. Figures should be numbered consecutively in Arabic numerals and should be cited in parentheses in consecutive order in the text.

Figure Legends

Legends should be self-explanatory and positioned on a separate page. The legend should incorporate definitions of any symbols used and all abbreviations and units of measurement should be explained. A letter should be provided stating copyright authorization if figures have been reproduced from another source.

Measurements and Abbreviations

All measurements must be given in SI units as outlined in the latest edition of *Units, Symbols and Abbreviations: A Guide for Medical and Scientific Editors and Authors* (Royal Society of Medicine Press, London). Statistics and measurements should always be given in numerals, except where the number begins a sentence. When a number does not refer to a unit of measurement it is spelt out, except where the number is greater than nine.

Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned. For commonly accepted abbreviations and usage, please refer to *Scientific Style and Format (Scientific Style and Format: The CBE Manual for Authors, Editors, and Publishers, 6th ed. New York: Cambridge University Press, 1994)*.

Drugs should be referred to by their generic names, rather than brand names.

Editorial Correspondence

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu
Bornova 35100-İZMİR
Tel : +90 232 3903103/232 3903186
Fax : +90 232 3422142
E-mail : editor@egetipdergisi.com.tr
Website : <http://www.egetipdergisi.com.tr>

Checklist for Manuscripts

Review guide for authors and instructions for submitting manuscripts through the electronic submission website at <http://www.egetipdergisi.com.tr>

EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Yayın Alt Kurulu Başkanlığına

Bornova / İZMİR

..... /..... /.....

Sayın Editör,

İlişikte gönderdiğimiz

[.....]

.....]

başlıklı araştırma yazısı / olgu sunumunun hiçbir bölümü başka bir yayın organında yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere kabul edilmemiştir. Yazarların tümü yazıyı bu şekilde okuyarak, yayınlanmak üzere dergimize gönderilmesini kabul etmiş, yazarlık koşulları için gerekenler yerine getirilmiştir. Yazarların tümü yazının dürüst bir çalışmayı yansıttığına inanmaktadır. Düzeltmeler ve son dizginin onayı açısından yazarlarla iletişimi sağlamakla sorumlu olan yazarın adı, adresi, telefon numarası ve faks numarası aşağıda verilmiştir. Derginizde yayınlanmak üzere değerlendirilmesi için gereğini saygılarımızla arz ederiz.

ADI / SOYADI

İMZA

1. Yazar

2. Yazar

3. Yazar

4. Yazar

5. Yazar

6. Yazar

7. Yazar

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

ÇALIŞMA İLE İLGİLENECEK YAZARIN

ADRESİ :

.....

Tel iş :

Ev :

Gsm :

FAX :

e-posta :