

EGE TIP DERGİSİ

Ege Journal of Medicine

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

Cilt / Volume: 55

Sayı / Issue:1

Mart / March 2016

Sayfa / Pages: 1-49

Ege Tıp Dergisi / Ege Journal of Medicine

Editör / Editor

Ufuk ÇAĞIRICI

Editör Yardımcıları / Associate Editors

Özen KAÇMAZ BAŞOĞLU

Okan BİLGE

Raika DURUSOY

Oğuz GÖZEN

Yayın Kurulu / Publication Committee

Ayşegül AKGÜN

Ali BAŞÇI

Semra KARAMAN

Ayşe Nur OKTAY ALFATLI

Hasan TEKGÜL

Altuğ YAVAŞOĞLU

Biyoistatistik Uzmanları / Biostatisticians

Timur KÖSE

Mehmet N. ORMAN

Uluslararası Editör ve Danışma Kurulu / International Editorial & Advisory Board

Juzar ALI, *Pulmonary Medicine, USA*

Jose Antonio KARAM, *Urology, USA*

Mustafa ÇIKIRIKÇIOĞLU, *Cardiovascular Surgery, CH*

Eduardo Weruaga PRIETO, *Neuroscience, ES*

Pınar COŞKUN, *Neuroscience, USA*

Ömer ŞENBAKLAVACI, *Thoracic Surgery, UK*

Volkan COŞKUN, *Neuroscience, USA*

Radu Ioan TUTUIAN, *Internal Medicine, CH*

Stephen KANTROW, *Pulmonary Medicine, USA*

Utku YAVUZ, *Biophysics, DE*

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yayın Bürosu

Bornova 35100, İzmir, Türkiye

Tel : +90 232 390 31 03

Faks / Fax : +90 232 342 21 42

E-posta / E-mail : editor@egetipdergisi.com.tr

Web adresi / URL : www.egetipdergisi.com.tr

Ege Tıp Dergisi, yılda 4 sayı (Mart, Haziran, Eylül, Aralık) yayımlanır.
Ege Journal of Medicine is published 4 times (March, June, September, December) per year.

TÜBİTAK, ULAKBİM (Türk Tıp Dizini), Türkiye Atıf Dizini ve HINARI tarafından taranmaktadır.
Indexed in TÜBİTAK, ULAKBİM (Turkish Medical Sciences Index), Türkiye Citation Index and HINARI.

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

Baskı

Ege Üniversitesi Basımevi
Bornova - İZMİR

Baskı Tarihi

Mart 2016

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 numaralı telefona bildirilmesi gerekmektedir.

İÇİNDEKİLER CONTENTS

ARAŞTIRMA MAKALELERİ RESEARCH PAPERS

Autologous stem cell transplantation as a consolidation therapy in acute myeloid leukemia patients

Akut myelositer lösemi hastalarında konsolidasyon tedavisi olarak otolog hematopoetik kök hücre nakli uygulaması

Asu Ferguson Yılmaz Ayhan Dönmez Ajda Güneş Murat Tombuloğlu 1

Polikistik over sendromunda klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonunun serum leptin düzeylerine etkisi

The effect of ovulation induction with clomiphene citrate on serum leptin levels in polycystic ovary syndrome

Ayşen Güçlü Ümit Nayki Cenk Nayki Mehmet Kulhan Salih Sadık 6

Tekrarlayan prostat biyopsilerinin komplikasyon oranlarına etkisi

The effect of repeated prostate biopsies to complication rates

Sıtkı Ün Gökhan Koç Hakan Türk Yüksel Yılmaz 11

Çocuklarda kas gevşeticisiz trakeal entübasyon

Tracheal intubation without muscle relaxants in children

Filiz Akaslan Ayça Tuba Dumanlı Özcan Şeyda Canlı Fatma Karakoç 14

Akciğer kanserli hastaya tanısı söylenmeli mi?

Should patient with lung cancer be informed about the diagnosis?

İbrahim Başol Efe Özoğlu Nesibe Hatun Ozan Ayşe Nergis Didem Hancı Özlem Göksel
Asuman Filiz Güzelant Tuncay Göksel 20

Ege Üniversitesi ve Mersin Üniversitesi Tıp Fakültelerinin kan merkezlerine başvuran HBsAg negatif kan vericilerinde HBV-DNA varlığının araştırılması

Investigation of the presence of HBV-DNA in HBsAg negative blood donors admitted to the blood transfusion centers of the Faculty of Medicine of Ege University and Mersin University

Arzu Bayram Seda Tezcan Aysu Değirmenci Gürol Emekdaş Ajda Turhan
Selda Erensoy Yeşim Aydınok Naci Tiftik Rüçhan Yazan Sertöz 26

OLGU SUNUMLARI

CASE REPORTS

İmperfore hymene sekonder oluşan pelvik kitlenin hymen koruyucu cerrahi ile tedavisi

Treatment of a pelvic mass developed secondary to imperforate hymen by hymen sparing surgery

Yeşim Bayoğlu Tekin Emine Seda Güvendağ Güven Figen Kır Şahin

29

IVIG tedavisine dramatik yanıt veren dermatomyozit olgusu

A case of dermatomyositis with a dramatic response to IVIG treatment

Münevver Okay Buse Rahime Hasırcı İlknur Aydın Cantürk Dilek Ağırcan Abdulkadir Koçer

32

Refrakter myelom seyrinde asit oluşumu ve intraperitoneal deksametazon tedavisine yanıt

Ascites formation in the course of refractory myeloma and response to intra-peritoneal dexametasone treatment

Melda Cömert Gülay Alp Mine Hekimgil Nazan Özsan Güray Saydam Filiz Büyükkeçeci

35

Halsizlikle gelen 19 yaşında erkek hastada adrenal yetmezlik

Adrenal insufficiency in a 19-year-old male patient admitted with fatigue

Özden Gökdemir Hilal Dalkıran Iğın Yıldırım Şimşir Mehtap Kartal Füsun Saygılı

38

Henoch-Schonlein purpurası: Penis ve skrotum tutulumlu olgu

Henoch-Schonlein purpura: A case with involvement of the penis and scrotum

Mehmet Karacı Zuhal Örnek Burak Seyrek Mutlu Yüksek Nazmiye Yüksek

41

Primer septorinoplasti olgusunda rinolit

Rhinolithiasis in a primary septorhinoplasty case

Göksel Turhal Kerem Öztürk Sercan Göde Fazıl Apaydın

44

DERLEME

REVIEW

Konjenital kalp cerrahisi sonrası şilotoraks tanı ve tedavisine güncel yaklaşım

Current management for diagnosis and treatment of chylothorax after congenital heart surgery

Onur Işık Muhammet Akyüz Mehmet Fatih Ayık Yüksel Atay

46

Autologous stem cell transplantation as a consolidation therapy in acute myeloid leukemia patients

Akut myelositer lösemi hastalarında konsolidasyon tedavisi olarak otolog hematopoetik kök hücre nakli uygulaması

Asu Fergun Yılmaz Ayhan Dönmez Ajda Güneş Murat Tombuloğlu
Ege University Faculty of Medicine, Department of Internal Diseases, İzmir, Turkey

Abstract

Aim: Autologous stem cell transplantation (ASCT) is a treatment option as a consolidation therapy in acute myeloid leukemia (AML) patients. ASCT may improve disease free survival without effecting overall survival rates when compared with high dose Ara-C (HDARAC). ASCT becomes even more important after mortality and morbidity rates decrease with the new improvements. In this study, we analyzed the results of patients treated with ASCT after HDARAC therapy in the first remission.

Materials and Methods: AML patients diagnosed between 1998 and 2012 were retrospectively analyzed. After remission achieved by induction therapy and HDARAC consolidation therapy (3 gr/m², on alternate 3 days) 23 patients who were treated with ASCT were enrolled in the study. Statistical analysis and survival rates were analyzed by Graphpad 4.03 and the results were reported as median (range, minimum-maximum).

Results: The median time to neutrophil and thrombocyte engraftments was 12 (range, 8–28) days and 14 (8–100) days, respectively. We did not document any transplantation related mortality. Fifteen patients relapsed after ASCT and 13 of them died due to refractory disease. The median follow up period was 40 (range, 6-144) months. The median overall survival and disease free survival were 48 and 34 months, respectively. The overall survival rate was 32.2% at 144th month and the disease free survival rate was 27.3 % at 130th month.

Conclusion: ASCT may provide a long term disease free survival in AML patients after one cycle of induction chemotherapy and HDARAC as a consolidation therapy. Especially in AML patients without suitable related or unrelated donors, ASCT may provide a treatment option.

Keywords: Acute myeloid leukemia, autologous peripheral stem cell transplantation, consolidation, survival.

Öz

Amaç: Akut myelositer lösemi (AML) olgularında remisyon sonrası konsolidasyon tedavisi olarak otolog hematopoetik kök hücre nakli (OHKHN) seçenekler arasında güncelliğini korumaktadır. Yapılan çalışmalarda, yüksek doz ara-C (YDAC) tedavisi ile karşılaştırıldığında, OHKHN'nin total sağkalımı etkilemediği halde hastaliksız sağkalımı arttırabileceği gösterilmiştir. Özellikle yeni gelişmelerle nakil sonrası mortalite ve morbiditenin azalması ile OHKHN'nin önemi artmıştır. Çalışmamızda, remisyon sağlanmasını takiben YDAC uygulaması sonrası OHKHN gerçekleştirilen hastaların sonuçları değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: 1998-2012 yılları arasında tanı alan tüm AML hastaları retrosprktif olarak incelendi. İndüksiyon kemoterapisi ile remisyon elde edildikten sonra YDAC (3 gr/m²/gün, gün aşırı, 3 gün) konsolidasyonu uygulamasını takiben OHKHN uygulanan 23 AML hastası çalışmaya dahil edildi. İstatistik değerlendirmeler ve sağkalım hesaplamaları Graphpad 4.03 yazılımı ile yapılmış, sonuçlar ortanca (alt-üst sınır) olarak sunuldu.

Bulgular: Hastaların nötrofil ve trombosit yamanma süreleri median değerleri sırasıyla 12 (8-28) gün ve 14 (8-100) gün olarak bulundu. Nakil ilişkili ölüm izlenmezken nakil sonrası nüks eden 15 hastanın 13'ü refrakter hastalık nedeniyle kaybedildi. Ortanca 40 (6-144) aylık izlemde; ortanca total ve hastaliksız yaşam süreleri sırasıyla 48 ve 34 ay olup, 144. ayda total sağkalım oranı % 32.2 ve 130. ayda hastaliksız sağkalım oranı % 27.3 olarak bulundu.

Corresponding Author: Asu Fergun YILMAZ

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

Received: 07.01.2015 Accepted: 30.01.2015

Sonuç: Birinci kür indüksiyon kemoterapisi ile tam remisyon sağlanan hastalarda YDAC uygulamasını takiben OHKHN uygulaması uzun süreli hastalıksız yaşam sağlayabilir. Özellikle uyumlu verici bulunamayan hastalarda YDAC pekiştirme tedavisinin ardından otolog nakil uygun bir seçenek olarak akılda tutulmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Akut myelositer lösemi, otolog periferik kök hücre nakli, konsolidasyon, sağkalım.

Introduction

Acute myeloid leukemia characterized by rapid and uncontrolled growth of myeloblasts, is the most common acute leukemia in adult patients. Although complete remission can be achieved with antracycline and cytarabine based induction chemotherapies, relapse is one of the most important obstacle to long term survival. Therefore consolidation therapies become very important in patients in complete remission to prevent relapse and improve survival (1, 2). Alternative strategies for post remission chemotherapies are high or intermediate dose cytarabine based chemotherapies, allogeneic stem cell transplantation, and autologous stem cell transplantation (ASCT) (3) but the best regimen is not clearly established. Although ASCT offers a much lower transplantation related death, relapse rate was higher possibly because of lack of graft versus leukemia effect and contamination of the harvest with leukemic cells when compared with allogeneic transplantation (4-6). The most important factors effecting the treatment option are the patients' characteristics like age and comorbidities, cytogenetic and molecular properties of the leukemic cells and the presence of a suitable donor (1). The mortality and morbidity rates of the each option should be considered on an individual basis.

National comprehensive cancer network suggests allotransplant for poor risk patients and consolidation chemotherapy for good risk patients. And a meta-analysis indicates that allogeneic stem cell transplantation increases the survival rates when compared with alternative strategies in patients with poor and intermediate risk factors (7). The most important handicap for allogeneic stem cell transplantation is absence of a suitable donor and the best treatment modality for these patients without a suitable donor is not well documented. Consolidation chemotherapies or autologous stem cell transplantation are the alternative treatment options. ASCT that improves the leukemia free survival rates is an effective option for adults with AML in first remission when compared with intensive consolidation chemotherapies (8-10). In a recent retrospective study in China, ASCT may be an alternative treatment option as effective as allogeneic transplantation especially in patients without suitable donors (11). Especially advances in supportive care reduced the transplant related mortality in ASCT.

In Turkey, finding a suitable related or an unrelated donor is a major handicap for allogeneic stem cell transplantation. In this retrospective study, we analyzed the results of patients treated with ASCT after HDARAC therapy in the first remission.

Materials and Methods

We retrospectively reviewed the data of 23 adult AML patients who have been diagnosed during 1998-2012. Patient data (diagnosis, FAB classification of the disease, age, gender, treatment protocols, the number of the chemotherapy cycles) were recruited from the archives of the hematology clinic (Table-1). All the patients were treated with 3+7 (ARA-C 100 mg/m² every 12 hours for 7 days and idarubicin 12 mg/m² for 3 days) as induction chemotherapy. After complete remission was achieved, consolidation chemotherapy consisted of high dose ARA-C (HDARAC, 3 gr/m² every 12 hours, on day 1, 3 and 5) was administered.

Table-1. Characteristics of the Patients.

Number of patients	23
Sex (female/male)	7 / 16
Number of patients in AML subtypes (M2, M4, M5, M6, M7, unclassified)	7, 7, 3, 1, 1, 4
Age (years)	43 (19 - 58)
Induction chemotherapy	7/3 ara-C, idarubicin
Consolidation chemotherapy	HDARAC
Mobilization regimen	HDARAC and G-CSF
Conditioning regimen	Busulfan and cyclophosphamide

Mobilization was performed by administrating HDARAC and granulocyte stimulating factor (G-CSF, 10 µg/kg/day, filgrastim). Apheresis was initiated when the circulating CD34+ cell count was higher than 10 cells/L. All the patients were treated with Bu/Cy (Busulphan 0.8 mg/kg for 4 days, cyclophosphamide 60 mg/kg for 2 days) as conditioning regimen.

As supportive care, red blood cell and platelet concentrates were given to maintain the hemoglobin level more than 8 gr/dL and platelet count more than 20X10⁹/L at all chemotherapies. Ophthalmic steroids were given during HDARAC treatment. During the ASCT, anti-fungal, and antiviral prophylaxis was administered from day 1 until the neutrophil engraftment

was achieved. G-CSF was started on day 5 and continued until neutrophil engraftment was achieved.

Statistical analysis

Statistical analysis and survival rates were performed using the Prism 4.03 (GraphPad Software). The results were presented as median, maximum and minimum values. Values of *p* less than 0.05 were accepted as statistically significant.

Results

We retrospectively analyzed a total of 23 AML patients (7 female, 16 male) who were undergone ASCT. The median age of the patients was 43 years (range, 19-58). The FAB types of the patients were M2, M4, M5, M6, and M7 in 7, 7, 3, 1, 1 patient respectively. AML subtype could not be classified in 4 patients. Patients with M3 were excluded.

All the patients were treated with one cycle of 3+7 chemotherapy. Post remission, all patients were treated with HDARAC (median 2 cycles, range, 1-3 cycles) as consolidation chemotherapy. All the patients were mobilized with HDARAC and G-CSF. The median number of CD34+cells collected was $5.72 \times 10^6/\text{kg}$ (range, $2.57-39.89 \times 10^6/\text{kg}$). The median time from diagnosis to ASCT was 6 months (range, 3-31 months). All the patients were in complete hematologic remission during mobilization and transplantation.

Neutrophil and thrombocyte engraftments were achieved in all patients. The median number of days to neutrophil and thrombocyte engraftments were 12 (range, 8-28 days) and 14 (range, 8-100 days) days, respectively. We did not document any death related directly to ASCT. 15 patients relapsed after transplantation. 13 of them died due to relapsed disease and one patient died due to reasons unrelated to primary disease. Remission was achieved again with re-induction chemotherapy, FLAG – ida (fludarabine $30 \text{ mg}/\text{m}^2$ and cytosine AraC $2 \text{ g}/\text{m}^2$ for 5 days, idarubicin $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ for 3 days) in one patient who relapsed after ASCT.

The median follow up time after the first remission was 40 (range, 6-144 months) months. The median overall and disease free survival rates were 48 (range, 6-144) and 34 (range, 3-130) months, respectively. The overall survival rate at 144th month was 32.2 % (Figure-1); the overall survival rates of allogeneic stem cell transplantation in our institution were also shown for comparison) and the disease free survival rate was 27.3% at 130th month (Figure-2) (the disease free survival rates of allogeneic stem cell transplantation in our institution were also show for comparison).

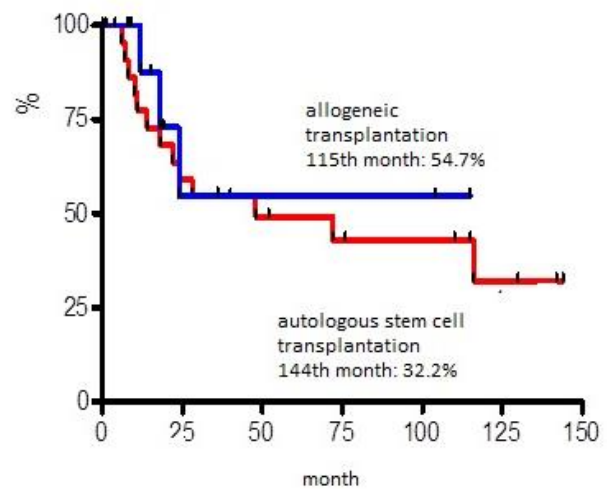


Figure-1. Overall survival rates in patients treated with ASCT and the comparison with allogeneic stem cell transplantation in the same institute.

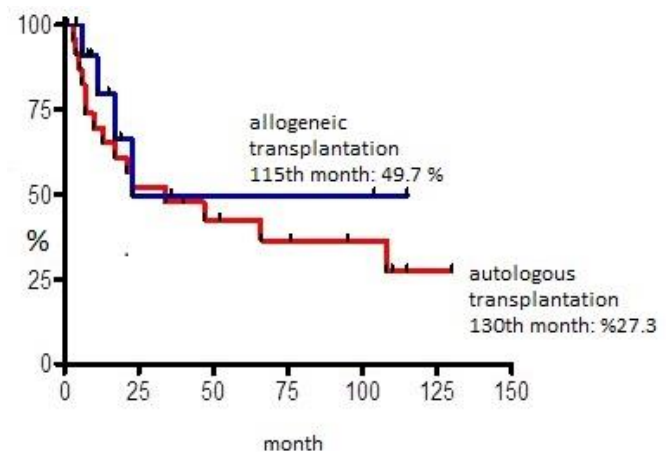


Figure-2. Disease-free survival rates in the patients treated with ASCT and the comparison with allogeneic stem cell transplantation in the same institute.

Discussion

Although the role of ASCT in other hematologic malignancies especially in lymphoma and multiple myeloma is clear (12-16), its effectiveness in AML patients was not well established. In this retrospective study, we analyzed the results of 23 AML patients who received ACST. The median age was 43 years old in our study. In the literature the median age is between 37 and 53 years old which is compatible with our results (17-22).

Different types of chemotherapies were administered in the literature for remission induction (18,22,23). In this retrospective analysis, we treated all the patients with 3+7 chemotherapy. Post remission, median 2 cycles of HDARAC was given. In a prospective study, patients, in first complete remission after induction and first consolidation chemotherapies, were randomized to

receive one or two cycles of HDARAC. No benefit could be documented between two groups (21).

In our study, ASCTs were performed after a median of 6 months post transplantation. This is compatible with the literature (5,9). Peripheral or bone marrow source can be used for stem cell source. The source of stem cells changed from bone marrow to peripheral blood stem cell due to more rapid hematologic recovery and less infectious complications (22,24). A retrospective analysis of the EBMT registry did not show a difference in disease-free and overall survival between PBSC transplantation and bone marrow transplantation (24) but relapse rate is higher when compared with bone marrow source (22,25,26). This is probably due to leukemic cell contamination. In our study, peripheral blood stem cell transplantation was performed in all patients. The thrombocyte and neutrophil engraftment were achieved at median 12th and 14th day. Engraftment failure was not observed. These results were in accordance with the literature (17,22).

Overall survival and disease free survival were 48 and 34 months respectively in our study. In a prospective study by Zittoun et al. (27), the disease free survival rate was better than high dose chemotherapy with a similar overall survival rate. In another prospective randomized study by Tsimberidou et al. (28) that compared the outcomes of ASCT with peripheral stem cell source, allogeneic stem cell transplantation and HDARAC as post remission chemotherapy. In that study neither 3-year survival rates (58% versus 46%, p=0.08) nor failure free survival (42% versus 33%, p=0.83) were

significantly different between HDARAC and ASCT groups. In the allogeneic stem cell transplanted group both the 3 year survival and failure free survival rates was 73%. The survival rates were comparable with ASCT group (28).

When relapse rates were compared between chemotherapy and ASCT groups, relapse rates were lower in transplanted patients in all risk groups. But relapse rates were higher in patients with unfavorable cytogenetic when compared to favorable one. This results probably indicates the patients who will most benefit from the ASCT. Relapse rate also was higher in patients with high levels of mobilized peripheral CD34 + cells (29,30).

Although the rate of relapses was lower and a better disease free survival rates were confirmed in ASCT patients when compared with chemotherapy, the overall survival rates are not so encouraging (1,18,31). This result is probably because of transplanted related deaths and low rate of remission in patients who relapsed after ASCT. In addition, ASCT is a relatively safe procedure with a treatment related mortality of 6-15 % (22).

Conclusion

ASCT is a safe procedure with an advantage of better disease free survival, relapse rate and a low treatment related mortality. Although its effectiveness is mostly established in patients without poor risk factors, it should also be considered in all patients without a suitable donor.

References

1. Ferrara F. Renaissance of autologous stem cell transplantation for AML? *Lancet Oncol* 2012;13(2):121-3.
2. Canzoniero JV, Bhatnagar B, Baer MR, Gojo I. Upfront therapy of acute myeloid leukemia. *Curr Oncol Rep* 2011;13(5):361-70.
3. Döhner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010;115(3):453-7.
4. Jung AS, Holman PR, Castro JE, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation as an intensive consolidation therapy for adult patients in remission from acute myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(10):1306-13.
5. Brenner MK, Rill DR, Holladay MS, et al. Gene marking to determine whether autologous marrow infusion restores long-term haemopoiesis in cancer patients. *Lancet* 1993;342(8880):1134-7.
6. Brenner MK, Rill DR, Moen RC, et al. Gene-marking to trace origin of relapse after autologous bone-marrow transplantation. *Lancet* 1993;341(8837):85-6.
7. Yanada M, Matsuo K, Emi N, Naoe T. Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on cytogenetic risk for acute myeloid leukemia in first disease remission: A metaanalysis. *Cancer* 2005;103(8):1652-8.
8. Nathan PC, Sung L, Crump M, Beyene J. Consolidation therapy with autologous bone marrow transplantation in adults with acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(1):38-45.
9. Levi I, Grotto I, Yerushalmi R, Ben-Bassat I, Shpilberg O. Meta-analysis of autologous bone marrow transplantation versus chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukemia in first remission. *Leuk Res* 2004;28(6):605-12.
10. Breems DA, Lowenberg B. Autologous stem cell transplantation in the treatment of adults with acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2005;130(6):825-33.
11. Jing Y, Li H, Zhao Y, et al. Efficacy of allogeneic and autologous hematopoietic SCT in patients with AML after first complete remission. *Bone Marrow Transplant* 2013;48(3):383-9.
12. Wrench D, Gribben JG. Stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008; 22(5):1051-79.

13. Giralt S. Stem cell transplantation for multiple myeloma: Current and future status. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:191-6.
14. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995;333(23):540-5.
15. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: A randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9323):2065-71.
16. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;348(19):1875-83.
17. Eto T, Takase K, Miyamoto T, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation with granulocyte colony-stimulating factor combined conditioning regimen as a postremission therapy for acute myelogenous leukemia in first complete remission. *Int J Hematol* 2013;98(2):186-96.
18. Vellenga E, van Putten W, Ossenkoppele GJ, et al. Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group (HOVON); Swiss Group for Clinical Cancer Research Collaborative Group (SAKK). Autologous peripheral blood stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Blood* 2011;118(23):6037-42.
19. Sabty FA, Demeckova E, Bojtarova E, Hrubisko M, Mistrik M. Is there still a role for autologous stem cell transplantation in acute myeloid leukemia? *Neoplasma* 2013;60(2):167-73.
20. Guièze R, Cornillet-Lefebvre P, Lioure B, et al. Role of autologous hematopoietic stem cell transplantation according to the NPM1/FLT3-ITD molecular status for cytogenetically normal AML patients: A GOELAMS study. *Am J Hematol* 2012;87(12):1052-6.
21. Jourdan E, Rigal-Huguet F, Marit G, et al. BGMT Study Group. One versus two high-dose cytarabine-based consolidation before autologous stem cell transplantation for young acute myeloblastic leukaemia patients in first complete remission. *Br J Haematol* 2005;129(3):403-10.
22. Michallet AS, Chelghoum Y, Thiebaut A, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for adults with acute myeloid leukemia in complete remission: the Edouard Herriot Hospital experience. *Hematology* 2006;11(3):157-64.
23. Fernandez HF, Sun Z, Litzow MR, et al. Autologous transplantation gives encouraging results for young adults with favorable-risk acute myeloid leukemia, but is not improved with gemtuzumab ozogamicin. *Blood* 2011;117(20):5306-13.
24. Reiffers J, Labopin M, Sanz M, et al. Autologous blood cell vs marrow transplantation for acute myeloid leukemia in complete remission: An EBMT retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant* 2000;25(11):1115-9.
25. Mehta J, Powles R, Singhal S, Treleaven J. Peripheral blood stem cell transplantation may result in increased relapse of acute myeloid leukaemia due to reinfusion of a higher number of malignant cells. *Bone Marrow Transplant* 1995;15(4):652-3.
26. Gorin NC. Autologous stem cell transplantation in acute myelocytic leukemia. *Blood* 1998;92(4):1073-90.
27. Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R, et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups. *N Engl J Med* 1995;332(4):217-23.
28. Tsimberidou AM, Stavroyianni N, Viniou N, et al. Hellenic Cooperative Group. Comparison of allogeneic stem cell transplantation, high-dose cytarabine, and autologous peripheral stem cell transplantation as postremission treatment in patients with de novo acute myelogenous leukemia. *Cancer* 2003;97(7):1721-31.
29. Burnett AK, Goldstone AH, Stevens RM, et al. Randomised comparison of addition of autologous bone-marrow transplantation to intensive chemotherapy for acute myeloid leukaemia in first remission: Results of MRC AML 10 trial. UK Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Lancet* 1998;351(9104):700-8.
30. von Grünigen I, Raschle J, Rüsches-Wolter I, Taleghani BM, Mueller BU, Pabst T. The relapse risk of AML patients undergoing autologous transplantation correlates with the stem cell mobilizing potential. *Leuk Res* 2012;36(11):1325-9.
31. Wang J, Ouyang J, Zhou R, Chen B, Yang Y. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: A meta-analysis of randomized trials. *Acta Haematol* 2010;124(2):61-71.

Polikistik over sendromunda klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonunun serum leptin düzeylerine etkisi

The effect of ovulation induction with clomiphene citrate on serum leptin levels in polycystic ovary syndrome

Ayşen Güçlü¹ Ümit Nayki² Cenk Nayki² Mehmet Kulhan³ Salih Sadık³

¹İzmir Özel Egepol Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir, Türkiye

²Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye

³Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmada, polikistik over sendromu (PKOS) bulunan infertil kadınlarda, klomifen sitrat (KS) ile ovulasyon indüksiyonunun serum leptin düzeylerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: PKOS'li infertil 40 kadında KS tedavisi öncesi ve sonrası serum leptin düzeyleri değerlendirildi. Hastalar vücut kitle indeksine (VKİ) göre Grup 1 (VKİ <25kg/m²) ve Grup 2 (VKİ ≥25 kg/m²) olarak iki gruba ayrıldı.

Bulgular: Tedavi öncesi bazal leptin seviyelerinin ortalama değeri 31.7±23.0 ng/mL iken, tedavi sonrası leptin düzeyinin ortalama değeri 35.6±23.0 ng/mL idi. Tedavi öncesi bazal leptin seviyeleri ile tedavi sonrası leptin seviyeleri arasında istatistiki belirgin fark saptanmadı (p>0.05). Grup 2'deki tedavi öncesi ve sonrası serum leptin düzeyleri Grup 1'deki hastalara göre daha yüksekti. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.005).

Sonuç: PKOS'li hastalarda KS'nin 3 aylık tedavi süresinde serum leptin düzeyleri üzerine etkisi saptanmamıştır. Ancak serum leptin düzeyi ile VKİ arasındaki kuvvetli ilişkiye rağmen, PKOS'de CC tedavisine ovaryan yanıtın değerlendirilmesinde leptinin yeri olmadığı kanaatindeyiz.

Anahtar Sözcükler: Polikistik over sendromu, vücut kitle indeksi, klomifen sitrat, leptin.

Abstract

Aim: We aimed to assess the effect of ovulation induction with clomiphene citrate on serum leptin levels in infertile women with polycystic ovary syndrome (PCOS).

Materials and Methods: Serum leptin levels were evaluated before and after clomiphene citrate (CC) therapy in 40 infertile women with PCOS. According to body mass index (BMI), the patients were divided into two groups as Group 1 (BMI <25kg/m²) and Group 2 (BMI ≥25 kg/m²)

Results: The mean of basal leptin concentrations before CC therapy was 31.7±23.0 ng/mL while it was 35.6±23.0 ng/mL after CC therapy. There was not any significant difference between basal leptin levels before and after CC therapy (p>0.05). However, before and after CC therapy, serum levels were higher in Group 2 than in Group 1; the difference was statistically significant (p<0.05).

Conclusion: We did not observe any effect of CC on serum leptin concentrations in patients with PCOS after a three month CC therapy. However there is a strong relationship between serum leptin and BMI, we are of the opinion that leptin does not have a role in the evaluation of response to CC in PCOS.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, body mass index, clomiphene citrate, leptin.

Giriş

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınların %5 ile %10'unu etkileyen bir endokrinopatidir (1). PKOS; anovulasyon, menstrüel bozukluk (oligo-amenore) ve hiperandrojenizm ile karakterizedir (2). Hiperandrojenemi, hiperinsulinemi ve/veya insülin rezistansı PKOS patogeneğinde önemli rol oynamaktadır ve her zaman olmamakla beraber, sıklıkla obezite de PKOS'ye eşlik etmektedir (3).

Obezite gen ürünü olan leptinin beslenme, vücut enerji dengesi ve reproduktif aksta önemli rolü vardır (4). Kadınlarda üreme fonksiyonları beslenme durumu ve enerji kullanımına göre geri dönüşümlü olabilen değişikliklere uğrayabilir (5,6). Leptin over fonksiyonlarının regülasyonunda doğrudan fizyolojik rol üstlendiği gibi enerji dengesinin regülasyonundaki rolü sebebiyle vücut kitle indeksi ile de pozitif korelasyon gösterir (7). Leptin menstrüel siklus boyunca dalgalanmalar gösterir ve luteal fazda progesterona paralel şekilde pik yapar (8,9). Bu durum, hipotalo-hipofizer aks ile leptin arasındaki muhtemel bir pozitif geri dönüşümü göstermektedir. Diğer yandan hipotalamo-hipofizer aksta leptin reseptörleri ve mRNA; granuloza hücreleri, oositler ve erken evre embriyolarda da leptin reseptörleri ve protein ürünlerinin varlığı gösterilmiştir (10-12). Ancak leptin üreme sisteminde yaygın olarak bulunmasına rağmen, üreme hormonları ile arasındaki ilişki henüz net olarak anlaşılamamıştır.

Obezite ve insülin rezistansının, leptin ve leptin reseptörleri ile ilişkisi bilinmektedir (13,14). Son zamanlarda leptinin PKOS patogeneğinde rolü olduğuna dair yayınlar artmaktadır (15,16). Yüksek leptin seviyelerinin GnRH nöronları, pitüiter gonadotropinler veya overler seviyesinde PKOS patofizyolojisi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (16,17). Ancak, bazı çalışmalarda infertil PKOS olgularında leptin konsantrasyonu, fertil normal kontrollerine göre yüksek bulunurken, bazı çalışmalarda fark olmadığı bildirilmiştir (1,18,19).

PKOS, üreme çağındaki kadınlarda disovulatuvar infertilitenin en sık sebebi olup, bu hastalarda ovulasyon klomifen sitrat (KS) ve gonadotropinlerle sağlanabilmektedir. Literatürde PKOS, obezite, serum leptin düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma mevcuttur. Ancak, PKOS'lu hastalarda infertilite tedavisinin serum leptin seviyelerine etkisiyle ilgili çalışma bulunmamaktadır.

Biz bu çalışmada, PKOS tanısı almış infertil kadınlarda, KS + *human* koryonik gonadotropin (hCG) tedavisi öncesi ve sonrası serum leptin konsantrasyonları üzerine etkisini ve bu bağlamda bu hastalarda tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde leptinin rolünü araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Başlangıçta, çalışmaya T.C Sağlık Bakanlığı Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü infertilite kliniğine başvuran, spermogram ve ürolojik değerlendirme ile erkek infertilitesi ve histerosalpingografi ile tubal faktörler ekarte edilen ve klinik, ultrasonografik ve biyokimyasal değerlendirmeler sonucu ESHRE/ASRM tarafından oluşturulan Rotterdam kriterlerine [menstrüel düzensizlik, oligo-amenore, klinik (hirsutismus) veya biyokimyasal hiperandrojenite ve ultrasonografide polikistik over varlığı] göre PKOS tanısı alan infertil 55 kadın alındı (2). Hastalar oligo veya amenoreikti. Ultrasonografide artmış stromanın yanında multipl küçük subkortikal folliküller içeren büyümüş over varlığı kriter olarak alındı. Hastalarda hirsutismus modifiye Ferriman Gallway (mFG) skorlaması ile biyokimyasal hiperandrojenite ise kanda serbest testosteron (sT) ile değerlendirildi. mFG skoru 8 ve üzeri hastalar, hirsutismus olarak değerlendirildi (20,21). Hastalar en az 1 yıldır infertil ve çocuk istemi mevcut olan hastalardı ve daha önce infertilite nedeniyle herhangi bir tedavi almamışlardı. Hastalara KS + hCG ile ovulasyon indüksiyonu 3 ay süre ile uygulandı. Tedavi sonrasında gebelik elde edilemeyen 40 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastalar, çalışma hakkında bilgilendirilerek yazılı onamları alındı. Ayrıca çalışmamız için lokal Etik Kurul'dan onay alındı.

Hastaların, kilo ve boyları ölçülerek vücut kitle indeksleri (VKİ) kg/m^2 olarak hesaplandı. Çalışmaya dahil edilen hastalar VKİ $<25\text{kg/m}^2$ (Grup 1) ve VKİ $\geq 25\text{kg/m}^2$ (Grup 2) olarak 2 alt gruba ayrıldı.

Tüm hastalardan venöz kan örnekleri menstrüel siklusun 3. gününde sabah saat 08:00 ile 10:00 arasında 8 saatlik açlığı takiben alındı. Adet düzensizliği ve amenore şikayeti olan olgularda gestagen testi (medroksiprogesteron asetat, 10 mg/gün, 6 gün kullanıldı) ile kanama oluşturulduktan sonra yine menstrüel siklusun 3.gününde aynı koşullar sağlanarak venöz kan örnekleri elde edildi. Alınan kan örneklerinde serumda leptin, luteinizan hormon (LH), follikül stimulan hormon (FSH), prolaktin (PRL), östrodiol (E2), sT, DHEAS, tiroid stimulan hormon (TSH) konsantrasyonları ölçüldü. Hastalara siklusun 5-9.günleri arasında 50 mg/gün KS tedavisi verildi. Dominant follikül ($>18\text{mm}$) oluşana kadar vajinal ultrasonografi ile takip edildi. Ultrasonografik değerlendirmede dominant follikül tespit edilen hastalara intramüsküler 10.000 hCG uygulandı. Ovulasyon takibi midluteal fazda progesteron seviyeleri bakılarak değerlendirildi. Progesteron için eşik değer 12 ng/dL olarak kabul edildi (22). Ovaryan cevabın olmadığı olgularda doz her siklus 50 mg artırılarak toplam doz 150 mg/gün'e kadar artırıldı. Tedavi sırasında gebelik oluşan hastalar çalışmadan çıkartıldı. Üç ay süre ile KS + hCG

tedavisi uygulanan ve gebelik oluşmayan 40 hastada tedavi sonrasında serum bazal leptin konsantrasyonları tekrar ölçüldü. Leptinin normal serum düzeyi 12-23 ng/dL olarak kabul edildi (14).

Serum LH, FSH, PRL, E₂, TSH, FT ve DHEA-S seviyeleri, Immulite 2000 cihazında *chemiluminescent enzyme immunoassay* tekniği ile ölçüldü. Serum leptin seviyesi ise ISOCOMP-1 MGM marka *gamacounter* cihazında IRMA metodu ile DSL marka kit (Human Leptin RIA kit, Diagnostic Systems Laboratories, Webster, Texas, USA) kullanılarak ölçüldü.

İstatistiksel analizler için SPSS (10.0) for Windows paket programı kullanıldı. Elde edilen verilerin karşılaştırılmasında çapraz tablolarda *Chi-square* testi, tedavi öncesi ve sonrası serum leptin düzeyleri arasındaki farkı belirlemek için *T test* ve *Wilcoxon* testi kullanıldı. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastaların yaş ortalaması 28 (21-34), ortalama infertilite süresi 5.9 yıl olarak saptandı. Hastaların %78'inde LH/FSH oranı 2'den büyük, %15'inde PRL (5-25 ng/mL) ve %68'inde sT (0.4-2.4 ng/dL) yüksekti. TSH (0.4-4.0 mIU/L) ve DHEA-S (35-430µg/dL) tüm hastalarda normal sınırlar içerisindeydi. Grup 1 (VKİ < 25 kg/m²) 15 hasta ve Grup 2 (VKİ > 25 kg/m²) 25 hastadan oluşmaktaydı. FG skoru 8 den büyük hasta sayısı Grup 1'de 13 iken Grup 2'de 14 olarak saptandı. Gruplar yaş, infertilite süreleri, LH/FSH oranı, PRL, sT değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo-1). Her 2 grup mFG skoru açısından ki-kare testi ile karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$).

Tablo-1. VKİ ile İnfertilite Süresi, FSH/LH, PRL, s-T'nun Karşılaştırılması*

		VKİ (kg/m ²)		p değeri**
		NORMAL (VKİ < 25kg/m ²)	OBEZ (VKİ ≥ 25kg/m ²)	
LH/FSH	<2	n 4	n 5	NS
	>2	11	20	NS
PRL (ng/mL)	<25	13	21	NS
	>25	2	4	NS
s-T (ng/mL)	<2.5	3	10	NS
	>2.5	12	15	NS

*: FSH: Follikül stimule edici hormon, PRL: Prolaktin, LH: Lüteinize edici hormon, s-T: Serbest testosteron, NS: Anlamsız ($p > 0.05$). **Ki-kare testine göre

Bazal leptin seviyelerinin ortalama değeri 31.7±23.0 ng/mL iken, tedavi sonrası leptin düzeyinin ortalama değeri 35.6±23.0 ng/mL idi (Tablo-2). Çalışma grubunda basal serum leptin seviyesi tedavi öncesi ve sonrası

normal değerlerin üzerinde olup, tedavi öncesi bazal leptin seviyeleri ile tedavi sonrası leptin seviyeleri arasında istatistiksel belirgin fark saptanmadı ($p > 0.05$). Her iki grup, bazal ve tedavi sonrası serum leptin seviyeleri açısından karşılaştırıldığında; Grup 2'deki tedavi öncesi ve sonrası serum leptin düzeyleri Grup 1'deki hastalara göre daha yüksekti. Bu fark *Mann Whitney U* testine göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

LH/FSH oranı 2'den büyük olan hastalarda bazal leptin değerleri LH/FSH 2'den küçük olan hastalardan yüksekti. Bu fark *t* teste göre istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$) (Tablo-3).

Tablo-2. Tedavi Öncesi ve Sonrası Ortalama Serum Leptin Seviyeleri.

	Tedavi öncesi serum leptin düzeyi (ng/mL)	Tedavi sonrası serum leptin düzeyi (ng/mL)
Ortalama (Ort.)	31.71	35.64
Standart sapma (SD)	22.97	23.09
Minimum	5.11	3.63
Maksimum	101.75	103.45

Tablo-3. LH/FSH Oranının Bazal Leptin Seviyesi ile Karşılaştırılması.

	LH / FSH	n	Ort. ± SD	
Bazal leptin seviyesi (ng/mL)	<2	9	18.05 ± 5.31	t = -2.093
	>2	31	35.54 ± 24.68	p < 0.05

Tartışma

Leptinin obezite ve beslenme bozukluğunda menstrüel düzensizlikten sorumlu bulunması PKOS olgularında da rol oynayabileceğini düşündürmüştür. PKOS'de serum leptin seviyeleriyle ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bunlardan bazılarında serum leptin seviyeleri PKOS'li kadınlarda yüksek bulunurken (13,23,24), bazılarında ise serum leptin seviyeleri PKOS'li kadınlarda normal kontrollerinden farklı bulunmamıştır (16). Çalışmamızda da basal serum leptin düzeyleri PKOS'li hastalarda normal değerlerin üstünde saptanmıştır. Diğer yandan leptinin obezite ile arasındaki pozitif korelasyon bilinmektedir. Önceki çalışmalar kilonun infertilitedeki kritik rolünü ortaya koymuşlardır (25,26). Obezite de sıklıkla PKOS'ye eşlik etmekte olup, PKOS da leptin düzeyleri vücut yağ kitlesi ile ilişkili olabilir. Genellikle literatürdeki çalışmalar obezitenin eşlik ettiği PKOS'li olguları içermekte olup, VKİ ≥ 25 kg/m² olan PKOS'li kadınlarda leptin düzeyleri daha yüksek saptanmıştır (27,28). Diğer yandan, Garrutti ve ark. (29), obez olmayan PKOS'li kadınlarda yaptıkları çalışmalarında serum leptin düzeylerini obez olmayan normal kontrollerine göre düşük olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda, obez hastalarda tedavi öncesi ve sonrası serum leptin düzeyleri obez olmayan hastalara göre daha

yüksek bulunmuş olup, sonuçlarımız literatür ile uyumludur.

Leptin üreme sisteminde yaygın olarak bulunmasına rağmen, üreme hormonları ile arasındaki ilişki henüz net olarak anlaşılamamıştır. Ob/ob farelerde leptin tedavisinin dolaşımdaki gonadotropin seviyelerini artırması leptinin direkt olarak hipotalamus ve/veya pituitar bez üzerinde etkili olduğunu düşündürmektedir (17). Ancak literatürde bazı çalışmalar bu tezi desteklememektedir. Örneğin, Çimen ve ark. (30), yüksek leptin seviyelerinin LH, FSH ve LH/FSH oranındaki değişiklikler ile ilgili olmadığını bildirmişlerdir. Brezechffa ve Rouru'nun (18,23) çalışmaları da bu sonuçları desteklemektedir. Chapman ve ark. (31) ise, PKOS'de serum leptin düzeyleri ile antropometrik ve metabolik parametrelerin ilişkisini inceledikleri çalışmalarında PKOS'li hastalarda VKİ, serum leptin, testosteron, DHEAS, androstenedion, progesteron, LH düzeyleri ve insülin cevabını değerlendirmişler; ve PKOS'de serum insülin, gonadotropin ya da seks hormonlarından bağımsız olarak VKİ ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir (31). Diğer yandan, PKOS'de leptin ile seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG), gonadotropinler ve androjenlerin ilişkisinin incelendiği başka bir çalışmada ise serum leptini ile 24 saatlik ortalama LH seviyesi arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur. Yine aynı çalışmada, leptin seviyesi ile östrojen ve androjen seviyeleri arasında bir korelasyon saptanmamıştır (19). Spritzer ve ark. (32) da, PKOS'li hastalarda VKİ ve insulinden bağımsız olarak leptin ve LH konsantrasyonları arasında negatif bir korelasyon bildirmişlerdir. Çalışmamızda LH/FSH oranı 2'den yüksek olan PKOS'li hastalarda serum leptin seviyelerini daha yüksek bulduk.

PKOS'de çeşitli amaçlarla kullanılan tedavilerin serum leptin seviyesi üzerine etkileri ile yapılmış çalışmalar az sayıdadır. Şahin ve ark. (33), 20 PKOS'li ve 20 normal kontrol grubunda flutamid tedavisinin leptin seviyesi üzerine etkilerini araştırmışlar ve PKOS'li kadınlarda flutamid tedavisinin serum leptin seviyelerini artırdığını bildirmişlerdir. Yine başka bir çalışmada PKOS'li hastalarda etinil estradiol ve drospirenon içeren düşük dozlu oral kontraseptiflerin 3 aylık periyotta leptin seviyelerini değiştirmediği öne sürülmüştür (34). KS ile ovulasyon indüksiyonunun leptin düzeylerine etkisi ile ilgili literatürdeki tek çalışma Imani ve ark. (35) aittir. Bu çalışmada 182 normogonadotropik oligomenoreik infertil hastaya 3 ay süre ile KS tedavisi uygulanmıştır. KS,

adetin 3-7.günleri arasında 50 mg/gün dozunda başlanıp, ovulasyona yanıt olmaması durumunda giderek artırılarak azami 150 mg/gün'e kadar çıkmıştır. 3 aylık tedavi sonucunda KS'ye yanıt veren hastalarla yanıt vermeyen hastalarda leptin düzeyleri incelenmiş ve serum leptin düzeyleri KS'ye yanıtız anovulatuvar hastalarda yüksek bulunmuştur. Çalışmanın sonucunda leptinin KS'ye yanıtı öngörmede VKİ'ne göre daha iyi bir belirteç olduğu öne sürülmüştür. Biz ise çalışmamızda 3 aylık takip sonucunda KS + hCG uygulanan PKOS'li hastalarda tedavi öncesi ve sonrası serum leptin düzeylerinin değişmediğini gördük.

Ne var ki, çalışmamızda bazı limitasyonlar söz konusudur. Öncelikle, çalışmamızda KS'nin dozu standart olmayıp, hastalar 3 aylık periyotta farklı KS dozlarına yanıt vermiş ancak hasta sayısının azlığı nedeniyle tedavinin leptin düzeylerine üzerine etkisi, verilen KS dozuna göre değerlendirilmemiştir. Daha fazla hasta sayısı ile yapılacak bir çalışmada farklı KS dozlarına göre farklı leptin yanıtları söz konusu olabilir. Ayrıca literatürde yapılmış benzeri çalışmalarda olduğu gibi leptin düzeyleri KS tedavi öncesi ve 3 aylık tedavi sonrasında bakılmıştır. Tedavi sırasında veya bitiminde olmak üzere farklı zamanlarda leptin düzeyleri değerlendirilmemiştir. Bu, leptinin PKOS'de pulsatil salınımının değişip değişmediği konusunda önemli olabilir. Ancak, çalışmamız PKOS, ovulasyon indüksiyonu ve leptin arasındaki ilişkiyi değerlendiren literatürdeki tek çalışma olması ve bundan sonra yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalara öncülük etmesi açısından önemlidir.

Sonuç

PKOS'li kadınlarda serum leptin düzeyi ile ilgili birbiriyle çelişen çalışmalar mevcuttur. Bu farklı sonuçların nedenleri; VKİ ve insülin rezistansının PKOS ile birlikteliği ve bu iki etkenin leptin seviyeleri üzerine direkt etkilerinin yanı sıra leptinin pulsatil salınımının PKOS'de değişip değişmediğinin bilinmemesi olabilir. Diğer yandan, PKOS'de tedavi amacıyla kullanılan değişik ajanların serum leptin seviyelerine etkisi bilinmemektedir. Bu çalışmada, PKOS'li hastalarda KS'in serum leptin düzeyleri üzerine etkisi saptanmamıştır. Bulgularımız ışığında, PKOS'de KS tedavisine ovaryan yanıtın değerlendirilmesinde leptinin yeri olmadığı kanaatindeyiz. Bu konunun aydınlatılmasında daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Chakrabarti J. Serum leptin level in women with polycystic ovary syndrome: Correlation with adiposity, insulin, and circulating testosterone. *Ann Med Health Sci Res* 2013;3(2):191-6.
2. Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on women's health aspects of polycysticovary syndrome (PCOS). *Human Reproduction* 2012;27(1):14-24.
3. Dunaif A, Wu X, Lee A, Diamanti-Kandarakis E. Defects in insulin receptor signaling in vivo in the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;281(2):392-9.

4. Clark AM, Ledger W, Galletly C, et al. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod* 1995;10(10):2705-12.
5. Lonnqvist F, Arner P, Nordfors L, Schalling M. Overexpression of the obese (ob) gene in adipose tissue of human obese subjects. *Nat Med* 1995;1(9):950-3.
6. Rogers J, Mitchell GW Jr. The relation of obesity to menstrual disturbances. *N Engl J Med* 1952;247(2):53-5.
7. Kaseki H, Maruyama S, Ishihara K, Araki T. Serum leptin concentration in young adult women with ovulatory dysfunction. *J Nippon Med Sch* 2003;70(3):270-3.
8. Goumenou AG, Matalliotakis IM, Koumantakis GE, Panidis DK. The role of leptin in fertility. *European J Obstet & Gynecol Reprod Biol* 2003;106(10):118-24.
9. Hardie L, Trayhurn P, Abramovich D, Fowler P. Circulating leptin in women a longitudinal study in the menstrual cycle and during pregnancy. *Clin Endocrinol* 1997;47(1):101-6.
10. Finn PD, Cunningham MJ, Pau KY, Spies HG, Clifton DK, Steiner RA. The stimulatory effect of leptin on the neuroendocrine reproductive axis of the monkey. *Endocrinology* 1998;139(11):4652-62.
11. Clioffi JA, Van Blerkom J, Antczak M, Shafer A, Wittmer S, Snodgrass HR. The expression of leptin and its receptors in pre-ovulatory human follicles. *Mol Hum Reprod* 1997;3(6):467-72.
12. Brannian JD, Hansen KA. Leptin and ovarian folliculogenesis: Implications for ovulation induction and ART outcomes. *Semin Reprod Med* 2002;20(2):103-12.
13. Micic D, Macut D, Popovic V, et al. Leptin levels and insulin sensitivity in obese and non-obese patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 1997;11(5):315-20.
14. Chow TK, Phoon MC. Measurement of serum leptin concentrations in university undergraduates by competitive elisa reveals correlations with body mass index and sex. *Adv Physiol Educ* 2003;27(1-4):70-7.
15. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devas R, Burn P. Recombinant Mouse OB protein: Evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 1995;269(5223):546-9.
16. Mantzoros CS, Dunaif A, Flier JS. Leptin concentrations in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(6):1687-91.
17. Barash IA, Cheung CC, Weigle DS, et al. Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. *Endocrinology* 1996;137(7):3144-7.
18. Rouru J, Anttila L, Koskinen P, et al. Serum leptin concentrations in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(6):1697-700.
19. Laughlin GA, Morales AJ, Yen SS. Serum leptin level in women with polycystic ovary syndrome: The role of insulin resistance/hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(6):1692-6.
20. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol* 1961;21(11):1440-7.
21. Goodman N, Bledsoe M, Cobin R, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for the clinical practice for the diagnosis and treatment of hyperandrogenic disorders. *Endocr Pract* 2001;7(2):120-34.
22. Hull MG, Savage PE, Bromham DR, Ismail AA, Morris AF. The value of a single serum progesterone measurement in the midluteal phase as a criterion of a potentially fertile cycle (ovulation) derived from treated and untreated conceptin cycles. *Fertil Steril* 1982;37(3):355-60.
23. Brzechffa PR, Jakimiuk AJ, Agarwal SK, Weitsman SR, Buyalos RP, Magoffin DA. Serum immunoreactive leptin concentrations in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol Metab* 1996;81(11):4166-9.
24. Vicennati V, Gambineri A, Caizoni F, et al. Serum leptin in obese women with polycystic ovary syndrome is correlated with body weight and fat distribution but not with androgen and insulin levels. *Metabolism* 1998;47(8):988-92.
25. Lecke SB, Morsch DM, Spritzer PM. Association between adipose tissue expression and serum levels of leptin and adiponectin in women with polycystic ovary syndrome. *Genetic and Molecular Research* 2013;12(4):4292-4.
26. Moschos S, Chan JL. Leptin and reproduction: A review. *Fertil Steril* 2002;77(3):433-44.
27. Savastano S, Valentino R, Di Somma C, et al. Serum 25-Hydroxy vitamin D levels, phosphoprotein enriched in diabetes gene product (PED/PEA-15) and leptin-to-adiponectin ratio in women with PCOS. *Nutr Metab* 2011;23(8):84.
28. Lecke SB, Mattei F, Morsch DM, Spritzer PM. Abdominal subcutaneous fat gene expression and circulating levels of leptin and adiponectin in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2011;95(6):2044-9.
29. Garutti G, de Paulo R, Rotelli MT, et al. Association between follicular fluid leptin and serum insulin levels in nonoverweight women with polycystic ovary syndrome. *Biomed Res Int* 2014;2014:980429.
30. Çimen S, Öztekin Ö, Gencer M, et al. Effects of female sex hormones and leptin levels on etiopathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Ege Tıp Dergisi*; 2003;42(2):127-31.
31. Chapman IM, Wittert GA, Norman RJ. Circulating leptin concentrations in polycystic ovary syndrome: Relation to anthropometric and metabolic parameters. *Clin Endocrinol* 1997;46(2):175-81.
32. Spritzer PM, Poy M, Wiltgen D, Mylius LS, Capp E. Leptin concentrations in hirsute women with polycystic ovary syndrome or idiopathic hirsutism: Influence on LH and relationship with hormonal, metabolic, and anthropometric measurements. *Hum Reprod* 2001;16(7):1340-6.
33. Sahin I, Serter R, Karakurt F, et al. Leptin levels increase during flutamide therapy in women with polycystic ovary syndrome. *Horm Res* 2003;60(5):232-6.
34. Sağsöz N, Orbak Z, Noyan V, Yücel A, Uçar B, Yıldız L. The effects of oral contraceptives including low-dose estrogen and drospirenone on the concentration of leptin and ghrelin in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2009;92(2):660-6.
35. Imani B, Eijkemans MJ, de Jong FH, et al. Free androgen index and leptin are the most prominent endocrine predictors of ovarian response during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(2):676-82.

Tekrarlayan prostat biyopsilerinin komplikasyon oranlarına etkisi

The effect of repeated prostate biopsies to complication rates

Sıtkı Ün¹ Gökhan Koç² Hakan Türk² Yüksel Yılmaz¹

¹Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Tekrarlayan transrektal ultrasonografi eşliğinde yapılan prostat biyopsilerinin komplikasyon oranlarına etkisinin olup olmadığı inceledik.

Gereç ve Yöntem: Haziran 2010-Haziran 2014 tarihleri arasında transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi yapılan 793 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar ilk defa (Grup-1) ve daha önce biyopsi yapılanlar (Grup-2) olarak ikiye ayrıldı. Biyopsi sonrası her iki grup arasındaki komplikasyon oranları değerlendirildi. $p < 0.05$ değerleri, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Grup-1'de 668 (%84.2) hasta, grup 2'de 125 (%15.8) hasta vardı. Grup 1'de hastaların %67.8'inde, Grup 2'de ise %81.6'sında minör komplikasyon gelişti ($p=0.002$). Majör komplikasyon oranları ise Grup-1 ve Grup-2'de sırasıyla %1.0 ve %4.0 olarak gerçekleşti ($p=0.013$). Her iki sonuç istatistiksel olarak anlamlı idi. Her iki gruptaki hematüri ve enfeksiyon oranları arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla $p=0.019$ ve $p=0.039$).

Sonuç: Tekrarlayan prostat biyopsilerinde hematüri ve enfeksiyon oranları artmaktadır. Hastalar bilgilendirilmeli ve önlemler tekrar gözden geçirilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Tekrar prostat biyopsisi, hematüri, enfeksiyon.

Abstract

Aim: We examined the effect of repeated transrectal ultrasound guided prostate biopsies to complication rates.

Materials and Methods: Seven hundred and ninety three patients who underwent transrectal ultrasound guided prostate biopsies between June 2010 and June 2014 were enrolled in the study. The patients divided into two groups: Patients who were biopsied for the first time (Group-1) and who were biopsied previously (Group-2). The complication rates were evaluated between two groups. $p < 0.05$ values were regarded as statistically significant.

Results: There were 668 patients (%84.2) in Group 1 and 125 patients (%15.8) in Group-2. Minor complication rates in Group-1 and Group-2 were %67.8 and %81.6, respectively ($p=0.002$). Major complication rates were %1.0 in Group-1 and %4.0 in Group-2 ($p=0.013$). Both results were statistically significant. Hematuria and infection rates were also statistically significant between the two groups ($p=0.019$ and $p=0.039$, respectively).

Conclusion: Hematuria and infection rates increase after repeated prostate biopsies. Patients should be informed and measures should be reconsidered.

Keywords: Repeated prostate biopsy, hematuria, infection.

Giriş

Prostat kanseri Amerika Birleşik Devletleri'nde erkeklerde en sık görülen kanser türüdür (1). Prostat kanseri tanısında altın standart yöntem transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde yapılan sistemik prostat biyopsisidir.

Prostat kanserlerinin büyük bir kısmının periferal zondan kaynaklandığı bilinmektedir. Dolayısıyla bu bölgeyi detaylı bir şekilde görüntüleyebilen TRUS'nin üstünlüğü ortaya çıkmaktadır (2). Hodge ve ark. (3), TRUS eşliğinde yapılan 6 kor (sextant) prostat biyopsisini tarif etmişler ve prostat kanseri tanısında duyarlılığı anlamlı olarak arttırdığını göstermişlerdir. TRUS eşliğinde prostat biyopsisinin invaziv bir işlem olması başta enfeksiyon olmak üzere çeşitli komplikasyonlara yol açabilmektedir. Minör komplikasyonları sık görülmeyle birlikte, ciddi komplikasyonlar oldukça azdır (4). Tümör şüphesinin devam ettiği durumlarda ve aktif izlem

Yazışma Adresi: Sıtkı Ün

Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 25.12.2014 Kabul Tarihi: 03.03.2015

uygulanan hastalarda tekrarlayan biyopsiler gerekmektedir (5,6).

Bu çalışmada tekrarlayan biyopsilerin komplikasyon oranları üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Haziran 2010 - Haziran 2014 tarihleri arasında prostat spesifik antijen (PSA) yüksekliği ve anormal rektal muayene bulgusu nedeniyle TRUS biyopsi yapılan 905 hasta çalışmaya alındı. Satürasyon biyopsisi yapılan, kronik prostatit öyküsü olan, verileri eksik olan, perianal hastalık veya ameliyat geçirmiş olan 112 hasta çalışma dışı bırakıldı. Geri kalan toplam 793 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar ilk defa biyopsi yapılanlar (Grup-1) ve daha önceden biyopsi yapılanlar (Grup-2) olarak iki gruba ayrıldı. Tüm hastalardan aydınlatılmış onam alındı.

Hastalara işlem öncesi tek doz siprofiloksasin 500 mg PO verildi. Tümüne lokal anestezi jel ve/veya periprostatik blokaj yapıldı, 18 gauche iğne ile standart 12 kadrant prostat biyopsisi uygulandı. Her iki grubun komplikasyon oranları araştırıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalarda işlem sonrası akut üriner retansiyon görülmediği için bu parametre değerlendirmeye alınmadı.

İstatistiksel analizde SPSS 20.0 ile Pearson korelasyon, Student's t ve Chi-square testi yapıldı. p<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Grup-1'de 668 (%84.2), Grup-2'de 125 (%15.8) hasta vardı. Grup-1'deki hastaların yaş ortalaması 63.6±4.0 (46-86) yıl, PSA değeri ortalaması 10.4±7.3 (1.6-100) ng/dL, prostat volümü 43.7±11.8 (22-120) mL idi. Grup 2'deki hastaların yaş ortalaması 62.6±3.3 (50-80) yıl, PSA değeri ortalaması 10.8±6.1 (3.3-150) ng/dL, prostat volümü 46.7±10.3 (30-100) mL bulundu. Bu veriler

karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo-1).

Toplam 555 (%69.9) hastada konservatif izlem ile kontrol altına alınabilen minör komplikasyon gelişirken, 12 (%1.5) hastada yatarak tedavi gerektiren kanama, enfeksiyon, hipotansiyon gibi majör komplikasyon gelişti. Bu hastalardan 5'i (%0.63) sepsis, 4'ü (%0.5) uzamış hematüri, 2'si (%0.25) uzamış rektal kanama, 1'i (%0.12) intravenöz hidrasyon gerektiren hipotansiyon nedeniyle yatarak tedavi edildi.

Grup-1'de 453 (%67.8) hastada, Grup-2'de 102 (%81.6) hastada minör komplikasyon gelişti. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.002). Majör komplikasyon oranları Grup-1 ve Grup-2'de sırasıyla 7 (%1.0) ve 5 (%4.0) olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.013).

Grup-1 ve Grup-2'de gelişen komplikasyon oranları ve gruplar arasındaki farkın istatistiksel anlamlılığı Tablo-2'de aktarılmıştır.

Tablo-1. Grupların Yaş, PSA ve Prostat Volümü Açısından Karşılaştırılması.

	Grup-1	Grup-2	p
Hasta Sayısı	668	125	
Yaş	63.6±4.0	62.6±3.3	0.563
PSA	10.4±7.3	10.8±6.1	0.724
Prostat Volümü	43.7±11.8	46.7±10.3	0.451

Tablo-2. İlk Biyopsi İle Tekrar Biyopsi Verilerinin Karşılaştırılması.

	Grup-1	Grup-2	p
Minör Komplikasyon	453 (%67.8)	102 (%81.6)	0.002*
Majör komplikasyon	7 (%1.0)	5 (%4.0)	0.013*
Hematüri	250 (%37.4)	59 (%49.1)	0.039*
Hematospermi	44 (%6.5)	11 (%8.8)	0.371
Rektal Kanama	60 (%8.9)	12 (%9.6)	0.825
Genitoüriner Enfeksiyon	41 (%6.1)	15 (%12)	0.018*
Vazovagal Atak	65 (%9.7)	10 (%8.0)	0.543

*İstatistiksel olarak anlamlı.

Tablo-3. Literatürde TRUS Eşliğinde Yapılan Prostat Biyopsisi Komplikasyon Oranları.

	Hasta Sayısı	Hematüri (%)	Hematospermi (%)	Rektal Kanama (%)	Enfeksiyon (%)	Vazovagal Atak (%)
Djavan, et al. (4)	1051	62	9.8	2.1	2.9	2.8
Efesoy, et al. (8)	2049	66.3	38.8	28.4	6.1	7.7
Berger, et al. (9)	5957	14.5	36.3	2.3	0.8	
Rietbergen, et al. (10)	1687	23.6	45.3	1.7	4.2	0.9
Avcı ve ark. (11)	1270	21	29	18	3.3	
Raaijmakers, et al. (12)	5802	22.6	50.4	1.3	3.5	
Van Den Heuvel, et al. (13)	7216	24.3	53.8		4.1	

Tartışma

TRUS eşliğinde prostat biyopsisi, günümüzde prostat kanseri tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir (2). Yaygın kullanılmasının sonucu olarak ve invaziv bir işlem olması nedeniyle pek çok komplikasyon ile karşılaşılmaktadır (7). Djavan ve ark. (4), 1051 erkeğe yaptıkları çok merkezli bir çalışma da minör ve majör komplikasyon oranlarını sırasıyla %69.7 ve %0.01 olarak bildirmişlerdir. Ülkemizde yapılmış bir başka çalışmada ise bu oranlar sırasıyla %79.2, %1.3 olarak bildirilmiştir (8). Çalışmamızda minör komplikasyon oranı %69.9 olarak bulundu. Sonuçlarımız literatür ile uyumlu idi. Grupları ayrı ayrı değerlendirdiğimizde Grup-1'de %67.2, Grup-2'de ise %84.8 oranında minör komplikasyon geliştiği saptandı ve her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.001$). Major komplikasyon oranları ise sırasıyla %1.0 ve %4.0 olup yine benzer şekilde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p=0.013$).

TRUS eşliğinde prostat biyopsisi sonrası en sık gelişen komplikasyonlar hematüri, hematospermi, rektal kanama, genitoüriner enfeksiyon ve vazovagal atak olarak sıralanabilir (9). Literatürde çok çeşitli komplikasyon oranları bildirilmiştir (Tablo-3).

Djavan ve ark. (4) yaptıkları çalışmada ilk defa biyopsi yapılan hastalar ile tekrar biyopsi yapılan hastalarda görülen komplikasyonlar karşılaştırılmışlar. Tekrar biyopsi grubunda hematüri, vazovagal atak ve üriner enfeksiyon görülme oranlarında anlamlı daha yükseklik

saptanırken, rektal kanama ve hematospermi görülme oranlarında fark saptanmamıştır (4). Ehdäie ve ark. (14), yaptıkları prospektif bir çalışmada tekrar biyopsinin enfeksiyon riskini 1.3 kat arttırdığını saptamışlardır. Çalışmamızda benzer şekilde tekrar biyopsi yapılan grupta hematüri ve genitoüriner enfeksiyon görülme oranı anlamlı olarak yüksekti. Hematospermi, rektal kanama ve vazovagal atak görülme oranlarında anlamlı farklılık saptanmadı. Vazovagal semptomların çoğunlukla subjektif yakınmalardan oluşması nedeniyle literatürden farklı çıktığını düşünüyoruz.

Son yıllarda manyetik rezonans görüntüleme ile yapılan çalışmalarda prostat kanseri tanısında ümit verici gelişmeler bildirilmiştir (15). Görüntüleme yöntemlerinin kullanımı ile tekrarlayan biyopsi oranlarının azalacağını düşünüyoruz.

Sonuç

Gerek tümör şüphesinin devam ettiği hastalarda gerekse aktif izlem uygulanan hastalarda tekrarlayan biyopsiler gerekebilmektedir. Tekrarlayan biyopsilerde komplikasyonların artış gösterdiği bilinmeli ve endikasyonlar konusunda daha dikkatli incelemeler yapılmalıdır. Seçilmiş hastalarda manyetik rezonans görüntüleme ile tekrar biyopsiler azaltılabilir. Tekrar biyopsinin gerekli olduğu hastalarda mevcut komplikasyonların daha sık görülebildiği konusunda hastaların bilgilendirilmesi ve olası komplikasyonlar için alınabilecek önlemlerin tekrar gözden geçirilmesi yararlı olacaktır.

Kaynaklar

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2012;62(1):10-29.
2. Durkan GC, Greene DR. Diagnostic dilemmas in detection of prostate cancer in patients undergoing transrectal ultrasound-guided needle biopsy of the prostate. Prostate Cancer Prostatic Dis 2000;3(1):13-20.
3. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol 1989;142(1):71-4.
4. Djavan B, Waldert M, Zlotta A, et al. Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: results of a prospective European prostate cancer detection study. J Urol 2001;166(3):856-60.
5. Eskicorapci SY, Guliyev F, Islamoglu E, Ergen A, Ozen H. The effect of prior biopsy scheme on prostate cancer detection for repeat biopsy population: Results of the 14-core prostate biopsy technique. Int Urol Nephrol 2007;39(1):189-95.
6. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. Eur Urol 2011;59(1):61-71.
7. Kam SC, Choi SM, Yoon S, et al. Complications of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: Impact of prebiopsy enema. Korean J Urol 2014;55(11):732-6.
8. Efesoy O, Bozlu M, Çayan S, Akbay E. Complications of transrectal ultrasound-guided 12-core prostate biopsy: A single center experience with 2049 patients. Turk J Urol 2013;39(1):6-11.
9. Berger AP, Gozzi C, Steiner H, et al. Complication rate of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: A comparison among 3 protocols with 6, 10 and 15 cores. J Urol 2004;171(4):1478-80.
10. Rietbergen JB, Kruger AE, Kranse R, Schröder FH. Complications of transrectal ultrasound-guided systematic sextant biopsies of the prostate: Evaluation of complication rates and risk factors within a population based screening program. Urology 1997;49(6):875-80.
11. Avcı A, Özgök A, Erdem H, et al. Transrektal ultrasonografi eşliğinde yapılan 12 kor prostat biyopsisinde komplikasyonlar. Üroloji Bülteni 2004;15(2):153-8.
12. Raaijmakers R, Kirkels WJ, Roobol MJ, Wildhagen MF, Schröder FH. Complication rates and risk factors of 5802 transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate within a population-based screening program. Urology 2002;60(5):826-30.
13. van den Heuvel S, Loeb S, Zhu X, et al. Complications of initial prostate biopsy in a European randomized screening trial. Am J Clin Exp Urol 2013;1(1):66-71.
14. Ehdäie B, Vertosick E, Spaliviero M, et al. The impact of repeat biopsies on infectious complications in men with prostate cancer on active surveillance. J Urol 2014;191(3):660-4.
15. van den Bergh RC, Ahmed HU, Bangma CH, Cooperberg MR, Villers A, Parker CC. Novel tools to improve patient selection and monitoring on active surveillance for low-risk prostate cancer: A systematic review. Eur Urol 2014;65(6):1023-31.

Çocuklarda kas gevşeticisiz trakeal entübasyon

Tracheal intubation without muscle relaxants in children

Filiz Akaslan¹ Ayça Tuba Dumanlı Özcan² Şeyda Canlı³ Fatma Karakoç⁴

¹Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Kırıkkale, Türkiye

²Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

³İzmir Şifa Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İzmir, Türkiye

⁴Erzurum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Erzurum, Türkiye

Öz

Amaç: Kas gevşeticisiz trakeal entübasyon genellikle alfentanil, propofol ve sevofluran ile gerçekleştirilmektedir. Alfentanil 5-40 µg/kg, propofol 2.0-4.0 mg/kg, sevofluran 1.0 MAK uygulanarak mükemmel-iyi entübasyon koşulları sağlanabilmektedir. Hipnotik ajan olarak midazolamın, alfentanil-sevofluran (1.0 MAK) ile kombine edilmesinin hemodinamik parametreler ve entübasyon koşullarına etkisi değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem: Entübe edilecek 40 çocuk randomize olarak iki gruba ayrıldı. Standart monitorizasyon sonrası Grup PA'da 3 mg/kg propofol ve 0.03 mg/kg alfentanil; Grup MA'da 0.1 mg/kg midazolam ve 0.03 mg/kg alfentanil ile indüksiyon sağlandı. Her çocuğa, sevofluran 1 MAK değerine ulaşılan kadar inhalasyon anestezisi uygulandı. Kirpik refleksi kaybolduktan sonra entübe edildiler. Hemodinamik parametreler entübasyon sırasında, cerrahi süresince kaydedildi. Göz açma ve ekstübasyon süreleri ve komplikasyonlar gözlemlendi. Helbo-Hansen Raulo ve Trap-Anderson sistemi ile entübasyon koşulları değerlendirildi. İstatistiksel analiz ile p<0.05 değerleri anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Yaş, cinsiyet, kilo, ASA, ek hastalık ve mallampati skorları açısından gruplar arasında fark bulunmamaktaydı (p>0.05). Benzer şekilde entübasyon koşulları, cerrahi ve entübasyon süreleri, ekstübasyon ve uyanma süreleri açısından gruplar arası istatistiksel olarak fark gözlemlenmedi (p>0.05). Ancak entübasyon zamanı ile cerrahi başlama süresi grup PA'da MA grubuna göre daha kısaydı (p=0.03).

Sonuç: İndüksiyon ajanı olarak midazolam alt abdominal cerrahisine alınan çocuklarda entübasyon sırasında stabil hemodinami ve yeterli entübasyon koşullarını sağlamıştır.

Anahtar Sözcükler: Kas gevşeticiler, trakeal entübasyon, midazolam.

Abstract

Aim: Tracheal intubation without muscle relaxants is usually performed with alfentanil and propofol or sevoflurane. Alfentanil 5 to 40 µg/kg, propofol 2.0-4.0 mg/kg sevoflurane up to 1 MAC provide excellent or good intubation conditions. Effect of midazolam as a hypnotic agent which is combined with alfentanil and 1 MAC sevoflurane, on hemodynamic parameters and intubation conditions is evaluated.

Materials and Methods: Forty children to be intubated were randomized into two groups. During induction following the standart monitoring, 3 mg/kg propofol and 0.03 mg/kg alfentanil were used in Group PA, whereas 0.1 mg/kg midazolam and 0.03 mg/kg alfentanil were used in group MA. Each child received inhalation induction with sevoflurane 1 MAC. Hemodynamic values were recorded as well as intubation valuation, duration of surgery, time to extubation and eye opening and complications. The conditions of intubation were evaluated applying the scoring system devised by Helbo-Hansen Raulo and Trap-Anderson. p<0.05 values were accepted as significant after statistical analysis.

Results: No statistical difference related to age, gender, weight, ASA, additional health condition or mallampati scores were detected between the groups (p>0.05). Similarly, intubation conditions in terms of intubation conditions, duration of surgery and intubation, time to extubation and to awakening and need for additional medication, no meaningful statistical difference was observed (p>0.05). However, the time between intubation and surgical intervention was decreased in Group MA compared to Group PA (p=0.03).

Conclusion: Midazolam as a hypnotic agent provided clinically acceptable intubation conditions and hemodynamics during tracheal intubation in children undergoing inferior abdominal surgery.

Keywords: Muscle relaxants, tracheal intubation, midazolam.

Yazışma Adresi: Ayça Tuba Dumanlı Özcan

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

Makalenin Geliş Tarihi: 08.01.2015 Kabul Tarihi: 23.03.2015

Giriş

İndüksiyon sırasında endotrakeal entübasyon için genellikle kas gevşeticiler kullanılır (1). Propofol, remifentanil ve alfentanil gibi kısa etkili ajanların laringoskopi ve entübasyon için yeterli koşulları sağladığı birçok çalışmada gözlemlenmiştir (2). Bu teknik, öncelikle miyopatilerde, özellikle kas gevşetici alerjisi olan hastalarda ve plasma kolin esteraz eksikliği gibi süksinil kolinin kullanımının kontrendike olduğu durumlarda tercih edilmektedir (1). Günübürlük cerrahinin yaygınlaşması ve *laryngeal mask airway* (LMA) dışında entübasyon gereken durumların olması, kısa cerrahi prosedürler, küçük infantlarda kas gevşetici etkisinin geri dönüş zamanındaki geniş varyasyonlar, rezidüel paralizi, alerji ve uyanıklık gibi kas gevşetici ajanlara bağlı istenmeyen etkiler, spesifik kas gevşetici geri dönüş-türücü ajanların halen maliyetindeki yükseklik kas gevşeticisiz entübasyona yönelime neden olmuştur (3-5).

Kas gevşeticisiz trakeal entübasyon için remifentanil ve propofol öncelikli olarak kullanılmaktadır (6). Alternatif opioid ajanlar alfentanil, fentanil ve sulfentanil, hipnotik ajanlar etomidat, tiopental ve sevofluran olarak sıralanmaktadır (7,8).

Daha önce remifentanil, propofol ve sevofluran 1 MAK ile yeterli entübasyon koşulunun sağlandığı diğer çalışmalarda ortaya konulmuştur (9). Ancak benzer çalışmalarda opioid rijiditesini önlemek için premedikasyonda uygulanan midazolam, hipnotik ajan olarak uygulanmamıştır.

Bu çalışmada midazolam, alfentanil ve sevofluran (1 MAK) ile yeterli entübasyon koşulu oluşturup oluşturulmadığı ortaya konulmaya çalışılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu prospektif randomize klinik çalışma, 01.02.2012-01.07.2012 tarihleri arasında Erzurum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul onayı alınarak ve imzalı ebeveyn onamları ile yapılmıştır. Mallampati skoru 4, obez, larinks veya vokal kord hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kullanılan ilaçlara yönelik hipersensitivite reaksiyonu ile benzodiazepin, trisiklik antidepresan, antikonvülzan kullanımı öyküsü olan, kardiyak patoloji, elektrolit bozukluğu, bilinen entübasyon

güçlüğü ve bilinen malign hipertermi öyküsü olan ve son bir ay içerisinde genel anestezi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya inguinal herni, hipospadias, inmemiş testis operasyonu geçirecek 1-5 yaş arası ASA 1-2 ve mallampati skoru 1-2 olan 40 hasta ebeveyn onamı alındıktan sonra dahil edildi. Rastgele 20'şer kişilik iki gruba ayrıldı. Operasyon salonuna girmeden damar yolu açılarak 1/3'lük izodex başlandı. Standart monitorizasyon sonrası indüksiyonda Grup PA'ya 3 mg/kg propofol ve 0.03 mg/kg alfentanil, Grup MA'ya 0.1 mg/kg midazolam ve 0.03 mg/kg alfentanil kullanıldı. Her iki gruba da 3% sevofluran 1.0 MAK değerine ulaşılan kadar inhale ettirildi. Hastalar kirpik refleksinin kaybolması ve 1.0 MAK değerine ulaşılması sonrasında kas gevşetici uygulanmadan entübe edildi. Helbo-Hansen Raulo and Trap-Anderson skorlama sistemi ile entübasyon koşulları değerlendirildi (Tablo-1). Anestezi idamesi %50 oksijen ve %50 hava ve sevofluran ile birlikte yapıldı. Hastaların her iki grupta entübasyon sonrası 1., 3., 5., 10. ve 15. dakikalarda ortalama kan basıncı, kalp hızı ve saturasyon değerleri, operasyon süresi, entübasyon ve ekstübasyon zamanı, hastanın göz açma zamanı ve oluşan komplikasyonlar açısından incelendi.

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli ve kesikli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılıp dağılmadığı *Shapiro Wilk* testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler, sürekli ve kesikli sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) biçiminde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği *Student's t* testiyle medyan değerler yönünden farkın önemliliği ise *Mann-Whitney U* testiyle araştırıldı. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare, Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare veya Olabilirlik Oran testi ile incelendi. $p < 0.05$ değerleri için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ancak, olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol edebilmek için Bonferroni düzeltmesi yapıldı.

Tablo-1. Entübasyon Skorlama Kriterleri*.

	1	2	3	4
Laringoskopi	Kolay	Orta -Zor	Zor	İmkansız
Vokal kord	Açık	Hareketli	Az hareketli	Kapalı
Öksürük	Yok	Hafif	Orta	Ağır
Çene relaksasyonu	Tam	Yumuşak	Sert	Rijit

*3-4: Mükemmel, 5-8: İyi, 9-12: Zayıf, 13-16: Kötü

Bulgular

Demografik özellikler arasında farklılık tespit edilmedi (Tablo-2). Gruplar arasında operasyon süresi, ekstübasyon ve entübasyon süreleri ve göz açma süreleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı

(Tablo-3). Ancak cerrahi başlama süresi PA grubunda, MA grubuna göre anlamlı olarak daha kısaydı ($p=0.03$). Tablo-4, Tablo-5 ve Tablo-6'da farklı izlem zamanlarındaki kalp atım sayısı, ortalama arter basıncı ve satürasyon değerleri karşılaştırılmıştır.

Tablo-2. Gruplara Göre Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri.

Değişkenler	Grup PA (n=20)	Grup MA (n=20)	p değeri*
Yaş (yıl)	4.8±1.5	4.6±1.3	0.778
Cinsiyet			0.465
Erkek	16 (%80.0)	14 (%70.0)	
Kız	4 (%20.0)	6 (%30.0)	
Vücut Ağırlığı (kg)	16.9±4.1	16.8±3.8	0.921
ASA			0.605
I	19 (%95.0)	17 (%85.0)	
II	1 (%5.0)	3 (%15.0)	
Ek Hastalık	2 (%10.0)	2 (%10.0)	-
Mallampati Skoru			1.000
I	17 (%85.0)	16 (%80.0)	
II	3 (%15.0)	4 (%20.0)	

*Gruplar arasında yaş ortalamaları, cinsiyet dağılımı, vücut ağırlığı, ASA, ek hastalık ve mallampati skorları yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$).

Tablo-3. Gruplara Göre Olguların Diğer Klinik Sonuçları.

Değişkenler	Grup PA (n=20)	Grup MA (n=20)	p değeri*
Operasyon süresi (dk)	25 (15-60)	21 (16-45)	0.231
Entübasyon sonrası (ES) cerrahi başlama süresi (dk)	3 (2-8)	5 (2-10)	0.030
Entübasyon süresi (dk)	3 (2-7)	2.5 (2-7)	0.989
Ekstübasyon süresi (dk)	3 (1-7)	3 (1-10)	0.758
Göz açma zamanı (dk)	7 (3-12)	6 (2-11)	0.149

*Gruplar arasında operasyon süresi, entübasyon süresi, ekstübasyon süresi, göz açma süresi yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$). Grup MA'ya göre grup PA'da E.S. cerrahi başlama zamanı istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0.030$).

Tablo-4. Her Bir İzlem Zamanı İçerisinde Gruplara Göre Olguların Kalp Atım Hızı Düzeyleri.

İzlem Zamanı	Grup PA (n=20)		Grup MA (n=20)		p değeri*
	Ortalama	Std.Sapma	Ortalama	Std.Sapma	
EÖ	103.8	17.7	110.0	18.6	0.291
ES	100.3	18.0	106.7	17.5	0.262
1.dk	98.4	15.8	106.2	15.4	0.122
3.dk	98.6	15.0	106.5	13.8	0.090
5.dk	98.3	15.6	104.7	16.5	0.215
10.dk	92.9	12.8	104.3	15.3	0.015
15.dk	94.8	16.4	105.0	15.5	0.051
EKS	103.4	16.1	108.7	11.4	0.236

*Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0.00625$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Gruplar arasında her bir izlem zamanı içerisinde kalp atım hızı ortalamaları yönünden Bonferroni düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.00625$). EÖ: Entübasyon öncesi, ES:Entübasyon sonrası, EKS: ekstübasyon sonrası.

Tablo-5. Her Bir İzlem Zamanı İçerisinde Gruplara Göre Olguların Ortalama Kan Basıncı Düzeyleri.

İzlem Zamanı	Grup PA (n=20)		Grup MA (n=20)		p değeri*
	Ortalama	Std.Sapma	Ortalama	Std.Sapma	
EÖ	73.2	14.9	70.6	9.6	0.516
ES	75.4	16.6	71.0	9.5	0.310
1.dk	76.4	14.0	71.1	7.4	0.144
3.dk	77.0	10.4	71.3	8.4	0.066
5.dk	78.8	10.0	73.0	9.5	0.069
10.dk	79.5	8.8	73.1	8.9	0.027
15.dk	83.2	11.5	75.8	9.4	0.032
EKS	81.3	12.1	77.7	8.1	0.283

*Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0.00625$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Gruplar arasında her bir izlem zamanı içerisinde ortalama kan basıncı yönünden Bonferroni düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0.00625$). EÖ: Entübasyon öncesi, ES:Entübasyon sonrası, EKS: ekstübasyon sonrası.

Tablo-6. Her Bir İzlem Zamanı İçerisinde Gruplara Göre Olguların Satürasyon Düzeyleri.

İzlem Zamanı	Grup PA (n=20)		Grup MA (n=20)		p değeri*
	Ortalama	Std.Sapma	Ortalama	Std.Sapma	
EÖ	98.4	1.5	98.8	1.2	0.415
ES	98.5	2.3	99.2	0.7	0.243
1.dk	98.7	1.5	99.1	0.7	0.227
3.dk	99.1	0.8	99.1	0.7	1.000
5.dk	98.9	0.9	99.1	0.7	0.330
10.dk	98.9	0.9	99.3	0.6	0.107
15.dk	99.0	0.9	99.0	0.7	1.000
EKS	98.7	1.2	98.4	1.3	0.443

*Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0.00625$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Gruplar arasında her bir izlem zamanı içerisinde satürasyon ortalamaları yönünden yönünden Bonferroni düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0.00625$). EÖ: Entübasyon öncesi, ES:Entübasyon sonrası, EKS: Ekstübasyon sonrası.

Entübasyon koşulları her iki grupta da sırasıyla 90% ve 95% oranlarında (mükemmel ve iyi) başarılı şekilde sağlandı (Tablo-7). Skorlamalar vokal kord pozisyonu, laringoskopi, öksürük ve çene hareketleri değerlendirilerek gerçekleştirildi (Tablo-8).

Tablo-7. Gruplara göre Helbo-Hansen Raulo ve Trap-Anderson Sistemi ile Entübasyon Koşullarının Skorlaması.

	Skor 3-4 Mükemmel (%)	Skor 5-8 İyi (%)	Skor 9-12 Zayıf (%)	Skor 13-16 Kötü (%)
Grup PA (n:20)	11 (%55)	7 (%35)	1 (%5)	1 (%5)
Grup MA (n:20)	13 (%65)	6 (%30)	1 (%5)	-

Tablo-8. Helbo-Hansen Raulo ve Trap-Anderson Sistemi ile Entübasyon Koşullarının Ayrıntılı Değerlendirilmesi.

	Laringoskopi				VK Pozisyonu				Öksürük				Çene Hareketi			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Grup PA	18	1	1	0	15	2	2	1	14	1	2	2	16	3	0	1
Grup MA	16	0	4	0	15	2	2	1	18	0	2	0	19	1	0	0

Tablo-9. Gruplara Göre Olguların Komplikasyonlar Yönünden Dağılımı.

Değişkenler	Grup PA (n=20)	Grup MA (n=20)	p değeri*
Öksürme	4 (%20.0)	9 (%45.0)	0.091
Bronkospazm	3 (%15.0)	1 (%5.0)	0.605
Laringospazm	3 (%15.0)	-	0.231
Kusma	-	1 (%5.0)	-
Diğer	2 (%10.0)	-	0.487

*Gruplar arasında komplikasyonların görülme sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$).

Tablo-9'da da belirtildiği gibi, öksürme, bronkospazm, laringospazm, kusma açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0.05$)

Tartışma

Kas gevşeticisiz trakeal entübasyon daha sıklıkla gününbirlik cerrahide ön plandadır (10). Bunun yanı sıra kas gevşeticilere alerjik reaksiyonu olanlarda ve postoperatif rezidüel blokajdan uzaklaşmak adına kısa süreli kulak burun boğaz cerrahisi, laparoskopik cerrahi ve pron pozisyonunda LMA'ya alternatif olarak kas gevşeticisiz entübasyon seçilebilmektedir (11).

Midazolamın indüksiyon ajanı olarak gününbirlik cerrahide ideale yakın özellikleri taşıdığı bildirilmektedir (12). Ampüllerde hazır solüsyon halinde olması ve bu şekliyle bozulmadan saklanabilmesi, kullanımında kolaylık sağladığı gibi, küçük venlerde çok az irritasyon yapması nedeniyle de tercih edilmektedir (13). Önerilen midazolam dozları 0.1-0.3 mg/kg olarak belirtilmektedir (14). Premedikasyon olmayan erişkinlerde hastalarda 20-30 saniyede 0.3-0.35 mg/kg indüksiyon dozu verilmesi yeterlidir ve etkisi 2 dakikada gözlemlenebilmektedir (15).

Çalışmamızda, gruplar arasında yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, ASA, ek hastalık ve mallampati skorları açısından istatistiksel fark mevcut değildir. Etkisi hızlı başlayan, yarılanma ömrü kısa, kümülyasyona yol açmayan, bulantı ve kusma insidansı düşük (12) olan midazolamın kas gevşeticisiz trakeal entübasyon olgularında kullanımının genel olarak tercih edilen ajan olan propofol ile kıyaslandığında kan basıncı, kalp hızı ve satürasyon değerleri açısından önemli fark oluşturmadığı gözlemlenmiştir. Gruplar arasında operasyon süresi, entübasyon süresi, ekstübasyon süresi, göz açma süresi yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0.05$).

Kara ve Ark. (16), Goldenhar Gorlin Sendromlu bir vakada anestezi indüksiyonu için midazolam (0.1 mg/kg) ve fentanil (1 µg/kg) kullanarak başarılı şekilde kas gevşeticisiz entübasyon gerçekleştirmişlerdir.

Propofol ve alfentanilin birlikte kullanıldığı çalışmalarda 3 mg/kg propofol, 10 µg/kg alfentanil ile kombine edildiğinde iki çalışmada mükemmel entübasyon koşullarına erişim oldukça düşüktür (%3-7.5) (17-19).

Entübasyon için yeterli koşullar ise %43-70 gerçekleşmiştir. Farklı çalışmalarda mükemmel entübasyon koşullarına erişmek için alfentanil dozları 10, 15, 20, 40 µg/kg denenmiş ve propofol ise 2.78-4 mg/kg arasında uygulanmıştır. Literatürde doz artırılarak yeterli entübasyon koşullarının sağlanma yüzdesi 20-96% yükseltilebilmiştir (19-22). Çalışmamızda da 30 µg/kg alfentanil ve 3 mg/kg propofol uygulanmıştır. Yapılan çalışmalarda uygulanan dozlara göre hastalarda yeterli entübasyon koşulları oluşma yüzdesinin çok değişken olması kombine inhaler ajan tercih etmemize neden olmuştur. Böylelikle her iki grupta da hastaların yeterli entübasyon yüzdesi %90'ın üzerine yükselmiştir.

Propofol, midazolam ve diğer indüksiyon ajanlarına göre daha çok laringeal refleksi baskılamakla beraber sevofluran ve propofol anestezisi alan çocukların defansif refleksi de değişmektedir. Propofol anestezisinde iyi entübasyon koşulları daha sık elde edilmesine karşı, ekspirasyon refleksi ve öksürük gibi ideal entübasyon koşullarını kötüleştiren nedenler daha çok propofol anestezisi sırasında ortaya çıkmaktadır. Ancak laringospazm ise en sık sevofluran ile olmaktadır (23). Lerman ve ark. (24), yaptığı çalışmada dengeli olarak iki ajanı kullanmış ve buna kanıt olarak sevoflurane konsantrasyonunun %3.7'lerde tutarak propofol dozunu 3 mg/kg uygulamışlar %90 mükemmel entübasyon koşulu sağlayabilmişlerdir.

Mencke ve ark. (9) ise çalışmalarında propofol 1.5 mg/kg, remifentanil 0.30 µg/kg sevofluran 1.0 MAC kullanarak %82 hastada yeterli entübasyon koşulu sağlamışlardır. Çalışmamızda da iki indüksiyon ajanı opioid ve inhalasyon anestezisi ile kombine edilerek kullanılmıştır. Midazolam 0.1mg/kg ve propofolün 3 mg/kg alfentanil ile kombinasyonunun, nöromusküler bloker kullanılmaksızın gerçekleştirilen entübasyonlarda yeterli koşulu sağladığı ve her iki grup arasında istatistiksel fark olmadığı tespit edilmiştir. Propofol 3 mg/kg ile %90 entübasyon için mükemmel-iyi koşullar sağlarken, midazolam da 0.1 mg/kg uygulanmasıyla %95 hastada mükemmel / iyi koşullar sağlanmıştır. Cerrahi başlama süresi propofol grubunda daha kısa olarak tespit edilmiştir. Ayrıca hastalarda komplikasyon açısından gruplar arası fark gözlemlenmemiştir.

Sonuç

İndüksiyon ajanı olarak midazolam, alt abdominal cerrahisine alınan çocuklarda entübasyon sırasında propofol benzer olarak stabil hemodinami ve yeterli entübasyon koşullarını sağlamıştır. Kas gevşeticisiz

entübasyonda indüksiyon ajanlarının farklı özelliklerinden dolayı tercih edilebileceği, indüksiyon ajanına ek olarak opioid ve inhaler ajanların dengeli kullanımının başarılı bir kas gevşeticisiz entübasyon sağlayacağı kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. Erhan E, Ugur G, Gunusen I, Alper I, Ozyar B. Propofol - not thiopental or etomidate - with remifentanyl provides adequate intubating conditions in the absence of neuromuscular blockade. *Can J Anaesth* 2003;50(2):108-15.
2. Klemola UM, Mennander S, Saarnivaara L. Tracheal intubation without the use of muscle relaxants: Remifentanyl or alfentanil in combination with propofol. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44(4):465-9.
3. Aouad MT, Yazbeck-Karam VG, Mallat CE, et al. The effect of adjuvant drugs on the quality of tracheal intubation without muscle relaxants in children: A systematic review of randomized trials. *Paediatr Anaesth* 2012;22(7):616-26.
4. Heier T, Steen PA. Awareness in anaesthesia: Incidence, consequences and prevention. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40(9):1073-86.
5. Mohammadreza S, Azim H. Tracheal intubation without muscle relaxants: A randomized study of remifentanyl or alfentanil in combination with thiopental. *Ann Saudi Med* 2008;28(2):89-95.
6. Bouvet L, Stoian A, Rimmelé T, Allaouchiche B, Chassard D, Boselli E. Optimal remifentanyl dosage for providing excellent intubating conditions when co-administered with a single standard dose of propofol. *Anaesthesia* 2009; 64(7):719-26.
7. Baillard C, Adnet F, Borron SW, et al. Tracheal intubation in routine practice with and without muscular relaxation: An observational study. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22(9):672-7.
8. Cagiran E, Eyigor C, Balcioglu T, Uyar M. Tracheal intubation in intellectually disabled patients: Clinical usefulness of remifentanyl and sevoflurane without a muscle relaxant. *J Int Med Res* 2013;41(5):1632-8.
9. Mencke T, Jacobs R M, Machmueller S, et al. Intubating conditions and side effects of propofol, remifentanyl and sevoflurane compared with propofol, remifentanyl and rocuronium: A randomised, prospective, clinical trial. *BMC Anesthesiology* 2014;14:39.
10. McHardy FE, Chung F. Postoperative sore throat: Cause, prevention and treatment. *Anaesthesia* 1999;54(5):444-53.
11. Mencke T, Noeldge-Schomburg G. Laryngeal morbidity after use of the laryngeal mask airway. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54(2):127-8.
12. Karakaya H, Trakya A, Şahin N. Günübürlük hastalarda midazolam ve tiopentonun kardiyovasküler ve postoperatif derlenme etkilerinin karşılaştırılması. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 2002;22(6):557-561.
13. Khandaria U, Pandit SK. Use of midazolam hydrochloride in anesthesia. *Drug Rev Phar* 1987;6(7): 533-47.
14. Walls RM. Airway management. In: Marx JA, Hockberger R, Walls RM (eds). *Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice*, 5th Edition. Philadelphia: Harcourt Health Sciences 2002.
15. Sagarin, Mark J. Underdosing of midazolam in emergency endotracheal intubation. *Acad Emerg Med* 2003;10(4),329-38.
16. Kara İ, Özmen S, Kocaoğlu C. Goldenhar-Gorlin sendromlu vakada hava yolu yönetimi. *Selçuk Tıp Derg* 2009;25(2):87-9.
17. Blair J, Hill D, Bali I, et al. Tracheal intubating conditions after induction with sevoflurane 8% in children. A comparison with two intravenous techniques. *Anaesthesia* 2000;55(8):774-8.
18. Annala P, Viitanen H, Reinikainen P, et al. Induction characteristics of thiopentone/sux- amethonium, propofol/alfentanil or halothane alone in children aged 1-3 years. *Eur J Anaesthesiol* 1999;16(6):359-66.
19. McConaghy P, Bunting HE. Assessment of intubating conditions in children after induction with propofol and varying doses of alfentanil. *Br J Anaesth* 1994;73(5):596-99.
20. Pellegrini M, Lysakowski C, Dumont L, et al. Propofol 1% versus propofol 2% in children undergoing minor ENT surgery. *Br J Anaesth* 2003;90(3):375-7.
21. Robinson DN, O'Brien K, Kumar R, et al. Tracheal intubation without neuromuscular blockade in children: A comparison of propofol combined either with alfentanil or remifentanyl. *Paediatr Anaesth* 1998;8(6):467-71.
22. Steyn M, Quinn A, Gillespie J, et al. Tracheal intubation without neuromuscular block in children. *Br J Anaesth* 1994;72(4):403-6.
23. Oberer C, Von Ungern-Sternberg BS, Frei FJ, et al. Respiratory reflex responses of the larynx differ between sevoflurane and propofol in pediatric patients. *Anesthesiology* 2005;103(6):1142-8.
24. Lerman J, Houle T, Matthews B, et al. Propofol for tracheal intubation in children anesthetized with sevoflurane: A dose-response study. *Pediatr Anesth* 2009;19(3):218-24.

Akciğer kanserli hastaya tanısı söylenmeli mi?**Should patient with lung cancer be informed about the diagnosis?**

İbrahim Başol¹ Efe Özoğlu¹ Nesibe Hatun Ozan¹ Ayşe Nergis¹ Didem Hancı¹
 Özlem Göksele¹ Asuman Filiz Güzelant² Tuncay Göksele¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Halk Sağlığı Uzmanı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Akciğer kanserli olgularda tanının açıklanması ve ayrıntılı bilgilendirme yapılması hep sıkıntılı bir konu olmuştur. Bu çalışmada akciğer kanserli kişilerle, sağlık personeli de dahil kanser olmayan katılımcıların tanı bilgilendirmesi konusunda algılarını ve duyarlılıklarını ölçmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu kesitsel, tanımlayıcı anket çalışmasına akciğer kanserli hastalarla, kontrol grubu olarak kanser dışı hastalığı olanlar, sağlıklı bireyler, doktorlar ve tıp öğrencileri alınmıştır. Anketler yüz yüze görüşülerek uygulanmıştır. İstatistiksel analiz için ki kare ve t testi kullanılmıştır.

Bulgular: Anket çalışmasına toplam 585 gönüllü katılmıştır. Çalışma popülasyonunun 67'si akciğer kanserli, 170'i kanser dışı hastalığı bulunan ve 348 katılımcı ise sağlıklı bireylerden (doktor ve tıp öğrencisi dahil) oluşmaktadır. Akciğer kanseri olmayan katılımcıların %90'ı olası bir kanser tanısını bilmek isteyeceklerini, %87'si tanıyı doktorunun söylemesini isteyeceğini, %88'i detaylı bilgilendirilmek isteyeceğini belirtmiştir. Akciğer kanserli hastaların %82'sinin tanısını doğru bildiği, %84'üne doktor tarafından bilgi verildiği, bu bilgilendirmenin ancak %59'unda ideal koşullarda olabildiği ve %66'sının doktorunun koyduğu tanıya hemen inandığı ve tedaviye başladığını bildirdiği görülmüştür.

Sonuç: Ülkemizde kanser tanısının söylenmeme durumunun azaldığı, ancak tanı ve tedavi ile bilgilendirme süreçlerine gösterilen özenin yeterli düzeyde olmadığı dikkati çekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Akciğer kanseri, bilgilendirme.

Abstract

Aim: Giving the detailed information about diagnosis in patients with lung cancer has always been a troublesome issue. In this study, we aimed to evaluate the perceptions and sensitivity of patients with lung cancer and participants without cancer including healthcare personnel.

Materials and Methods: In this cross-sectional, descriptive survey, patients with lung cancer and as a control group, patients without cancer, healthy individuals, doctors and medical students were included. Questionnaires were performed by face-to-face interviews. Chi-square and t tests were used for statistical analysis.

Results: A total of 585 volunteers participated in the study. Survey population contained 67 patients with lung cancer, 170 patients with disease other than cancer and 348 healthy individuals (including doctors and medical students). Participants without cancer stated that 90% would prefer to be informed about any possible cancer diagnosis, 87% would prefer the doctor to tell their diagnosis, 88% would like to be informed in details. The correct diagnosis was known by 82% of patients with lung cancer and 84% were informed by a doctor, whereas the information was given in ideal conditions in 59%, and 66% of them stated that they believed immediately the doctor's diagnosis and began treatment.

Conclusion: In our country, there is a decrease in telling the truth about cancer diagnosis but the level of sensitivity during giving information about diagnosis and treatment is still inadequate.

Keywords: Lung cancer, information.

Yazışma Adresi: İbrahim Başol

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 20.04.2015 Kabul Tarihi: 04.06.2015

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2014 yılındaki kanser raporuna göre, 2012 yılında 14 milyon olan yeni kanser olgu sayısının 2035'te 24 milyona çıkacağı öngörülmektedir (1). Dünyada kanser verileri içinde ilk sırayı 1.8 milyonluk hasta sayısı ve 1.6 milyonluk ölüm sayısı ile akciğer kanseri almaktadır. Ülkemizde de en sık saptanan kanser olan akciğer kanseri erkeklerde ilk sırada olup, kadınlarda 5. Sıklıktadır (2). Akciğer kanseri kadınlarda insidansı giderek artma eğilimindeyken, erkeklerde plato çizmektedir. Türk Toraks Derneğinin gerçekleştirdiği "Türkiye'nin akciğer kanseri haritası" projesinde Türkiye'de akciğer kanseri insidans hızı erkeklerde 74.2/100.000, kadınlarda ise 9.3/100.000 bulunmuştur. Her yıl Türkiye'de 29.314 tane yeni akciğer kanseri olgusu ortaya çıktığı hesaplanmıştır (3). Ortanca sağkalım ise 9 ay gibi oldukça kısa bir süredir (4). Akciğer kanserinde sağkalım oranlarının düşük olması, tedavi sürecinde yaşam kalitesinin olumsuz etkilenmesi, tedavi etkileri gibi nedenlerle hekim ile hasta arasında çok iyi işbirliği ve yakın takip gerekmektedir (5,6). Ülkemizde de son yıllarda, kanser tanısının söylenmesi, tedavi seçenekleri ve hastalığın seyri konusunda hastaya ayrıntılı bilgi verilmesi görüşü giderek daha çok kabul görmektedir (6). Bu yaklaşım tedavide hekim ile hastanın birlikte karar vermesi ve tedavi başarısının artmasını sağlamaktadır (5, 6). Ancak hastalığın kötü gidişinin toplum içinde yarattığı olumsuz algı, farklı demografik özellikleri olan hastaların farklı düşünebilmeleri ve hasta yakınlarının bu konuda engelleyici tutum takınmaları tanının hastaya söylenmesi konusunda sorun yaşanmasına neden olmaktadır (7). Bu araştırmada, akciğer kanseri olmayan hasta veya sağlıklı bir kişinin olası akciğer kanseri tanısı alması durumunda, kendisine ya da yakın akrabalarına tanının ne olduğunun ve hastalığın seyrinin açıklanmasını isteyip istemediği sorgulanmış, ayrıca kanser tedavisi gören kişilerin bu konudaki bakış açıları değerlendirilmiştir. Hekim ve tıp öğrencilerinin de hastalara akciğer kanseri tanısını söyleme konusundaki yaklaşımlarının saptanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Mayıs 2014-Temmuz 2014 tarihleri arasında gerçekleştirilen bu kesitsel, tanımlayıcı anket çalışması için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan onay alındı. Bu araştırmanın amaçlarına uygun olması için araştırmacılar tarafından özel olarak anket formu hazırlandı. Hazırlanan bu anket formu akciğer kanseri tanısı olmayan gönüllülere yönelik toplam 19, tanı almış gönüllülere yönelik ise 18 sorudan oluşmaktaydı. Form çoktan seçmeli ve boşluk doldurma şeklinde sorular içermekteydi. Anket, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tetkik ve tedavi gören akciğer kanseri tanılı hastalarla, kanser dışı hastalara, hasta yakınlarına, doktorlara, tıp öğrencilerine ve herhangi bir nedenle üniversiteye gelen sağlıklı gönüllülere uygulandı. Araştırmacıların kendileri yüz yüze yapılan görüşmeler çerçevesinde anketleri doldurdular. Ayrıca anket formu uygulanmadan önce hastaların tümüne gerekli bilgilendirme yapıp, yazılı olarak gönüllü onamları alındı. Çalışmaya girenler önce akciğer kanseri olanlar (A) ve olmayanlar (B) olarak 2 gruba ayrıldı. Kanser olmayan grubu doktorlar (B1), tıp öğrencileri (B2), genç sağlıklı kişiler (B3) ve kanser dışı hastalar (B4) oluşturdu. Anketin doldurulması esnasında katılımcıların cevaplamak istemedikleri veya boş bıraktıkları sorular değerlendirmeye alınmadı. Anket ile elde edilen bilgiler SPSS 21.0 istatistik programına yüklendi ve gruplar arasındaki farklılıklar ki kare ve t testi ile değerlendirildi. $p < 0.05$ değerleri, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

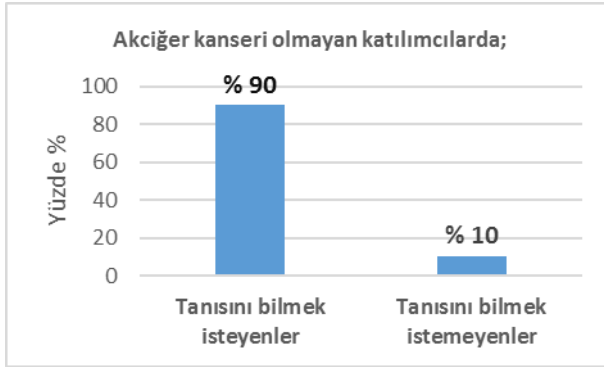
Bulgular

Anket çalışmasına toplam 585 gönüllü katıldı. Akciğer kanseri hastası olmayan gruptaki 209 (%42.9) erkek ve 278 (%57.1) kadın katılımcının yaş ortalaması 38 ± 15.8 yıl olup %56.3'ü evli ve %36.6'sı lise mezunu idi. Akciğer kanseri olan gruptaki 56 (%84.8) erkek ve 10 (%15.2) kadın katılımcının ise yaş ortalaması 59.9 ± 9.2 yıl olup %90.9'u evli ve %63.6'sı ilköğretim mezunu idi. Katılımcıların sosyo-demografik özellikleri (Tablo-1)'de verilmektedir.

Tablo-1. Katılımcıların Sosyo-demografik Özellikleri.

Gruplar	Sayı N (585)	Yaş Ort.± SS (min-max)	Cinsiyet		Medeni Hal		Sigara		Ailede Kanser		
			Kadın %	Erkek %	Bekar %	Evli %	İçiyorum %	Hiç içmedim %	Bıraktım %	Var %	Yok %
Akciğer Kanseri Olgular (A)	67	59.9 ± 9.2 (40-92)	15.2	84.8	9.1	90.9	10.8	9.2	80	56.1	43.9
Kanser Dışı Hastalar(B4)	170	56.5 ± 8.6 (45-83)	51.9	48.1	13	87	27.1	35.8	37.1	43.4	56.6
Genç sağlıklı Kişiler (B3)	234	29.9 ± 7.7 (15-44)	59.5	40.5	47.8	52.2	29.7	54.5	15.8	34.5	65.5
Tıp Öğrencileri (B2)	66	20.4 ± (1.6) (18-24)	68.2	31.8	98.5	1.5	4.5	89.4	6.1	27.3	72.7
Doktorlar (B1)	48	38.8 ± 12.7 (25-65)	43.7	56.3	56.2	43.8	16.1	71.0	12.9	25.0	75.0

Akciğer kanseri olmayan katılımcılara "Akciğer kanseri olsaydınız tanınızı öğrenmek ister miydiniz?" sorusu sorulduğunda cevap veren 509 kişiden 456'sı (%89.6) 'evet' şeklinde yanıt verdi. (Şekil-1). Bu soruya verilen cevaplar gruplar arasında incelendiğinde, en yüksek 'evet' oranın %95.8 ile doktorlara, sonra sırasıyla %92 ile tıp öğrencilerine, %91.9 ile sağlıklı kişilere, en düşük ise %84.9 ile hasta olan katılımcılara ait olduğu görüldü ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.079$). Doktorların %4.2'sinin tanıyı bilmek istemeyeceğini belirtmesi ilginçtir. Katılımcıların büyük çoğunluğu (%87.2) tanıyı doktorunun söylemesini isteyeceğini belirtti. Hastalığın seyri hakkında katılımcıların neleri bilmek istediğinin sorgulandığı soruda, katılımcıların %88.3'ü tüm ayrıntıları istediğini belirtirken, 6'sı ise (%1.2) hiçbir şeyi bilmek istemediğini söyledi.



Şekil-1. Akciğer kanseri olmayan katılımcılarda kanser tanısı öğrenme isteği.

"Kanser olduğunuzu öğrendiğinizde tepkinizin nasıl olacağını düşünüyorsunuz?" sorusunu yanıtlayanların %57.2'si "Kabul ederim ve tedavi için çaba gösteririm" şeklinde yanıtladı. Bu soruya göre erkeklerin kadınlara göre ($p=0.02$), tıp öğrencileri dışındaki grupların tıp öğrencilerine göre ($p<0.01$), daha önce sigara içenlerin de hiç sigara içmeyenlere göre ($p<0.01$) tanıyı daha kolay kabullenip, tedavi için çaba göstereceğini söylemesi anlamlı bulundu.

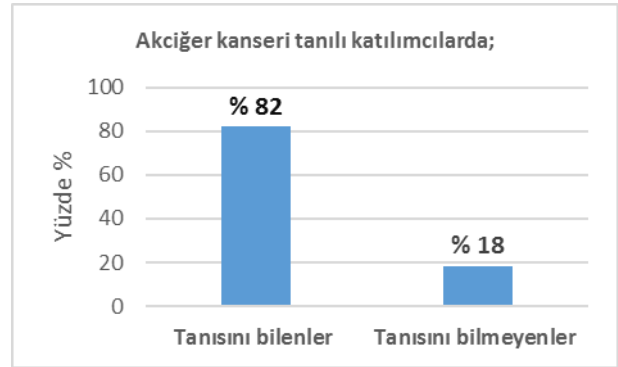
Tanının başkası tarafından bilinmesinde katılımcıların %70.9'u sakınca görmezken, %29.1'u tanının sadece kendisine söylenmesini istediğini bildirdi. Meslek grubuna göre bu soruya verilen cevaplar karşılaştırıldığında, emeklilerin özel çalışanlara göre tanıyı başkalarından saklama eğiliminin daha az olduğu ($p=0.011$), özel çalışanların tanıyı daha fazla gizli tutmak istedikleri görüldü.

Olası bir akciğer kanseri süreci sırasında kişilerin yanlarında en çok eşlerini görmek istediği (%39.9) gözlemlendi. Tıp öğrencilerinin diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek oranda anne ve babalarından destek bekleyecekleri saptandı ($p<0.01$).

Akciğer kanseri tanısı aldıktan sonra psikolojik desteğe ihtiyaç duyacak olanları belirlemeyi amaçlayan soruya 358 (%73.2) kişi desteğe ihtiyaç duyabileceği şeklinde yanıt verdi. Psikolojik destek alma konusunda kadınların (%80.4) erkeklerden (%63.8) anlamlı olarak daha istekli oldukları bulundu ($p<0.01$).

Kanser hastası olmayan hasta ya da sağlıklı gönüllülerin anket sonuçları detaylı olarak (Tablo-2)'de sunulmaktadır.

Akciğer kanseri olan 67 kişiyle yapılan görüşmelerden sonra ise hastaların %82.1'inin tanısını doğru bildiği, %17.9'unun ise eksik bildiği veya hiç bilmediği saptandı (Şekil-2).



Şekil-2. Akciğer kanserli olgularda tanıyı bilme oranları.

Hastaların %84.4'üne doktor, %6.3'üne aile fertleri tarafından hastalıkları veya hastanede olma nedenlerinin açıklandığı saptandı. Hastaların sadece %58.7'si hastalıkları ve hastanede olma nedenlerini doktoruyla baş başayken öğrendiği görüldü. Hastaların %64.6'sı yeterince ayrıntılı bilgi aldığını düşünürken, bu dönemde psikolojik desteği hastaların sadece %10.4'ünün alabildiği saptandı. Hastaların %89.6 gibi büyük çoğunluğunun ise psikolojik destek almadığı belirlendi. Tedavi sürecinde hastaların %86.6'sının sadece yakınlarından destek aldığı saptandı. Tanısını öğrenen hastaların %66.2'si doktorunun koyduğu tanıya hemen inandığını ve tedaviye hemen başladığını söylerken; %15.4'ü ikinci bir görüş için başka doktora başvurduğunu belirtti. Akciğer kanseri tanılı hastaların anket sonuçları (Tablo-3)'de detaylı olarak sunulmaktadır.

Tablo-2. Kanser Hastası Olmayan Hasta ya da Sağlıklı Gönüllülerin Anket Sonuçları.*

SORULAR	YANITLAR	%	n (Sayı)
Akciğer kanseri tanısını bilmek istiyor mu?	Evet	89.6	456
	Hayır	10.4	53
	Yanıtız		9
Hayırsa kime söylensin?	Eşime	57.4	31
	Anneme-Babama	18.5	10
	Çocuklarıma	7.4	4
	Tıbbi vasiyim	3.7	2
	Diğer	13.0	7
	Yanıtız		2
Evetse size kim söylensin?	Doktorum	87.2	403
	Hemşirem	0.4	2
	Ailemden birisi	6.3	29
	Psikoloğum	5.6	26
	Diğer	0.4	2
Yanıtız		0	
Evetse başkasının bilmesinde sakınca var mı?	Başkalarının bilmesinde sakınca yok	70.9	322
	Hayır, sadece bana söylensin	29.1	132
	Yanıtız		2
Öğrendiğinizde ilk tepkiniz nasıl olurdu?	Taniya inanmam başka bir doktora giderim	21.3	106
	Hemen kabul edemem ama zamanla benimseyebilirim	21.5	107
	Kabul ederim ve tedavi için çaba gösteririm	57.2	285
	Yanıtız		20
Hastalığınızın seyri hakkında neleri bilmek istersiniz?	Tüm ayrıntılarını	88.3	436
	Sadece tedavisini	7.3	36
	Sadece öngörülen yaşam süresini	2.4	12
	Sadece tedavinin yan etkilerini	0.4	2
	Hiçbir şeyi	1.2	6
	Diğer	0.4	2
	Yanıtız		24
Tedaviniz planlanırken yanınızda kimler olmalı?	Eşim	39.9	196
	Annem babam	22.4	110
	Çocuklarım	7.3	36
	Tıbbi vasiyim	3.1	15
	Diğer (hiç kimse)	3.9	19
	Diğer	4.5	22
	Eşim, annem, babam	5.9	29
	Eşim, çocuklarım	8.4	41
	Hepsi	4.7	23
Yanıtız		27	
Bu dönemde psikolojik destek almak ister misiniz?	Evet	73.2	358
	Hayır	26.8	131
	Yanıtız		29

*: Katılımcılar tarafından yanıtlanmayan sorular değerlendirmeye alınmamıştır.

Tablo-3. Akciğer Kanseri Tanılı Hastaların Anket Sonuçları.*

SORULAR	YANITLAR	%	n (Sayı)
Tanınızı biliyor musunuz?	Evet	82.1	55
	Hayır	17.9	12
Tanınızı size kim söyledi?	Doktor	84.4	54
	Aile fertleri	6.3	4
	Diğer	9.4	6
	Hastane koridorunda – ayaküstü	3.2	2
Nerede söylendi?	Doktorumla yalnızken	58.7	37
	Klinikte diğer hastaların yanında	12.7	8
	Diğer	25.4	16
	Yanıtsız		4
Size yeterince ayrıntılı bilgi verildi mi?	Evet	64.6	42
	Hayır	16.9	11
	Tam değil	18.5	12
	Yanıtsız		2
Psikolojik destek aldınız mı?	Evet	10.4	7
	Hayır	89.6	60
Tedavi sürecinde yakınlarınızdan destek alıyor musunuz?	Evet	86.6	58
	Hayır	13.4	9
Tanıyı öğrendiğinizde ilk tepkiniz nasıl oldu?	Konulan tanıya inanmadım ve ... (açık uçlu)	15.4	10
	Doktorumun tanıyı doğru koyduğundan emindim ve durumu kabullendim	66.2	43
	Diğer	18.5	12
	Yanıtsız		2

*: Katılımcılar tarafından yanıtlanmayan sorular değerlendirmeye alınmamıştır.

Tartışma

Kanser türleri içinde en sık görülen ve en sık öldüren tür akciğer kanseridir (1). Beş yıllık sağkalım oranları yıllar içinde giderek artsa da günümüzde hala %20'nin altındadır (1). Dolayısıyla kanser tanısı alan kişi ve yakınlarında geleceğe yönelik bir belirsizlik, endişe, ölümün yaklaştığı hissi ve korkular ortaya çıkmaktadır. Hasta yakınları tanının hastaya söylenmesini engelleyici davranışlar sergileyebilmektedir (7). Hasta yakınlarının davranışlarının etkisi sonucu, hekim, hasta üzerinde olumsuz etkileri olabileceği düşüncesi ile gerçeğin hastaya söylenmemesi veya eksik bilgi verilmesi gibi tutum içinde olabilmektedir.

Hem hukuki hem de tıp etiği açısından hastaya doğru bilgi vermek çok önemli olup, ayrıca yapılacak tıbbi işlem ve tedaviler öncesi hastanın onayının alınması yasal bir zorunluluktur (8-10).

Farklı etnik ve kültürel özelliklere göre hekimlerin tanıyı söyleme eğilimleri tarihte değişiklik göstermiştir. Ancak geçmişte insiyatif kullanarak kanser tanısını söylemeyen hekimlerin oranı günümüzde giderek azalmaktadır (11,12). Ancak Balkan ve Doğu toplumlarında biz de olduğu gibi bilgilendirme konusunda sorunlar devam

etmektedir (7,13-15). Çalışmamız sonucunda da katılımcıların %89.6'sı akciğer kanseri tanısı almaları halinde tanıları bilmek isteyeceklerini, %88.3'ünün iste hastalık hakkında detaylı bir bilgilendirme isteyeceklerini bildirmişlerdir. Kliniğimizdeki akciğer kanseri hastalarının tanıları doğru bilme oranı %82.1 iken 'ayrıntılı bilgi verildi' diyenlerin oranı %64.6'da kalmaktadır.

Tanıyı söylemede kullanılacak dilin çok önemli olduğu, hekimle hasta arasındaki iletişimi güçlendirip tedavi başarısını artırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle hekimin aileyle birlikte hastaya gerekirse bir psikolog eşliğinde bilgi vermesi gerektiği bilinmektedir (11). Ayrıca ölümle yaşam arasındaki bu süreçte umudu yok etmeden gerçeği kabullendirmek hekimin temel hedefi olmalıdır. Akciğer kanseri tanısı almış kişilerin de %84.4'ünün doktor tarafından bilgilendirildiği saptanmıştır. Kanser tanısı almamış katılımcıların %87.2'sinin doktorundan bilgi almak istemesi bu durumun doğruluğunu desteklemektedir. Ancak sadece olguların %58.7'si doktorla baş başayken tanısını öğrenmekte ve %64.6'sı yeterince ayrıntılı bilgi aldığını düşünmektedir. Bu durum, hızla akan hastane yaşamında bilgilendirme sürecinde ne yazık ki tüm hastalara gereken özenin sağlanmadığını göstermektedir.

Yurt dışında çok yaygın olan ikinci görüş almanın ülkemizde giderek artacağı çalışmamızda da dikkati çekmektedir. Akciğer kanserli olguların %15.4'ü ikinci bir görüş için başka doktora başvurduğunu, akciğer kanseri olmayanların %21.3'ü ise akciğer kanseri olmaları durumunda hemen bir başka doktordan görüş almak isteyeceklerini belirtmişlerdir (16,17).

Hastanın psikolojik durumunun yaşam kalitesini ve tedavi başarısını etkilediği bilinmektedir. Çalışmamızda kanser hastası olmayan katılımcıların %73.2'si tanı koyulduktan sonra psikolojik destek almak isteyeceğini bildirmesine rağmen, kanser tanısı almış hastaların sadece %10.4'ünün psikolojik destek aldığı saptanmıştır. Bize göre bu fark üzerinde durulması gereken çok önemli bir eksikliğin olduğunu göstermektedir. Kanser tanısı almaları halinde tanıları bilmek istemeyen hastaların %57.4'ünün "tanım eşime söylensin" demesi, kanser tanısını bilmek isteyen hastaların ise %39.9'unun "tedavi planlanırken yanımda eşim olsun" demesi ve kanser hastalarının %86.6'sının yakınlarından destek

alıyor olması özellikle eşlerin bu süreçte çok önemli bir rol üstlendiğini göstermektedir.

Sonuç

Çalışmamızda akciğer kanseri tanısının hastadan gizlenmesi ya da saklanmasına neden olacak yaklaşımların az olduğu görülmektedir. Ancak tanı ve tedavi konusunda bilgilendirmelerin ve bu süreçlere gösterilen özenin beklendiği gibi yeterli düzeyde olmadığı dikkati çekmektedir.

Akciğer kanseri tedavisi uzun süreli, çok bileşenli, yoğun sorunlar içeren stresli bir dönemdir. Bu durumdaki hastaların tanıları bilmeleri ve tedavi için çaba göstermeleri hekimlerle işbirliğini sağlayacaktır. Karşılıklı çaba ve işbirliğinin de tedavi başarısını arttıracığı bilinmektedir. Çalışmamızda da kanser tanısını bilmek isteyenlerin oranının yaklaşık %90 bulunması, tedavi başarısı açısından hasta katılımını sağlamanın gerekliliği, hekimlere yol gösterici olmalıdır.

Kaynaklar

1. Stewart BW, Wild CP. World Cancer Report 2014. Lyon. ISBN-9789283204299.
2. Köse MR, Başara BB, Güler C ve ark. Sağlık İstatistikleri Yıllığı, Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı, Ankara; Sentez Matbaacılık: 2013.
3. Türk Toraks Derneği, Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu. Türkiye'nin akciğer kanseri haritası projesi. Türkiye'nin akciğer kanseri insidensi. Türk Toraks Derneği 13. Yıllık Kongresi, İstanbul, 2010.
4. Göksel T, Eser S, Güçlü S, et al. and Turkish Lung Cancer Mapping Project Study Group. "Prognostic factors affecting survival in cases with lung cancer [A lung cancer mapping project in Turkey (LCMPT)]", European Respiratory Society, Annual Congress, Barcelona, September 7-11, 2013.
5. Tattersall MH, Gattellari M, Voigt K, et al. When the treatment goal is not cure: Are patients informed adequately? Support Care Cancer 2002;10(4):314-21.
6. Yıldırım T, Erişen L. Disclosure of the diagnosis to the patient with head and neck cancer. Kulak Burun Bogaz İhtis Derg 2008;18(5):273-9.
7. Ozdoğan M, Samur M, Bozcuk HS, et al. "Do not tell": What factors affect relatives' attitudes to honest disclosure of diagnosis to cancer patients? Support Care Cancer 2004;12(7):497-502.
8. 1219 sayılı Tababet ve Şuabatı Sanatlarının Tarzı İcrasına Dair Kanun
9. Tıbbi Deontoloji Tüzüğü. No.4/12578
10. European guidelines for cancer patients' rights. Edited by the ECL's European network on patients and health professionals' rights and duties. Athens, October 16, 2004.
11. Munro H, Scott SE, King A, et al. Patterns and predictors of disclosure of a diagnosis of cancer. Psychooncology 2015;24(5):508-14.
12. Oliveira L, Fernandes M, Santos Z, et al. Cancer diagnosis disclosure from Portuguese physicians. Palliat Support Care 2015;13(4):1031-6.
13. Tsoussis S, Papadogiorgaki M, Markodimitraki E, et al. Disclosure of cancer diagnosis: The Greek experience. J BUON 2013;18(2):516-26.
14. Montazeri A, Tavoli A, Mohagheghi MA, et al. Disclosure of cancer diagnosis and quality of life in cancer patients: Should it be the same everywhere? BMC Cancer 2009;29;9:39.
15. Wang DC, Guo CB, Peng X, et al. Is therapeutic non-disclosure still possible? A study on the awareness of cancer diagnosis in China. Support Care Cancer 2011;19(8):1191-5.
16. Zysman M, Clément-Duchêne C, Nguyen-Thi PL. Evaluation of requests for a second medical opinion by patients with lung cancer. Rev Mal Respir 2014;31(5):412-20.
17. Chang HR, Yang MC, Chung KP. Can cancer patients seeking a second opinion get better care? Am J Manag Care 2013;19(5):380-7.

Ege Üniversitesi ve Mersin Üniversitesi Tıp Fakültelerinin kan merkezlerine başvuran HBsAg negatif kan vericilerinde HBV-DNA varlığının araştırılması

Investigation of the presence of HBV-DNA in HBsAg negative blood donors admitted to the blood transfusion centers of the Faculty of Medicine of Ege University and Mersin University

Arzu Bayram¹ Seda Tezcan² Aysu Değirmenci³ Gürol Emekdaş² Ajda Turhan³
Selda Erensoy⁴ Yeşim Aydınok³ Naci Tiftik² Rüçhan Yazan Sertöz⁴

¹İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir, Türkiye

²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Araştırma Uygulama Hastanesi, Kan Merkezi, Mersin, Türkiye

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kan Merkezi, İzmir, Türkiye

⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Kan yoluyla bulaşan enfeksiyon etkenleri arasında hepatit B virüsü (HBV) önemini korumaktadır. Serolojik testlerin duyarlılığının artırılmasına rağmen güvenli kan transfüzyonu için kanda HBV-DNA varlığını saptayan nükleik asit testi (NAT) uygulamaları, özellikle de tek tek örneklere uygulanan NAT (ID-NAT) uygulamaları gündeme gelmiştir.

Gereç ve Yöntem: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kan Merkezi ve Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Araştırma Uygulama Hastanesi Kan Merkezi'ne Nisan 2010 ile Ocak 2011 tarihleri arasında başvuran 18–65 yaşları arasındaki 4352 HBsAg negatif kan vericisinin serum örnekleri incelenmek üzere çalışmaya alındı. Kan vericilerinin örneklerinde HBV-DNA'yı saptamak amacıyla gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi uygulandı.

Bulgular: Çalışılan örneklerden sadece 2 serumda HBV-DNA şüpheli pozitif olarak saptandı. İki pozitif sonuç aynı yöntemle iki kez ve farklı alternatif yöntemlerle doğrulamak amacıyla tekrarlandı. Tekrarlanan örneklerin negatif bulunması sonucunda örneklerin tümünde HBV-DNA negatif olarak değerlendirildi. İki ayrı merkezden alınan HBsAg negatif kan vericilerinin tüm örneklerinde HBV-DNA negatif bulundu.

Sonuç: Çalışmaya alınan kan vericilerin sayısı ve merkezlerdeki düşük seroprevalans gizli HBV görülmemesinin nedeni olabilir. Türk Kızılayı'nın 2014'de başlayan rutin NAT çalışmaları bölgemizdeki gizli HBV verilerini daha net ortaya çıkaracaktır.

Anahtar Sözcükler: Kan vericisi, Hepatit B virüs, HBV-DNA, nükleik asit testleri

Abstract

Aim: Hepatitis B virus (HBV) remains important among the agents of blood transmitted infections. Although increased sensitivity of serological tests, detection of HBV-DNA by nucleic acid tests (NAT) techniques, especially by the individual NAT (ID-NAT) techniques for safe blood transfusion came into question.

Materials and Methods: A total of 4352 HBsAg negative volunteer-donors in ages of 18-65 years admitted to the Blood Transfusion Centers of Ege University Faculty of Medicine and Mersin University Faculty of Medicine Hospital were included in the study between April 2010 and January 2011. The samples of the donors were tested with real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) in order to detect HBV-DNA.

Results: Following HBV-DNA screening, only two positive serum results were found. Test was repeated on two positive samples with both the same and an alternative method. Repeated tests resulted negative; therefore all samples were assessed as HBV-DNA negative. In all samples of HBsAg negative donors from two different centers, HBV-DNA was found to be negative.

Conclusion: The number of blood donors included in the study and low seroprevalence of the centers could be the reason for no detection of occult HBV. Turkish Red Crescent routine NAT studies that began in 2014 will give appropriate data for occult HBV in our region.

Keywords: Blood donor, Hepatitis B virus, HBV-DNA, nucleic acid tests.

Yazışma Adresi: Arzu Bayram

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 06.05.2015 Kabul Tarihi: 30.06.2015

Giriş

Kan yoluyla bulaşan enfeksiyon etkenlerinin geçişi sağlıklı görünen kan vericilerinden yapılan enfekte transfüzyonlar sonucunda olmaktadır. Bu nedenle uygulanan tarama testlerine rağmen kan güvenliğinin geliştirilmesi önemli bir tartışma konusudur (1). Güvenilir kana ulaşmada en önemli ve temel nokta, kan vericilerin dikkatli seçimidir (2).

Kan yoluyla bulaşan enfeksiyon etkenleri arasında görülme sıklığı ve neden olduğu hastalıklar Hepatitis B virüsü (HBV) halen önemini korumaktadır (3). Ülkelerin sağlık politikası, alınan önlemler, eğitim, ekonomik koşullar gibi pek çok faktör HBV enfeksiyonunun görülme sıklığında farklılıklara neden olur. HBV ile karşılaşma oranı Batı Afrika'da en yüksek, Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da en düşük düzeydedir (1). Ülkemizde yapılan çalışmalarda HBV yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliği bölgeden bölgeye değişmekle birlikte %1.7-21 olarak saptanmıştır (4). Ancak, HBsAg tarama testleri duyarlılıkları yıllar içinde geliştirilmiş olmakla birlikte HBV enfeksiyonunu saptamakta her zaman yeterli olamamaktadırlar (5). Bu nedenle dünyada ve ülkemizde "güvenli kan" için 2006 yılından sonra transfüze edilen kan örneğinde HBV nükleik asit testi (NAT) uygulamaları gündeme gelmiştir (1,6,7). Bu teknik ile pencere dönemi dışında HBsAg negatif gizli HBV enfeksiyonunun tanısı sağlanmaktadır (5).

Bu çalışmada, tek tek NAT (ID-NAT) ile HBsAg negatif kan vericilerinde olası gizli HBV enfeksiyonunun araştırılması ve ülkemizde uygulanmakta olan kan vericisi tarama testlerine yeni bir düzenleme getirilip getirilemeyeceği konusunun belirlenmesi ve olası yeni bir algoritma oluşturulmasına katkıda bulunabilmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Kan Merkezi ve Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi (MÜTF) Sağlık Araştırma Uygulama Hastanesi Kan Merkezi'ne Nisan 2010 ile Ocak 2011 tarihleri arasında başvuran 18-65 yaşları arasındaki HBsAg negatif 4352 kan vericisinin serum örnekleri incelenmek üzere çalışmaya alındı. Kan vericilerinin HBsAg taraması kemilüminesan mikropartikül immünassay (CMIA, Architect i2000SR, Abbott Laboratories, USA) yöntemi ile çalışıldı.

Plazma örneklerinin saklanması

Çalışma için kan vericilerinden ek bir kan örneği EDTA'lı (Becton Dickinson, Fransa) tüpe alındı. Tarama test sonuçları negatif bulunan verici örnekleri 14000 rpm'de 30 dakika santrifüjlendikten sonra plazma örnekleri filtrelili pipet uçları kullanılarak "DNAz" ve "RNAz" içermeyen steril tüplerde -80°C'de saklandı.

Plazma örneklerinden DNA ekstraksiyonu

Plazma örnekleri -80°C'den çıkartılıp numara sıralarına göre sıralandıktan sonra oda ısısında erimlerinin

ardından kısaca vortekslenip 14000 rpm'de hızlı bir şekilde santrifüjlendi. Ekstraksiyon, "QIASymphony Virus/Bacteria Mini Kit" (QIAGEN, Almanya) otomatik ekstraksiyon kiti kullanılarak QIASymphony (QIAGEN, Almanya) cihazında üretici firmanın önerileri doğrultusunda gerçekleştirildi.

HBV-DNA'nın çoğaltılması

HBV-DNA'nın 134 bp'lik kor bölgesini hedef alan gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kiti (artus HBV QS-RGQ Kit, QIAGEN, Almanya) ile gerçek zamanlı PCR cihazında (ROTOR GENE Q, CORBETT Research Pty Ltd., Avusturya) üretici firma önerilerine uygun olarak HBV-DNA amplifiye edilmiştir.

Her bir çalışmada plaklarda elde edilen 63 hasta örneği ile birlikte beş standart, bir negatif kontrol, bir adet E2 düzeyinde QCMD örneği miks karışımları ile otomatik olarak PCR tüplerine pipetlendi (QIAGility, QIAGEN, Almanya). PCR tüpleri, ROTOR GENE Q gerçek zamanlı PCR cihazına yerleştirilerek aşağıdaki ısı döngü programı uygulandı.

Internal kontrol (IC) pozitif bulunan örneklerin HBV-DNA sonuçları değerlendirilmeye alındı. Kantitasyon, üretici firmanın önerilerine uygun olarak kite ait beş adet standart yardımıyla çizilen eksternal kantitasyon eğrisi ile yapılmaktadır. Yöntemin kantitasyon aralığı 31.6 IU/mL ile 2×10^7 IU/mL arasında ve testin analitik duyarlılığı 10.22 IU/mL'dir.

Çalışmamız için EÜTF Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır.

Bulgular

Çalışılan 4352 örneğin 1971'i EÜTF Kan Merkezi'ne, 2381 MÜTF Kan Merkezi'ne aitti. Çalışmaya dahil edilen örneklerin 4181'i erkek (%96.1) ve yaş ortalaması 35.6 yıl (yaş aralığı 18-64 yıl) idi.

Çalışılan örneklerden sadece 2 serumda HBV-DNA pozitif olarak saptandı. Örneklerden, HBV-DNA süpheli pozitif saptanan birinci örneğin eğrilerinin eşik değeri kestiği siklus (ct) 41.6 ve viral yük (IU/mL) $2.08E+00$, ikinci örneğin ct değeri 43.86 viral yük (IU/mL) $2.49E+00$ bulundu. Şüpheli pozitif olan birinci ve ikinci örneklere aynı yöntemle iki kez ve diğer alternatif yöntemler uygulanarak sağlamaları yapıldı.

Bu örneklerle, ilk PCR ürünlerinin pozitif kontrol örnekleri ile jelde görüntülenmesi negatif olarak değerlendirildi. Aynı ekstraksiyondan tekrar gerçek zamanlı PCR (artus HBV QS-RGQ Kit, QIAGEN, Almanya) uygulandı. Sonuç negatif olarak bulundu. Inno-LiPA HBV DR Line Probe assay (Innogenetics N.V. Ghent, Belçika) PCR'ı ile de jel negatif bulundu.

Tartışma

HBV enfeksiyonunun tanısında serolojik testler yaygın olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda geliştirilen

moleküler yöntemler ile HBV-DNA düzeylerinin belirlenmesi ile HBsAg düzeyi negatif olan kişilerde HBV enfeksiyonu tanısına olanak sağlanmıştır (8).

Ülkemizde 1972 yılından itibaren çeşitli gruplarda HBsAg taranmaktadır (9). Türkiye'deki HBsAg seroprevalansı değerlendirildiğinde ülkemiz HBV taşıyıcılığı açısından orta derecede endemik bir bölgedir (4). Bu çalışmadaki merkezlere, Nisan 2010 ile Ocak 2011 arası EÜTF Kan Merkezi'ne 16.968, MÜTF Kan Merkezi'ne 10.298 kan vericisi başvurmuştur. Başvuranların EÜTF'de 98'i (%0.5), MÜTF'de 200'ünde (%1.94) HBsAg pozitifliği saptandı. Bu oran ülkemizdeki diğer çalışma verilerinden düşük bulunmuştur. Bu düşük oran beklenen gizli HBV enfeksiyon oranlarına da yansımaktadır.

Ülkemizde moleküler yöntemler ile kan vericilerinde HBV-DNA düzeylerinin tarandığı çalışmalar bulunmaktadır. Türk Kızılay Kan Merkezi Haziran 2007-Eylül 2008 yılları arasında 12.852 HBsAg negatif kan vericisinde ID-NAT (Tigris-Chiron, USA) yöntemi ile örneklerin %0.047'inde HBV-DNA düzeyi pozitif olarak saptanmıştır (10). Kemahlı ve arkadaşlarının 7372 kan vericisinde yaptığı çalışmada ise HBsAg negatif örneklerin ikisinde HBV-DNA pozitif (%0.03) tespit etmiştir (11). Bal ve ark. (12), çalışmada ise 8333 transfüzyonda bir HBV-DNA pozitifliği (% 0.012) bulunmuştur.

Bu çalışmada da HBsAg negatif bulunan 4352 kan vericisinde başlangıçta iki adet pozitiflik saptanmış ancak aynı yöntemle ve alternatif diğer yöntemlerle pozitiflikleri doğrulanamamıştır. Sonuç olarak örneklerde pozitifliğe rastlanmamıştır. Ancak gizli HBV enfeksiyonunda örneklerde düşük DNA pozitiflikleri bulunmaktadır. 4352 örneğin ikisinde de HBV-DNA düzeyleri düşüktür. Bu durum örneklerin yinelenen testlerde pozitif bulunma olasılığını da düşürmektedir.

Yang ve ark. (13) çalışmada da aynı kan verici popülasyonunda tek tek NAT ve havuz NAT ile DNA pozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Bu nedenle, gizli HBV'de HBV-DNA düzeyi düşük olduğu için duyarlı testler kullanılması gerekmektedir. Gizli HBV enfeksiyonunda HBV-DNA miktarı düşüklüğünden dolayı tekrarlayan PCR pozitifliklerine her zaman rastlanmayabilir. Bu yüzden özellikle kan merkezlerinde gizli HBV saptanmasında NAT uygulanacaksa havuzlama yöntemi yerine duyarlılığı yüksek tek tek uygulanan moleküler testler tercih edilmelidir. Ayrıca test sonuçlarının doğruluğunu göstermek için aynı ve farklı yöntemler uygulanarak doğrulanması yapılmalıdır.

Sonuç

Sonuç olarak, İki ayrı merkezden alınan HBsAg negatif kan vericisinin tüm örnekleri negatif bulunmuştur.

Kaynaklar

1. Allain JP, Stramer SL, Carneiro-Proietti ABF, et al. Transfusion-transmitted infectious diseases. *Biologicals* 2009;37(2):71-7.
2. Uluhan R. Güvenli kan. *Ankem Derg* 2007;21(EK2):142-5.
3. Ustaçelebi Ş, Ergünay K. Hepatit B virüsün (HBV) moleküler virolojisi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed). *Viral Hepatit 2007*. 1. Baskı. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2005:96-107.
4. Özdemir D, Kurt H. Hepatit B virüsü enfeksiyonlarının epidemiyolojisi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (ed). *Viral Hepatit 2007*.1. Baskı. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2007:108-17.
5. Allain JP. Occult hepatitis B virus infection: Implications. *Vox Sang* 2004;86(2):83-91.
6. Roth WK. Hepatitis B and blood transfusion. *ISBT Science Series* 2007;2(2):178-83.
7. Avcı İY, Turhan V, Çınar E. Kan nakli ile bulaşan enfeksiyon hastalıkları. *T Klin J Med Sci* 2000;20(5):317-24.
8. Özsan M. HBV enfeksiyonunda mikrobiyolojik tanı. Tabak F, Balık İ, Tekeli E. (eds) *Viral Hepatit 2007*. 1. Baskı. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2005;124-33.
9. Taşyaran MA. HBV enfeksiyonu epidemiyolojisi. Kılıçturgay K, Badur S. (eds) *Viral Hepatit 2001*. 1.Baskı. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2001;121-8.
10. Altunay H, Koşan E, Birinci I, et al. Are isolated anti-HBc blood donors in high risk group? The detection of HBV DNA in isolated anti-HBc cases with nucleic acid amplification test (NAT) based on transcription-mediated amplification (TMA) and HBV discrimination. *Transfus Apher Sci* 2010;43(3):265-8.
11. Kemahlı S, Solaz NN, Bozdayı M, Cin. NAT screening of HBV in blood donors. *Transfus Clin Biol* 2001;8(1):18.
12. Bal SH, Heper Y, Kumaş LT, Mistık R, Töre O. İzole anti-HBc olgularda HBV-DNA varlığının araştırılması ve bu olguların kan bankacılığı açısından önemi. *Mikrobiyol Bul* 2009;43(3):243-50.
13. Yang MH, Li L, Hung YS, et al. The efficacy of individual-donation and minipool testing to detect low-level hepatitis B virus DNA in Taiwan. *Transfusion* 2010;50(1):65-74.

İmperfore hymene sekonder oluşan pelvik kitlenin hymen koruyucu cerrahi ile tedavisi

Treatment of a pelvic mass developed secondary to imperforate hymen by hymen sparing surgery

Yeşim Bayoğlu Tekin Emine Seda Güvendağ Güven Figen Kır Şahin

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Rize, Türkiye

Öz

İmperfore hymen en sık görülen Müllerian kanal anomalisidir ve çoğunlukla adolesan dönemde tanısı konulmaktadır. Olgumuz pelvik kitle tanısı ile araştırılırken detaylı bir klinik öykü ve fizik muayene ile tanısı almıştır. Yapılan cerrahi müdahale ile hymenal halka yeniden oluşturulmuş ve hematokolpos boşaltılmıştır.

Anahtar Sözcükler: İmperfore hymen, adolesan, pelvik kitle, amenore.

Abstract

Imperforate hymen is the most seen Mullerian canal anomaly and commonly diagnosed at adolescent period. Our case was diagnosed during evaluation of a pelvic mass by detailed clinical history and physical examination. Hymenal ring was re-established and hematocolpos was drained by surgical intervention.

Keywords: Imperforate hymen, adolescent, pelvic mass, amenorrhea.

Giriş

İmperfore hymen en sık görülen Müllerian kanal anomalisi olup insidansı 1/1.000 - 1/10.000 olarak bildirilmiştir (1). Müllerian tuberkülün epitel tabakasının dejenerasyonu sonucu hymen oluşur ve hymenin santral kısmının dejenere olmaması imperfore hymene sebep olur. Genellikle olgular sporadik olarak gelişmesine rağmen ailesel vaka sunumları da literatürde yer almaktadır (2). Otozomal resesif ve dominant kalıtım söz konusu olabilir. Adolesan yaşa kadar asemptomatik kalmakla birlikte çocukluk çağında servikal mukusun geri emilememesi ve retansiyonu ile ortaya çıkan hidrokolpos olguları bildirilmiştir (3).

Adolesan dönemde menstruasyonun başlamasının ardından genellikle olgulara hematokolpos ve oluşturduğu mekanik obstrüksiyona bağlı komplikasyonlar ile tanı konulmaktadır.

Olgu Sunumu

13 yaşındaki kız çocuğu karın ağrısı ve karında şişlik şikayeti ile başvurduğu acil serviste batında kitle tespit edilmesi üzerine jinekoloji polikliniğine yönlendirildi.

Bulantı kusması olmayan hastanın konstipasyon şikayeti mevcuttu. Özgeçmişinde herhangi bir özellik olmayan hastanın henüz menstruasyon görmediği öğrenildi. Fizik muayenede batın rahat rebound ve defans yoktu. Umblikusa kadar uzanan semi-solid düzgün sınırlı kitle palpe edildi. Meme gelişimi ve pubik kıllanma Tanner evre 4 olarak değerlendirildi. Suprapubik ultrasonografide tüm pelvisi dolduran ve umblikusa kadar uzanan buzlu cam görünümünde ekoya sahip, yer yer hiperekojen çizgilenmeler içeren düzgün sınırlı 110x90x155 mm boyutlarında kistik oluşum izlendi, uterus ve overler net olarak görülemedi (Şekil-1a).

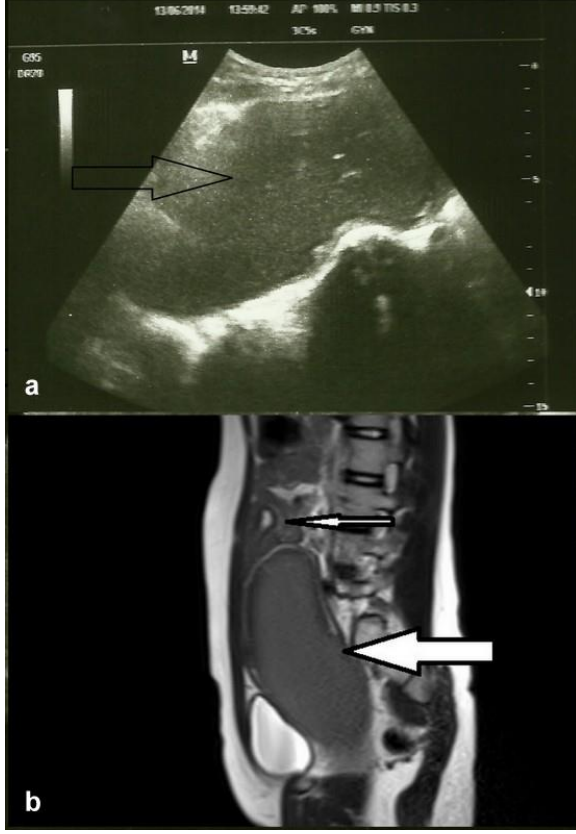
Pelvik MRI'da pelvisi dolduran kitle izlendi. Uterin kavite içinde minimal sıvı mevcuttu ve overlerde patoloji saptanmadı (Şekil-1b). Tümör markerları; CA 125 81.3 U/mL, CA 19-9 105.33 U/mL ve CA 15-3 18.4 U/mL olarak tespit edildi. Genital muayenede hymenal açıklığın olmadığı ve labium minusların arasında pembe-mor görümlü perineden dışarıya doğru kabaran fibrotik doku izlendi ve imperfore hymen tanısı konularak hasta operasyona hazırlandı. Sedoanaljezi altında litotomi pozisyonunda perineden dışarıya kabaran doku üzerinde koter ile 1 cm uzunluğunda transvers insizyon yapıldı. Vajenden kahverengi renkte yoğun kıvamlı yaklaşık 1000 mL menstüasyon materyali boşaldı. Hymenal halka sürekli sirküler olarak sütüre edilerek

Yazışma Adresi: Yeşim Bayoğlu Tekin

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Rize, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 28.07.2014 Kabul Tarihi: 18.08.2014

işleme son verildi. Operasyondan bir hafta sonrasında kadar vajinal akıntı devam etti ve olgu operasyondan 20 gün sonra spontan olarak adet gördü.



Şekil-1. a. Suprapubik ultrasonografide hematokolposun (içi boş ok) görüntüsü, b. MRI'da sagittal kesitte hipointens olarak görülen 79x86x186 mm boyutlarında hematokolpos (büyük ok) ve uterin kavite içinde minimal sıvı (küçük ok) izlenmekte.

Tartışma

İmperfore hymen olgularında genellikle öyküde adolesan dönemde amenore ile birlikte siklik karın ağrısı mevcuttur. Bulgular hastanın yaşı, menarş ile tanı arasında geçen süre, hematokolposun büyüklüğü ve yaptığı basıya bağlı olarak çeşitlilik göstermektedir. Ortalama görülme yaşı 13.2 olup 11-16 yaşları arasında olgulara tanı konulmaktadır. Ancak intrauterin dönemde ya da çocukluk çağında da tanı konan olgular da mevcuttur.

İmperfore hymen, intrauterin dönemde maternal hormonların etkisi ile artan vajinal sekresyonların oluşturduğu hidrokolposun ultrasonografide pelvik kitle olarak görülmesi şeklinde izlenebilir. Çocukluk çağında yine uterovajinal sekresyonların kör vajina içinde birikmesi ile hidrokolpos oluşturarak tanı konulan olgular bildirilmiştir (3).

Amenore olguların ortak özelliği olmasına rağmen literatürde spontan hymenal perforasyona bağlı olarak

vajinal kanama gözlenen olgular mevcuttur (4). Hematokolpos, hematokolpometra olguları sıklıkla izlenmekle birlikte ihmal edilmiş olgularda tubal rüptür ve enfeksiyona bağlı tuboovaryan abse bildirilmiştir (5,6).

Disüri gibi üriner sistem semptomları hematokolpos olan olguların %58'inde görülmektedir. Obstrüksiyon bulguları genellikle akut üriner retansiyon şeklinde görülmekte ve %3-46 sıklığında izlenmektedir. Kronik basıya bağlı hidroureteronefroz, renal yetmezlik ya da pyelonefrit olguları da bildirilmiştir (7).

Bazen hematokolposun oluşturduğu kitle malignite ile karıştırılabilmektedir. Literatürde CA 19-9 ve CA 125 yüksekliği ile seyreden imperfore hymen olgusu bildirilmiştir (8). Ancak ayrıntılı anamnez ve detaylı fizik muayene ile tanı rahatlıkla konulabilmektedir. Olgumuzda da tümör belirteçlerinin yüksekliği ile birlikte ultrasonografi ve MR ile tespit edilen kitle mevcuttur. Klinik öyküde hastanın siklik karın ağrısı ve primer amenoresinin olması ve hematokolposun tespit edilmesi tanıya yardımcı olmuştur.

Tedavide hymenektomi ya da hymenotomi uygulanmaktadır. Hymene uygulanan "artı" ya da "vertikal çizgi" şeklindeki insizyonlar kullanıldığı gibi santral eksizyon da uygulanan cerrahi yöntemler arasındadır. Literatürde hymen koruyucu cerrahi uygulanan ve reperfüze olan olgular bildirilmiştir. Tekrar kapanmasını önlemek için iki hafta süre ile foley sonda bırakılmasını öneren çalışmalar vardır (9).

Olgumuz batında kitle tanısı ile araştırılırken, anamnez ve genital muayene ile tanısı konulmuştur. Yapılan cerrahi müdahalede transvers insizyon ile hymenal açıklık oluşturulmuş ve sirküler sütür konularak tekrar kapanması önlenmiştir. Oluşturulan hymenal açıklık menstural kanama için yeterli genişlikte olup hymenal halkanın korunması sağlanmıştır. Başaran ve ark. (10), hymen koruyucu cerrahi uyguladıkları iki olguyu sunmuşlardır. Midline vertikal 1 cm uzunluğunda insizyon kullanmışlardır. Hymenin bütünlüğünün korunması bekaretin bir simgesi olarak pek çok Müslüman ya da İslam dışı kültürlerde önemsenmektedir. Bu nedenle cerrahi tekniğin minimal invaziv olarak tercih edilmesi önem taşımaktadır.

Sonuç olarak, imperfore hymen detaylı anamnez ve dikkatli bir fizik muayene ile kolaylıkla tanı konulabilecek benign bir durumdur. Ancak genellikle adolesan dönemde akut üriner retansiyondan malignite ile karışabilen pelvik kitlelere kadar pek çok klinik tablo ile karşımıza çıkabilmektedir. Tedavisinin basit bir insizyonla yapılabilmesine rağmen uygulanacak yöntemin doğru seçilmesi hastanın gelecekteki sosyo-kültürel statüsü ve cinsel hayatı için önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Heger AH, Ticson L, Guerra L, et al. Appearance of the genitalia in girls selected for nonabuse: Review of hymenal morphology and nonspecific findings. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2002;15(1):27-35.
2. Erdemoglu E, Kulusarı A, Şahin GH, Kamacı M. Familial imperfore himen. *J Turkish German Gynecol Assoc* 2007;8(1):88-9.
3. Ayaz UY, Dilli A, Api A. Ultrasonographic diagnosis of congenital hydrometrocolpos in prenatal and newborn period: A case report. *Med Ultrason* 2011;13(3):234-6.
4. Kurdoglu Z, Kurdoglu M, Kucukaydin Z. Spontaneous rupture of the imperforate hymen in an adolescent girl with hematocoplometra. *ISRN Obstet Gynecol* 2011;2011:520304
5. Bakos O, Berglund L. Imperforate hymen and ruptured hematosalpinx: A case report with a review of the literature. *J Adolesc Health* 1999;24(3):226-8.
6. Ho JW, Angstetra D, Loong R, Fleming T. Tuboovarian abscess as primary presentation for imperforate hymen. *Case Rep Obstet Gynecol* 2014;2014:142039.
7. Nagai K, Murakami Y, Nagatani K, et al. Life threatening acute renal failure due to imperforate hymen in an infant. *Pediatr Int* 2012;54(2):280-2
8. Buyukbayrak EE, Ozyapi AG, Karsidag YK, Pirimoglu ZM, Unal O, Turan C. Imperforate hymen: A new benign reason for highly elevated serum CA 19-9 and CA 125 levels. *Arch Gynecol Obstet* 2008;277(5):475-7.
9. Acar A, Balci O, Karatayli R, Capar M, Colakoglu M. The treatment of 65 women with imperforate hymen by a central incision and application of Foley catheter. *BJOG* 2007;114(11):1376-9.
10. Basaran M, Usal D, Aydemir C. Hymen sparing surgery for imperforate hymen: Case reports and review of literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2009;22(4):e61-4.

IVIG tedavisine dramatik yanıt veren dermatomyozit olgusu

A case of dermatomyositis with a dramatic response to IVIG treatment

Münevver Okay Buse Rahime Hasırcı İlknur Aydın Cantürk Dilek Ağırca Abdulkadir Koçer
İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul,
Türkiye

Öz

Dermatomyozit (DM), bir idiyopatik inflamatuvar miyopati ve nadir görülen bağ doku hastalıklarından olup cilt lezyonları ile karakterizedir. DM tanısı için karakteristik raşlara ilaveten proksimal kas güçsüzlüğü ve kas enzim düzeylerinin artışı gibi kriterlere gerek duyulmaktadır. Bu yazıda 26 yaşında kas güçsüzlüğü ve tipik cilt lezyonları ile başvuran ve IVIG tedavisine dramatik yanıt veren dermatomyozit olgusu sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Dermatomyozit, IVIG.

Abstract

Dermatomyositis (DM) is an idiopathic inflammatory myopathy and a rare connective tissue disease which is characterized by skin lesions. Diagnosis of DM requires a characteristic rash and other criteria, such as proximal muscle weakness and muscle enzyme level elevation. In this paper we present a twenty-six-year-old man who attended with muscle weakness, typical skin manifestations and providing a dramatic response to IVIG treatment of dermatomyositis.

Keywords: Dermatomyositis, IVIG.

Giriş

İdiyopatik inflamatuvar miyopati (İİM), kronik kas inflamasyonu ile karakterize sistemik otoimmün bir hastalıktır. Polimiyozi (PM) ve dermatomyozit (DM), İİM'in en sık görülen iki alt tipidir (1). Sıklığı ortalama yılda 2-10 yeni olgu olarak bildirilmiştir (2). DM, subakut başlangıçlı, simetrik, proksimal kas güçsüzlüğü ile karakterizedir (3). Tipik cilt bulguları olan heliotropik raş ve gottron papülleri ile polimiyoziitten ayrılır (2). DM tedavisinde ilk seçenek olarak yüksek doz kortikosteroid (KS), ikinci seçenek olarak da immünsüpresif (IS) tedavi kullanılmaktadır (1). Ancak her iki tedavinin de uzun dönem kullanımında ciddi yan etkiler oluşmaktadır (4). Son dönemde yapılan çalışmalar göstermiştir ki KS ve IS tedavilere yanıtı olmayan hastalara intravenöz immunglobülin (IVIG) tedavisi verildiğinde hem klinik hem de biyokimyasal parametrelerde anlamlı iyileşme sağlanmıştır (1).

Olgu Sunumu

Yirmi altı yaşındaki erkek hasta, kollarını kaldırmakta ve merdiven çıkmakta zorlanma şikâyetiyle başvurdu. Ayrıca göz çevresinde ve dirseklerde oluşan kızarıklığın zamanla mor renge dönüştüğünü fark ettiğini belirtti. Fizik muayenesinde; göz çevresinde heliotropik raş ve bilateral dirsek, metakarpofalangial ve interfalangial eklemlerde gottron papülleri izlendi (Şekil-1a,b). Hastanın motor muayenede dil, boyun (4/5 motor gücünde), bilateral deltoid (3/5 motor gücünde), iliopsoas (2/5 motor gücünde), gastroknemius (4/5 motor gücünde), gluteus maksimus (3/5 motor gücünde), adduktor (4/5 motor gücünde) ve rektus abdominalis kaslarında zafiyet mevcuttu. Laboratuvar tetkiklerinde ALT: 62U/L, AST: 122U/L, kreatin kinaz (CK): 1256 U/L, Aldolaz: 15 U/L olarak geldi. Elektromiyografi (EMG) incelemesinde alt ve üst ekstremitelerde proksimal kaslarında denervasyon potansiyellerinin eşlik ettiği miyojen tutulum izlendi. DM tanısı konularak hastaya 1 mg/kg/gün dozunda KS (oral prednisolon) tedavisi başlandı. Bir aylık takip sürecinde CK değerlerinde düşme izlenirken klinik olarak anlamlı iyileşme izlenmedi. İmmünsüpresif tedavi (Azatioprin tablet, 3 mg/kg/gün) eklendi ve takibe alındı. Hastadan fotoğraflarının yayınlanacağına dair yazılı onam alındı.

Yazışma Adresi: Münevver Okay

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 04.06.2014 Kabul Tarihi: 09.10.2014



Şekil-1a,b. Dermatomyozit olgusunda **a.** Metakarpofalangial ve interfalangial eklemlerde gottron papülleri, **b.** Göz çevresinde heliotropik raş izlenmektedir.

Takip eden 3 aylık süreçte zamanla kas gücünde gerileme izlendi. Dil ve rektus abdominalis kaslarında zafiyet belirgin artmakla beraber boyun kaslarında (3/5), bilateral deltoid (3/5), iliopsoas (-2/5), gastroknemius (3/5), gluteus maksimus (1/5) ve adduktör kaslarda ise motor defisit 2/5'e gerilediği izlendi. Solunum güçlüğü nedeniyle solunum desteğine ihtiyacı oldu. Biyokimyasal parametrelerden (ALT, AST, CK) değerlerinde artma oldu. Hastada KS ve IS tedavi ile klinik ve laboratuvar iyileşme yerine kötüleşme izlenmesi üzerine Sağlık Bakanlığı'na endikasyon dışı IVIG kullanımı için başvuruldu. IVIG kullanımı için onam alındıktan sonra hastaya 0.4 g/kg/gün dozundan 5 gün süreyle IVIG tedavisi verildi. Hastanın izleminde kısa sürede solunum güçlüğü düzeldi. Motor defisitte anlamlı ölçüde iyileşme izlendi. Günlük yaşam aktivitelerinin tümünü desteksiz yapabilir duruma geldi. CK değerleri 4 ay içinde normale döndü.

Tartışma

DM, tipik deri döküntüleri ve proksimal kas güçsüzlüğü ile seyreden nadir görülen idiyopatik inflamatuvar kas hastalığıdır. DM immünoopatolojisinde perivasküler CD4+ T lenfositler, B hücre infiltrasyonu, kompleman bileşenleri birikimi ve kapiller kayıp olduğu düşünülmektedir. Hastalar genelde doktora başvurmadan 3-6 ay önce başlayan proksimal kaslardaki güçsüzlükten yakınır. Özellikle merdiven çıkmada, saçlarını taramada zorlanma şikâyetleri olur (5,6). Bohan ve Peter tarafından tanımlanan PM ve DM tanı kriterleri şu şekildedir:

1. Simetrik proksimal kas güçsüzlüğü,
2. İskelet kas enzimlerinin (CK, Aldolaz, AST, ALT ve LDH) serum düzeylerinde artış,
3. Anormal EMG (miyopatik motor ünit potansiyelleri, fibrilasyonlar, pozitif keskin dalgalar ve iritabilite),
4. Kas biyopsisinde inflamatuvar infiltrasyon bulguları ve dejenerasyon / rejenerasyon veya perivasküler atrofi bulguları,

5. Dermatomyozit tipik deri döküntüleri (Gottron bulgusu, papülü veya heliotropik döküntü).

Polimiyozit için kesin tanı; 1-4 arası tüm kriterler, yüksek muhtemel tanı; 1-4 arası kriterlerin 3'ü, olası tanı ise 1-4 arası kriterlerin 2'sidir.

Dermatomyozit tanısı için 5. kritere ek olarak ilk 4 kriterden kesin tanıda 3, yüksek muhtemel tanıda 2, olası tanıda 1 kriter gereklidir.

Olgumuzda yukarıdaki kriterler göz önünde bulundurulduğunda, DM için tipik cilt bulgularının yanında, simetrik proksimal kas güçsüzlüğü, iskelet kas enzimlerinde (CK, ALT, AST, Aldolaz) artış ve tipik EMG bulgularının varlığı DM tanısı koymak için yeterlidir.

DM'de ilk tedavi seçeneği KS'dir. Çoğu hasta KS tedaviden fayda görür; geri kalan hastalar ise ya hiç fayda görmezler ya da kısmi fayda görürler. Van de Vlekkert ve ark. (7), yaptıkları yakın zamanlı bir çalışmada yüksek doz oral deksametazonun günlük oral prednisolon tedavisine kıyasla bir üstünlüğü olmadığını göstermişlerdir (7). Tedaviye dirençli olgularda diğer bir tedavi seçeneği IS'dir. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda ise KS ve IS tedavilere yanıt alınmadığında IVIG tedavisinin iyi bir seçenek olduğu vurgulanmıştır (1).

İlk olarak, IVIG tedavisi 1987 yılında Roifman ve ark. (8) tarafından PM tanılı bir hastaya kullanılmış ve hastada anlamlı iyileşme sağlandığı izlenmiştir. Saito ve ark. (9) tarafından sekiz PM ve yedi DM tanılı hastaya 0.4 g/kg/gün dozunda beş gün süreyle IVIG tedavisi verilmiş ve hastaların %80'inde (12/15) günlük yaşam aktivitesinde düzelme ve takip eden 4 haftalık süreçte ise CK düzeyinde anlamlı düşüş izlenmiştir. PM/DM'i olan ve IVIG kullanan hastalarda yapılan kontrol kas biyopsilerinde; kompleman aktivitesinde, kapiller hücre ve kas hücrelerinde, adezyon moleküllerinde, sitokinlerde, T hücre aktivasyonu ve migrasyonunda belirgin azalma izlenmiştir (10). Biz de hastamıza ilk olarak 1mg/kg/gün dozunda KS tedavisi verdik. Ancak takip eden süreçlerde iyileşme izlenmemesi üzerine hastamızın tedavisine IS tedavi ekledik. Buna rağmen hastamızda zamanla kas gücünde gittikçe kötüleşme, solunum güçlüğü gelişmesi ve laboratuvar incelemelerinde başta CK değeri olmak üzere diğer kas enzimlerinde artış izlenmesi üzerine hastaya 0.4 g/kg/gün dozundan beş gün süreyle IVIG verdik. Bir ay içinde anlamlı klinik iyileşme sağlandı ve günlük yaşam aktivitelerinin tümünü bağımsız yapabilir duruma geldi. Dört ay içinde tüm biyokimyasal parametreler düzeldi. Ayrıca tedaviye bağlı herhangi bir yan etki izlenmedi.

Sonuç olarak, DM tanılı hastada KS ve IS tedaviye yanıt alınmadığı durumda IVIG tedavisinin iyi bir seçenek olduğunu vurgulamak için bu vakayı bildirmeye değer bulduk.

Kaynaklar

1. Wang DX, Shu XM, Tian XL, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in adult patients with polymyositis/dermatomyositis: a systematic literature review. *Clin Rheumatol* 2012;31(5):801-6.
2. Yeral M, Yüksel A, Siğanık A, Polat H, Alev A. Dermatomiyoziit: Bir Olgu Sunumu. *İstanbul Tıp Dergisi* 2005;6(4):50-2.
3. Bronner IM, van der Meulen MF, de Visser M, et al. Long-term outcome in polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2006;65(11):1456-61.
4. Miyasaka N, Hara M, Koike T, Saito T, Yamada M, Tanaka Y. Effects of intravenous immunoglobulin therapy in Japanese patients with polymyositis and dermatomyositis resistant to corticosteroids: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol* 2012 Jun;22(3):382-93.
5. Miller FW. Management of inflammatory muscle disease. In: Hochberg MC (ed). *Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011:1417-78.
6. Lundberg IE, Vencovsky J, Dani L. Polymyositis, dermatomyositis, inflammatory diseases of muscle and other myopathies. In: Bijlisma JM (ed). *EULAR Compendium on Rheumatic Diseases*. 1st. ed. London: BMJ Publ; 2009:297-313.
7. van de Vlekkert J, Hoogendijk JE, de Haan RJ, et al. Oral dexamethasone pulse therapy versus daily prednisolone in sub-acute onset myositis, a randomised clinical trial. *Neuromuscul Disord* 2010;20(6):382-9.
8. Roifman CM, Schaffer FM, Wachsmuth SE, Murphy G, Gelfand EW. Reversal of chronic polymyositis following intravenous immune serum globulin therapy. *JAMA* 1987;258(4):513-5.
9. Saito E, Koike T, Hashimoto H, et al. Efficacy of high-dose intravenous immunoglobulin therapy in Japanese patients with steroid-resistant polymyositis and dermatomyositis. *Mod Rheumatol* 2008;18(1):34-44.
10. Quick A, Tandan R. Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin in inflammatory muscle disease. *Curr Rheumatol Rep* 2011;13:192-8.

Refrakter myelom seyrinde asit oluşumu ve intraperitoneal deksametazon tedavisine yanıt

Ascites formation in the course of refractory myeloma and response to intra-peritoneal dexametasone treatment

Melda Cömert¹ Gülay Alp¹ Mine Hekimgil² Nazan Özsan² Güray Saydam¹ Filiz Büyükkeçeci³

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Özel Kent Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Öz

Multipl Myelom (MM) plazma hücre klonunun malign proliferasyonu ile karakterize bir plazma hücre diskrazisidir. Asit oluşumu MM'un nadir bir komplikasyonudur ve genellikle karaciğerin plazma hücreleri ile infiltrasyonu sonucu meydana gelen portal hipertansiyona bağlıdır. Asit nadiren peritonun plazma hücre infiltrasyonu sonucu da görülebilir. Myelom seyrinde asit oluşumu progresif seyrederek ve yüksek doz kemoterapiye refrakterdir. Peritoneal infiltrasyona bağlı masif asit ile başvuran ve intraperitoneal deksametazon tedavisine yanıt veren bir refrakter myelom olgusu sunulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Asit, deksametazon, intraperitoneal tedavi, multipl myelom.

Abstract

Multiple myeloma (MM) is a plasma cell dyscrasia characterized by the malignant proliferation of a plasma cell clone. Ascites is a rare complication of MM and generally occurs because of portal hypertension due to the infiltration of liver by plasma cells. Infrequently, ascites is detected as a result of peritoneal infiltration by plasma cells. Ascites in the course of myeloma has a progressive course and is refractory to high dose chemotherapy. A refractory myeloma case with massive ascites due to peritoneal infiltration and responding to intra-peritoneal dexametasone treatment is presented.

Keywords: Ascites, dexametasone, intraperitoneal injections, multiple myeloma.

Giriş

Multipl Myelom (MM) tüm malignitelerin %1'ini, hematolojik malignitelerin ise %10'unu oluşturmaktadır (1). MM'un karakteristik bulguları böbrek yetmezliği, anemi, hiperkalsemi, immün yetmezlik ve sıklıkla litik kemik lezyonlarıdır (2). Asit oluşumu myelomun nadir bir komplikasyonudur ve başvuru anında saptanabileceği gibi daha sık olarak hastalık seyrinde görülmektedir (3). Bildirilen vakaların çoğunluğu IgA tipi myelomdur (4). Myelomda seröz boşlukların tutulumu kötü prognozla ilişkilidir ve standart ve etkin bir tedavisi bulunmamaktadır. Tanıdan 4 yıl sonra masif asitle başvuran ve intraperitoneal deksametazon tedavisine yanıt veren bir MM olgusu sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

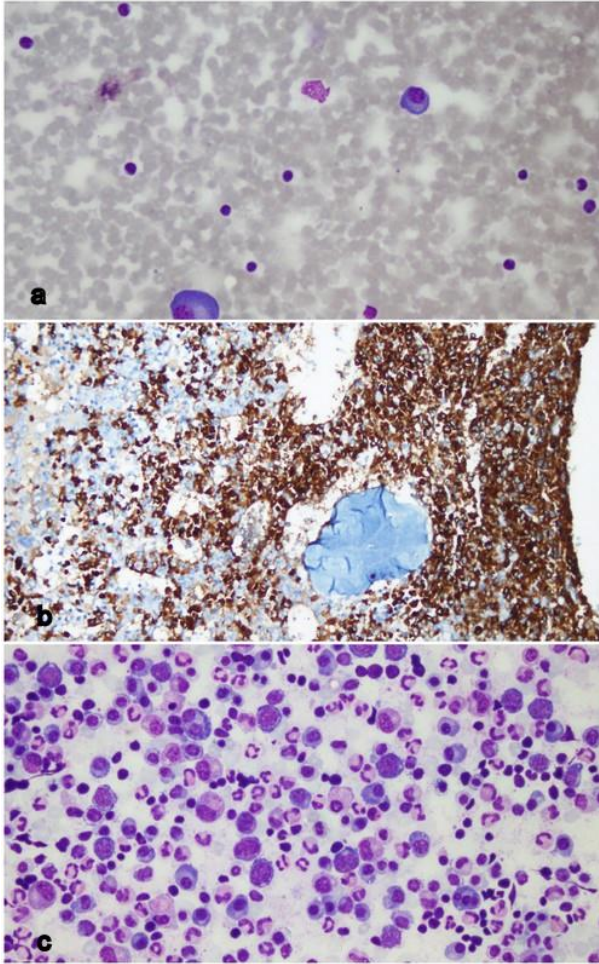
48 yaşında erkek hasta Aralık 2008'de bel ağrısı şikayeti ile Ege Üniversitesi Hematoloji Bölümü'ne başvurdu. Hastanın özgeçmişinde herhangi bir özellik yoktu. Fizik muayenesinde torakolomber bölgede palpasyonla hassasiyet dışında patolojik bulgu saptanmadı. Laboratuvar değerlendirmesinde hemoglobin 9.4 g/dL, Ig G 477 mg/dL, Ig A < 22 mg/dL, Ig M 27 mg/dL, kappa 92 mg/dL, lambda 242 mg/dL ve serum immünfiksasyon elektroforezinde (IFE) lambda monoklonal gamopati saptandı. Kemik iliği biyopsisinde lambda ve Ig D pozitifliği gösteren %35 plazma hücresi saptandı. Hasta evre 2A IgD myelom tanısı aldı. 4 kür VAD (Vinkristine, Adriyamisin, Deksametazon) tedavisi uygulandı. Remisyona giren hasta takibe alındı ancak Temmuz 2009'da renal yetmezlik ve anemi nedeniyle refrakter kabul edildi. Hastaya bortezomib bazlı VCD (Bortezomib, Siklofosamid, Deksametazon) tedavisi başlandı ve otolog kök hücre nakli planlandı. 8 kür sonrasında hasta takibi bıraktı. Haziran 2010'da hasta son dönem böbrek

Yazışma Adresi: Melda Cömert

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 14.05.2014 Kabul Tarihi: 23.10.2014

yetmezliği ile düzenli hemodiyaliz programına alındı ve oral melfalan ve deksametazon tedavisi başlandı. Mayıs 2012'de hasta karında şişlik şikayeti ile başvurdu. Abdomen ultrasonografisinde (USG) yaygın asit rapor edildi. Fizik muayenesinde venöz dolgunluk ve pretibial ödem yoktu. Laboratuvar incelemesinde beyaz küre $2100/\text{mm}^3$, hematokrit 24.1%, hemoglobin 8 gr/dL, platelet $13000/\text{mm}^3$, kreatinin 2.86 mg/dL, kalsiyum 8.2 mg/dL, ürik asit 6.3 mg/dL, total protein 7.2 g/dL, LDH 373 U/L saptandı.



Şekil-1. a. Asitte plazma hücreleri, Giemsa x 40. b. Kemik iliği biyopsisinde plazma hücre infiltrasyonu, Giemsa x 20. c. Kemik iliğinde Ig lambda pozitifliği x 20.

Hastaya diagnostik parasentez yapıldı. Makroskopik görünümü saman sarısı şeklindeydi. Fibrin içermiyordu. Asit sıvısının laboratuvar değerlendirmesinde total protein 5.3 g/dL, albümin 3.0 g/dL, LDH 301 U/L, beyaz küre $1200/\text{mm}^3$ ve serum-asit albümin gradienti (SAAG) (serum albümin-asit albümin) 0.3 saptandı. Gram boyama ve kültür negatifti. Asit sıvısının sitolojik

incelemesinde küçük lenfositler, polimorf nükleer lökositler, mezotelyal hücreler ve atipik plazma hücreleri saptandı (Şekil-1a). Kemik iliği biyopsisinde lambda pozitif atipik plazma hücre infiltrasyonu rapor edildi (Şekil-1b, 1c). Hasta myelomun peritoneal infiltrasyonu kabul edildi ve palyatif amaçlı gūnaşırı parasentez uygulanmaya başlandı ancak asit volümünde gerileme olmadı. İntraperitoneal deksametazon tedavisi uygulanmasına karar verildi ve 3 kez parasentez sonrası 40 mg deksametazon uygulandı. Ultrasonografik ve fizik muayene takibinde asitin gerilediği gözlemlendi. Asit sıvısının sitolojik takibinde plazma hücrelerinin kaybolduğu saptandı. Ancak hasta abdominal tutulum tanısından 1.5 ay sonra pnömoniye bağlı septik şok nedeni ile kaybedildi.

Tartışma

Hasta relaps\refrakter myelomun alışılmadık bir klinik şekli ile başvurdu ve düşük SAAG ve asit sıvısında atipik plazma hücreleri saptanması nedeni ile MM'un peritoneal infiltrasyonu olarak takibe alındı. IgA myelom tüm myelom vakalarının %25'ini oluştursa da seröz kavite tutulumu ile başvuran olguların %50'den fazlasını oluşturmaktadır (5). MM'un kemik dışı tutulum insidansı farklılık göstermektedir (%5-%67) (4). Asit myelomun nadir bir komplikasyonudur ve genellikle karaciğerin plazma hücre infiltrasyonuna bağlı olarak oluşan portal hipertansiyon ve peritonun artmış permabilitesi nedeni ile meydana gelir (5). Nadiren enfeksiyöz peritonit veya daha nadir olarak da peritoneal myelom tutulumu nedeni ile oluşabilir (6). Diğer etiyolojik sebepler ise amiloidoz, plazma hücreli sarkom ve tüberküloz peritonitidir. MM'un seyirinde ortaya çıkan asit agresiftir ve kemoterapiye dirençlidir. Ortalama sağkalım asit gelişiminden sonra ortalama 1.5-2 aydır (7). Alkileyici ajan içeren tedavilere ve yüksek doz siklofosamid ($750 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{gün}$, 4 gün) tedavisine cevap veren vakalar bildirilmiştir (8). Shimuzi ve ark. (9), asit miktarının melfalan ve prednizolon tedavisi ile gerilediğini, intraperitoneal tiotepa, nitrojen mustard ve radyoaktif CR32PO4 uygulamalarından sonuç alınmadığını bildirmişlerdir. Etkin bir tedavi yöntemine ihtiyaç duyulmaktadır. MM her ne kadar kemik iliği hastalığı olsa da abdominal semptomlar ve refrakter asit ile başvuran hastalarda MM'un abdominal tutulumu akılda bulundurulmalıdır. Peritoneal tutulum saptandığında intraperitoneal deksametazon tedavisinin asit volümünü azaltabileceği ve infiltrasyonu geriletebileceği akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: A report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer* 2011;105(11):1684-92.
2. Birjawi GA, Jalbout R, Musallam KM, Tawil AN, Taher AT, Khoury NJ. Abdominal manifestations of multiple myeloma: A Retrospective radiologic overview. *Clin Lymphoma Myeloma* 2008;8(6):348-51.
3. Sasser RL, Yam LT, Li CY. Myeloma with involvement of the serous cavities. Cytologic and immunochemical diagnosis and literature review. *Acta Cytol* 1990;34(4):479-85.
4. Damaj G, Mohty M, Vey N, et al. Features of extramedullary and extraosseous multiple myeloma: A report of 19 patients from a single center. *Eur J Haematol* 2004;73(6):402-6.
5. Young P, Finn BB, Pellegrini D, et al. Myelomatous ascites. *An Med Interna* 2008;25(2):85-9.
6. Bank H, Liberman SI. Sister Joseph's nodule and malignant ascites in multiple myeloma. *N Engl J Med* 1971;284(12):676-7.
7. Khoddami M, Esphehni FN, Aslani FS. Ascites as a presenting feature of relapsed multiple myeloma: Report of a case diagnosed by aspiration cytology. *Acta Cytol* 1992;36(3):325-8.
8. Alegre A, Martinez-Chamorro C, Fernandez-Ranada JM. Massive myelomatous ascites responsive to VAD chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999;24(3):343-4.
9. Shimizu M, Tsurumi H, Hara T, Fukutomi Y, Moriwaki H. Multiple myeloma presenting as massive ascites. *Rinsho Ketsueki* 1999;40(6):515-7.

Halsizlikle gelen 19 yaşında erkek hastada adrenal yetmezlik**Adrenal insufficiency in a 19-year-old male patient admitted with fatigue**Özden Gökdemir¹ Hilal Dalkıran² Ilgın Yıldırım Şimşir² Mehtap Kartal¹ Füsün Saygılı²¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir, Türkiye**Öz**

Adrenal yetmezlik oldukça enderdir ve %70-90'ı otoimmün adrenalitis sonucu meydana gelir. Geri kalan olgular ise diğer enfeksiyonlar, kanser metastazı, adrenal hemoraji / infarkt ya da ilaç etkisine bağlı gelişir. Primer adrenal yetmezlik Addison hastalığı olarak da bilinir ve adrenal korteksin hastalığıdır. Adrenal yetmezlik genellikle 10-15 yaşlarında başlar. Bu yazıda, yorgunluk ve halsizlik yakınmaları ile başvuran ve adrenal yetmezlik tanısı alan genç erkek bir olgu sunulmaktadır. Bu gibi semptomlarla başvuran genç hastalarda adrenal yetmezlik akılda tutulmalıdır. Ender görülen fakat tanı alındığında tedavi edilebilen bu hastalığın yönetiminde erken tanı ve tedavi hayat kurtarıcıdır.

Anahtar Sözcükler: Halsizlik, adrenal yetmezlik, büyüme-gelişme.

Abstract

Adrenal insufficiency is quite rare and 70-90% of cases develop as a result of autoimmune adrenalitis. The rest may be the result of infections, metastasis, adrenal haemorrhage / infarct or adverse effects of drugs. Primary adrenal insufficiency, also known as Addison's disease, is a disease of adrenal cortex. Adrenal insufficiency generally starts around 10 to 15 years of age. In this report, a young male patient admitted with fatigue and weakness and diagnosed as adrenal insufficiency is presented. Adrenal insufficiency should be kept in mind in patients presented with these symptoms. Early diagnosis and treatment are lifesaving managements in this rare, but curable disease.

Keywords: Fatigue, adrenal insufficiency, growth-development.

Giriş

Adrenal yetmezlik oldukça enderdir, %70-90'ı otoimmün adrenalitis sonucu meydana gelir. Geri kalan olgular ise diğer enfeksiyonlar, kanser metastazı, adrenal hemoraji / infarkt ya da ilaç etkisine bağlı gelişir (1).

Altta yatan nedene göre adrenal yetmezlik; primer, sekonder ve tersiyer olarak üç gruba ayrılır. Primer adrenal yetmezlik, adrenal korteks hastalığıdır. Sekonder adrenal yetmezlik, adrenal bezin yanıtının az olmasının sonucudur ve hipofiz hastalığıdır. Tersiyer adrenal yetmezlik, kortikotropin salgılatıcı hormonunun (CRH), arjinin, vazopressin ya da her ikisinin hipotalamustan salgılanmasında yetersizlik ya da hormonun etkisinde yetmezlik nedeniyle kortikotropin salınımının engellenmesi sonucudur (1).

Avrupa'da kronik primer adrenal yetmezlik prevalansı, 1960'lardan günümüze milyon kişide 40-70 olgudan 93-144 olguya yükselirken yıllık insidansı milyon kişide 4.4-6.0 yeni olguya ulaşmıştır (1,2). Primer adrenal yetmezlik kadınlarda ve 30-50 yaşları arasında daha siktir (2). Yirminci yüzyılın ilk yarısında primer adrenal yetmezliğin en sık nedeni tüberkülozdu (3,4) ancak daha sonra otoimmün adrenal yetmezlik en sık neden oldu (3). Toplum tabanlı retrospektif gözlemsel araştırma ile primer adrenal yetmezliği olan hastaların ölüm riskinin iki kat arttığı gösterilmiştir (5).

Addison Hastalığı olarak da bilinen primer adrenal yetmezlik adrenal korteksin hastalığıdır. Adrenal yetmezlik genellikle 10-15 yaşlarında başlar. Antijenleri hedef alınan adrenal enzimler P450scc, P450c17 (17alfa hidroksilaz) ve P450c21'i (21 hidroksilaz) içerir (4). Adrenal antikorların bulunması (%92) yüksek prediktif değeri olan ve adrenal yetmezliğin oluştuğunu gösteren bir bulgudur (6).

Yazışma Adresi: Özden Gökdemir

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 12.09.2014 Kabul Tarihi: 07.11.2014

Tüberküloz, dissemine fungal enfeksiyonlar, HIV, sifiliz gibi enfeksiyon etkenleri, hemorajik infarkt, lenfoma, metastatik hastalıklar (akciğer, meme, mide, barsak kanseri gibi) ve ilaçlar (ketokonazol, flukanazol, etomidat, suramin, fenitoin, rifampin gibi) da adrenal yetmezliğe neden olabilir (7).

Çocuklarda primer adrenal yetmezlik, erişkinden farklıdır; genetik nedenler daha sıktır. Addison hastası 103 çocuğun 20 yıllık izleminde (1981-2001) en sık neden konjenital adrenal hiperplazi (%72) bulunurken %13'ünde otoimmün hastalıklar, %6'sında genetik nedenler tanımlandı (8).

Olgu Sunumu

On dokuz yaşındaki erkek hastanın, herhangi bir bilinen hastalığı olmamasına karşın 16 yaşından beri halsizlik, yorgunluk şikayetleri varmış. Bu yıllarda mukokutanöz hiperpigmentasyon gelişmeye başlamış. Hasta bu şikayetlerle birçok merkeze başvurmuş; kendisine semptomatik tedaviler verilmiş ve herhangi bir ileri inceleme yapılmamış. Son olarak bir hafta önce halsizlik, yorgunluk, tansiyon düşüklüğü, kilo kaybı nedeniyle başvurduğu merkezden adrenal yetmezlik ön tanısıyla Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalına yönlendirilmiş. Hiponatremi, hiperpotasemi saptanan olguda ACTH >1250 pg/mL (10-46), kortizol 6 µg/dL (3-10) ve DHEAS 61.1µg/dL (23-266) olarak bulundu.

Hastamızın kendisi ya da yakınlarında tüberküloz, mantar (*histoplasmosis*, *paracoccidoidomycosis*, *cryptococcosis*, vb.), HIV, sifiliz, trypanosoma gibi etkenlerle enfekte olma öyküsü bulunmamaktaydı. Yapılan fizik muayenesinde bilinci açık, koopere olan hastanın tüm cildinde diffüz hiperpigmentasyon vardı. Oral mukoza ve gingivasında pigmente maküller saptandı. Astenik olan hastanın apendektomi sonrası skar dokusunda da koyulaşma saptandı.

Hidrate edilen hastaya intravenöz metilprednizolon uygulandı. Elektrolit dengesi düzeltildikten sonra replasman tedavisi olarak peroral 30 mg/gün hidrokortizon başlandı. Serviste izlendiği sürece hastada akut adrenal kriz görülmedi.

Primer adrenal yetmezliğin etiolojisini ortaya çıkarmak üzere yapılan *quantiferon* testi ve PPD tüberküloz olmadığını gösterdi. Sifilis açısından non-treponemal testler negatif saptandı. Batın tomografisinde adrenal bezde granülom ve hemoraji saptanmadı. Hasta otoimmün primer adrenal yetmezlik olarak değerlendirildi. Eşlik edebilecek diğer otoimmün hastalıkları dışlamak için bakılan tiroid fonksiyon testi ve otoantikörleri normal bulundu, çölyak antikörleri negatif saptandı ve hipoparatiroidi ekarte edildi.

Tartışma

Adrenal yetmezlik, halsizlik, kilo kaybı, iştahsızlık gibi özgün olmayan semptomlarla kendini gösteren sıklıkla 30-50 yas aralığında ve kadınlarda görülen bir hastalıktır (4). Ancak sunulan olguda olduğu gibi özgün olmayan semptomların ön planda olması hastalara tanı konmasının önündeki en büyük engeldir. Primer adrenal yetmezlik tanısı alan hastalarda glukokortikoid, minerelokortikoid ve androjen hormonlarının eksikliğine bağlı halsizlik, enerji azlığı, azalmış direnç (glukokortikoid eksiliği, adrenal androjen eksikliği nedeniyle %100 prevelansla); anoreksi, kilo kaybı (özellikle çocuklarda, glukokortikoid eksikliğine bağlı olarak %100 prevelansla), mide ağrısı, bulantı, kusma (özellikle primer adrenal yetmezlikte en sık görülen) glukokortikoid ve minerelokortikoid eksikliğine bağlı %92 prevelansla gözlemlenir (2). Bu semptomların yanında miyalji ve eklem ağrısı (glukokortikoid eksiliği), tuz iştahı (yalnızca primer adrenal yetmezlikte), libido kaybı (kadınlarda), kuru ve pürüzlü cilt (kadınlarda) de görülebilmektedir (8). Adrenal yetmezliğin cilt bulgularından ciltte hiperpigmentasyon yalnızca primer adrenal yetmezlikte, pro-opiomelanokortin derivelerinin peptidlerinin fazlalığından kaynaklanır ve hastaların %94'ünde görülür. Kireç taşı renginde soluk cilt rengi, yalnızca sekonder adrenal yetmezlikte pro-opiomelanokortin derivelerinin peptidlerinin azlığından kaynaklanır. Adrenal androjen eksikliğine bağlı aksiller ya da pubik kıllanmada azalma, çocuklarda adrenarşın ya da pubarşın olmadığını gösteren bulgulardır (7,8).

Biyokimyasal bulgulardan minerelokortikoid eksikliğine bağlı artmış serum kreatinin düzeyi, hiponatremi %88 prevelansla görülür. Anemi, eozinofili, tirotropin artışı, hiperkalsemi ve hipoglisemidir (9).

Hastamızda halsizlik, yorgunluk, mukokutanöz hiperpigmentasyon, tansiyon düşüklüğü, kilo kaybı olması nedeniyle öncelikle primer adrenal yetmezlik düşünüldü. Sürekli kardiyak monitorizasyon sırasında hızlı rehidratasyona öncelik tanındı. Yetmezlik tedavisi için metilprednizolon intravenöz enjeksiyon uygulandı; 30 mg/gün peroral hidrokortizon tedavisi replasman tedavisi elektrolit dengesi düzeltildikten sonra verildi.

Hemorajik enfarkt, metastatik hastalıklar (akciğer, meme, mide, barsak kanseri gibi) varlığını göz ardı etmemek için planlanan batın tomografisinde adrenal bezlerde granülom ya da hemoraji saptanmadı. Ketokonazol, flukanazol, etomidat, suramin, fenitoin, rifampin gibi, ilaçların da adrenal yetmezliğe yol açabildiği bilinmektedir (7). Ancak olgu bu ilaçları kullanmamaktaydı. Literatürdeki bir izlem çalışmasında çocuklarda Addison hastalığının en sık nedeni olarak konjenital adrenal hiperplazi (%72) bulunurken bu olgu sıralamada ikinci sırada yer alan otoimmün hastalıklar (%13) grubu içinde tanımlandı (10).

Adrenal yetmezlik tanısı olan, özellikle yeni tanı alan hastaları adrenal krizden korumak için hastanın uzun süre steroid kullandığını belirten bir kart ya da bileklik taşıması önerilmelidir. İki-üç haftadan uzun süre eksojen glukokortikoid tedavisi alan hastalar da ilaçlarını birdenbire kesmemeleri konusunda uyarılmalıdır. Acil durumlarda hastanın hidrokortizon enjeksiyonunu kendi kendine yapabilmesinin öğretilmesi de önemli bir noktadır (9).

Çocuk ve ergen izleminde ya da hipotansiyon, dehidratasyon, elektrolit dengesizlikleri gibi klinik

durumların fark edilmesi durumunda adrenal yetmezlik tanısının akla gelmesi, ender görülen ama tanı aldığında tedavi edilebilen bu hastalığın yönetiminde çok önemlidir. Adrenal yetmezlik tanısını uzun sayılabilecek bir süreçte alan genç erkek hasta olgusu ile güncel bilgilerle konunun irdelenmesi amaçlanmıştır. Bu hastalar için erken tanı ve tedavinin hayat kurtarıcı olduğu da unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *The Lancet*. 2014;383(9935):2152-67.
2. Løvås K, Husebye ES. High prevalence and increasing incidence of Addison's disease in western Norway. *Clin Endocrinol* 2002;56(6):787-91.
3. Laway BA, Khan I, Shah BA, Choh NA, Bhat MA, Shah ZA. Pattern of adrenal morphology and function in pulmonary tuberculosis: response to treatment with antitubercular therapy. *Clin Endocrinol* 2013;79(3):321-5.
4. Erichsen MM, Løvås K, Skiningsrud B, et al. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: Observations from a Norwegian registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(12):4882-90.
5. Bergthorsdottir R, Leonsson-Zachrisson M, Odén A, Johannsson G. Premature mortality in patients with Addison's disease: A population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(12):4849-53.
6. Gylling M, Tuomi T, Björnses P, et al. ss-cell autoantibodies, human leukocyte antigen II alleles, and type 1 diabetes in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal Dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(12):4434-40.
7. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Çalışma Grubu TEvMD. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu 2011. [cited 27 Ağustos 2014]. Available from: http://www.temd.org.tr/files/pdf/HPA_Kilavuzu.pdf
8. Perry R, Kecha O, Paquette J, Huot C, Van Vliet G, Deal C. Primary adrenal insufficiency in children: Twenty years experience at the Sainte-Justine Hospital, Montreal. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(6):3243-50.
9. Arlt W. The approach to the adult with newly diagnosed adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(4):1059-67.
10. El Fassi D, Nielsen G. Hyperkalemia: A clue to the diagnosis of adrenal insufficiency. *Circulation* 2013;128(24):2620.

Henoch-Schonlein purpurası: Penis ve skrotum tutulumlu olgu

Henoch-Schonlein purpura: A case with involvement of the penis and scrotum

Mehmet Karacı¹ Zuhâl Örnek² Burak Seyrek² Mutlu Yüksek³ Nazmiye Yüksek⁴

¹Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

³Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmunoloji ve Alerji Bilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

⁴Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

Öz

Henoch-Schönlein purpurası (HSP), artrit / artralji, gastrointestinal ve genitoüriner sistem tutulumunun eşlik ettiği non-trombositopenik purpura ile karakterize, çocukluk çağının en sık görülen vaskülitidir. Genitoüriner sistem tutulumu olan olgularda hem skrotum hem de penis etkilenmesi oldukça nadirdir. Bu yazıda, tipik deri bulguları, eklem bulguları, skrotum ve penis tutulumu olan üç buçuk yaşındaki bir erkek olgu sunulmak istenmiştir. Hastada prednizolon ve ibuprofen tedavisi ile dört günde tamamen iyileşme sağlanmıştır. Sonuç olarak, penis ve skrotum tutulumu gösteren HSP olgularında, tartışmalı olmakla birlikte, ibuprofen ve steroid tedavisi uygulanabilir.

Anahtar Sözcükler: Henoch-Schönlein purpurası, penis ve skrotum tutulumu, çocukluk çağı.

Abstract

Henoch-Schönlein purpura (HSP), characterized by non-thrombocytopenic purpura accompanied by arthritis / arthralgia, gastrointestinal and genitourinary system involvement is the most common vasculitis in childhood. In case of genitourinary system involvement, the involvement of both the scrotum and the penis is very rare. In this report, a 3.5 year-old boy with typical skin symptoms, joint symptoms, scrotum and penis involvement is presented. In this patient, prednisolon and ibuprofen treatment has resulted in the resolution of the symptoms in four days. In conclusion, ibuprofen and steroid treatment could be administered in HSP children with penile and scrotum involvement although controversial.

Keywords: Henoch-Schönlein purpura, penile and scrotum involvement, childhood.

Giriş

Henoch-Schönlein purpurası (HSP) purpurik döküntü, artrit, nefrit ve gastrointestinal semptomlar ile karakterize, nedeni kesin olarak bilinmeyen sistemik küçük damar vaskülitidir. Çocukluk çağında görülen trombositopenik olmayan purpuranın en sık sebebidir. Her yaşta ortaya çıkabilmesine karşın en sık 2-8 yaşları arasında ve erkeklerde kızlardan iki kat fazladır. Toplumda görülme oranı 14-18/100.000 olarak tahmin edilmektedir (1,2). Olguların hemen tümünde görülen deri döküntüsü hastalık için karakteristiktir. Bunu eklem, gastrointestinal, renal ve santral sinir sistemi tutulumları izler (3).

Hastaların tanısı; alt ekstremitelerde daha belirgin olmak üzere, trombositopenik olmayan peteşi ve/veya purpura zorunlu kriter olmak üzere, karın ağrısı, tipik histopatoloji, artralji veya artrit ve renal tutulumdan en az birinin olması ile konur (4). Skrotum ve testis tutulumları ile santral sinir sistemi tutulumu oldukça nadirdir. Hastamızda çok nadir görülen hem penis, hem de skrotum tutulumu beraber olduğundan sunmayı uygun bulduk.

Olgu Sunumu

Olgumuz 3 yaş 6 aylık erkek, Ekim 2013 tarihinde kliniğimize vücutta kızarıklık, penis ve skrotumda morluk şikayetleri ile getirildi. Hikayesinden vücuttaki döküntülerin bir haftadan beri olduğu özellikle bacak ve kalçanın arka yüzenden başladığı daha sonra yayıldığını öğrenildi. Genital travma, cerrahi ya da üretral sonda deneme anamnezi yoktu. Ayrıca aynı gün avuç içi ve

Yazışma Adresi: Mehmet Karacı

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 19.06.2014 Kabul Tarihi: 23.11.2014

parmaklarında şişlik ve ağrısı başlamıştı. Olgunun karın ağrısı, melena hikayesi, idrar renginde değişme gibi şikayetleri yoktu. Yakın zamanda geçirilmiş herhangi bir enfeksiyon hikayesi alınmadı. Hastanın öz ve soy geçmişinde bir özellik yoktu. Vücut ağırlığı 16.5 kg (50-75P), boyu 102 cm (75P) ve tüm vital bulguları normal değerlerde idi. Sistem muayenesinde; her iki alt ekstremitesinde, basmakla solmayan palpabl purpurası vardı. Ayrıca her iki el baş parmakta şişlik ve ağrı vardı. El tenar bölgesinde kızarıklık ve şişlik görüldü (Şekil-1a). Penis ucunda ve skrotumun tamamında belirgin ekimoz ve morluk ile hafif hassasiyeti görüldü (Şekil-1b).



Şekil-1. a. Tanı anındaki alt ekstremitelerdeki tipik purpurik döküntü ve elde tenar bölge tutulumu, b. Penis ucunda ve skrotumun tamamında görülen ekimoz ve morluk ile tedavinin 4. günündeki hali.

Olgu HSP ön tanısıyla kliniğimize yatırıldı. Biyokimyası, koagülasyon parametreleri, hemogramı ve trombosit değeri normal idi. Periferik yaymasında trombositler yeterli sayıda ve kümeli idi. CRP: 30 mg/L (0-8 mg/L), sedimentasyon: 28/h, C3: 1.89 g/L (0.79-1.52 g/L), ASO, IgA, IgG, IgM, C4 ve ANA, anti ds-DNA, p-ANCA, c-ANCA ve hepatit serolojisi normal idi. Tam idrar tetkikinde protein negatif ve hücre yoktu takiplerinde de aynı şekilde seyretti. Gaitası normal idi, gaitada gizli kan takiplerinde hep negatif saptandı. Olgu testis ve skrotum gibi nadir görülen bir tutulum şekliyle seyrettiğinden çocuk cerrahisine konsülte edildi ve cerrahi patoloji saptanmadı. Çekilen doppler ultrasonografide sadece skrotal deride minimal kalınlık artışı olduğu diğer bulguların normal olduğu ifade edildi. Mevcut tablosunda deri tutulumu ve eklem tutulumu ve atipik penis ve skrotum tutulumu olan olguya literatürde taranarak 1 mg/kg dozda prednizolon ve 10 mg/kg'dan ibuprofen başlandı. Hastanın takiplerinde gastrointestinal sistem ve renal sistem tutulumlarına ait klinik ve laboratuvar bulgusu saptanmadı. Takibinin dördüncü gününde genital organ lezyonları tamamen geriledi. Dört aydır

takip edilen olgunun başka bir sistem tutulumuna ait ek bulgusu saptanmadı.

Tartışma

Henoch-Schonlein purpurası çocukluk çağında en sık görülen vaskülitir. Birçok faktör tanımlanmasına rağmen, altta yatan etiyolojik mekanizma halen aydınlatılmamıştır. Olguların prognozunu renal ve gastrointestinal sistem tutulumları belirler. Benign seyirli olmasına rağmen farklı sistem tutulumları ile karşımıza gelebilir ve atipik klinik prezentasyon gösterebilir. Bizim olgumuzda da penis ve skrotumda lezyonlarla seyreden atipik bir tutulum vardı. Böbrek dışındaki genitoüriner sistemde, genellikle mesane duvarında hematoma, üretrit, spermatik kanalda hemoraji, skrotal tutulum ve epididimo-orşit görülebilmektedir (5). HSP'lı çocuklarda sadece skrotal tutulum insidansı %2-38 arasında bildirilmiştir. Ama literatürde çocukluk çağında en sık skrotal ödem ya da sadece penis tutulumundan bahsedilmektedir (5,6). Bizim olgumuzda cilt, eklem ve penis ve skrotum tutulumu vardı.

Skrotal ödem ve testislerde ağrı, kızarıklık gibi akut skrotum bulgularıyla başvuran hastaların ayırıcı tanısında testis torsiyonu, epididimit / orşit, travma, cinsel istismar, selülit ve palıarteritis nodosa (PAN) gibi durumlar düşünülmelidir (7). Akut skrotum ile başvuran hastaların %3'ünde HSP ile ilişkili skrotal tutulum olabilir. Özellikle skrotal tutulum ile başvuran hastalarda hikaye iyi alınıp, fizik muayene dikkatli yapılmalıdır. Çünkü skrotal tutulumu olan HSP'sında bizim olgumuzdaki gibi her zaman tipik deri bulguları skrotum bulguları ile aynı anda olmayabilir. Ayrıca bizim olgumuzda PAN için bakılan testler normal idi. Ayırıcı tanı için özellikle skrotal ultrason gereklidir. Epididimisin genişlemesi, skrotal deride kalınlaşma HSP'daki ultrasonografik bulgulardır (5). Olgumuza yapılan skrotal renkli doppler ultrasonda, skrotal deride kalınlık artışı dışında belirgin bir patoloji saptanmadı. Olgularda penis lezyonları hastalığın başlangıcında sistemik tutulumla birlikte görülebildiği gibi sistemik bulguların düzelmesi sonrasında tek başına veya yine diğer organ veya sistem tutulumları ile birlikte kendini gösterebilmektedir (8). Olgumuzdaki lezyonlar sistemik bulguların başlamasından hemen sonra ortaya çıkmıştı.

Literatürde skrotal semptomların tedavisinde steroid tartışmalıdır. Farklı dozlarda steroidler kullanılırken, tedavisizde takip edilen vakalar bildirilmiştir. Ancak kısa süreli verilen steroidle bulguların dramatik şekilde hızlıca düzeldiği rapor edilmiştir. Literatürdeki genel kanı, penis bulgularının şiddetli seyrettiği olgularda veya birlikte sistemik komplikasyonların görüldüğü durumlarda steroid tedavisinin yeri olduğu şeklindedir (5,8,9). Olgumuzun penis ve skrotum bulgularında ikinci gün düzelleme gözlenmesi ve dördüncü gün bulguların

tamamen ortadan kalkması nedeniyle klinik sürecin literatürle uyumlu olduğunu söylemek mümkündür.

Literatürde yüksek C₃ düzeyi, skrotal tutulumu olan hastalarda anlamlı bulunmuştur. Ayrıca skrotal tutulum ile böbrek tutulumu birlikteliği çalışmalarda gösterilememiştir. Vakamızda da risk faktörleri ve organ tutulum birliktelikleri açısından literatürle uyumlu bulgular vardı (5,10).

Sonuç olarak, HSP'lı olgularında skrotum ve penis tutulumu oldukça nadir olmakla beraber iyi prognozlu kabul edilebilir. Bu olgularda gerektiğinde, steroid tedavisi uygulanabilir. Tedavinin temelini yakın klinik takip, komplikasyonların öngörülmesi ve tedavisi ile birlikte destek tedavisi oluşturmaktır.

Kaynaklar

1. Ozen S, Bakkaloglu A, Dusunsel R, et al. Childhood vasculitides in Turkey: A nation wide survey. Clin Rheumatol 2007;26(2):196-200.
2. Kasapçopur Ö, Arısoy N. Henoch-Schonlein purpura. Turk Arch Ped 2002;37(2):122-9.
3. Anıl M, Aksu N, Kara OD, et al. Henoch Schönlein Purpura in children from western Turkey: A retrospective analysis of 430 cases. Turk J Pediatr 2009;51(5):429-36.
4. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. Ann Rheum Dis 2010;69(5):798-806.
5. Ha TS, Lee JS. Scrotal involvement in childhood Henoch-Schönlein purpura. Acta Paediatr 2007;96(4):552-5.
6. Yavaşcan Ö, Çelik T, Anıl M, Kasapdemir B, Aksu N. Penis tutulumu ve Henoch-Schönlein purpurası: Olgu sunumu Turk Neph Dial Transpl 2012;21(1):98-100.
7. Güneş M, Kaya C, Koca O, Keleş MO, Karaman Mİ. Acute scrotum in Henoch-Schönlein purpura: Factor fiction? Turk J Pediatr 2012;54:194-7.
8. Niaudet P, Habib R. Methylprednisolone pulse therapy in the treatment of severe forms of Schönlein-Henoch purpura nephritis. Pediatr Nephrol 1998;12(3):238-43.
9. Sandell J, Ramanan R, Shah D. Penile involvement in Henoch-Schonlein purpura. Indian J Pediatr 2002 69(6):529-30.
10. Yang YH, Chuang YH, Wang LC, Huang HY, Gershwin ME, Chiang BL. The immunobiology of Henoch-Schönlein purpura. Autoimmun Rev 2008;7(3):179-84.

Primer septorinoplasti olgusunda rinolit

Rhinolithiasis in a primary septorhinoplasty case

Göksel Turhal Kerem Öztürk Sercan Göde Fazıl Apaydın

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Rinolitler nazal kavitede nadir görülen ve genellikle unilateral, endojen ya da ekzojen bir nidusun çevresinde tuzların birikmesiyle oluşan kitlelerdir. Tipik semptomları tek taraflı burun tıkanıklığı, kötü kokulu pürülan burun akıntısı, epistaksis, kabuklanma, burunda ya da yüzde şişlik, anosmi, epifora ve baş ağrısıdır. Tanı anterior rinoskopi, nazal endoskopi ve bilgisayarlı tomografiyle konmaktadır. Bu yazıda herhangi bir şikayeti olmayan ve primer septorinoplasti sırasında rastlantısal olarak saptanan bir rinolit olgusunu bildiriyoruz.

Anahtar Sözcükler: Rinolit, septum deviasyonu, primer septorinoplasti.

Abstract

Rhinoliths are rare, mostly unilateral masses in the nasal cavity caused by the deposition of salt around an endogenous or exogenous nidus. Typical symptoms are unilateral nasal obstruction, malodorous purulent discharge, epistaxis, crusting, edema on the nose or face, anosmia, epiphora and headache. Diagnosis is made by anterior rhinoscopy, nasal endoscopy or computerized tomography. In this manuscript we report a rhinolithiasis case incidentally found in a primary septorhinoplasty patient without any previous symptoms.

Keywords: Rhinolithiasis, septum deviation, primary septorhinoplasty.

Giriş

Rinolit nazal kavitede bir nidus veya yabancı cisim çevresinde zaman içerisinde tuzların birikmesiyle oluşan kitledir. Rinolitler nadir görülür ve literatürde genellikle olgu sunumları olarak bildirilmiştir. Tipik semptomları tek taraflı burun tıkanıklığı, kötü kokulu pürülan burun akıntısı, epistaksis, kabuklanma, burunda ya da yüzde şişlik, anosmi, epifora ve baş ağrısıdır (1). Bazen uzun yıllar belirti vermeyebilir ve rutin muayene sırasında rastlantısal olarak saptanabilir. Olguda ileri derece septum deviasyonu ve eksternal burun deformitesi nedeniyle primer septorinoplasti olan ve operasyon sırasında deviasyonun arkasında rastlantısal olarak saptanan bir rinolit vakası bildirilmiştir.

Olgu Sunumu

17 yaşında bilinen hiçbir ek hastalığı olmayan bayan hasta burun tıkanıklığı ve şekil bozukluğu şikayetiyle kulak burun boğaz hastalıkları polikliniğine başvurdu. Hastanın muayenesinde septum sola ileri derece deviyeye izlendi ve nazal aksta C deformitesi izlendi.

Hastanın anamnezinde 7 yaşında travmaya bağlı nazal fraktür öyküsü mevcuttu. Hastaya fonksiyonel septorinoplasti önerilerek kliniğe yatırıldı. Hastanın sol nazal kavitedeki septum deviasyonu rijit ve fleksibl endoskop geçmesine olanak vermeyecek kadar ileri düzeyde izlendi. Açık teknik primer septorinoplasti uygulandı. Operasyon sırasında septumun deviyeye kısımları çıkarılıp sol nazal pasaj açıldıktan sonra deviasyonun hemen arkasında alt konka ile septum arasında yerleşmiş koyu gri renkli, üzerinde sekresyon ve koagulumlar olan sert, yabancı bir cisim izlendi. Rinolitle uyumlu olan 3x1 cm uzunluğundaki cisim çıkarıldı ve hastanın primer septorinoplastisi tamamlandı. Nazal mukozada erozyon izlenmedi. Rinolit kırılarak içinde yabancı cisim olup olmadığı araştırıldı (Şekil-1) ancak rinolit içerisinde yabancı cisim izlenmedi.

Tartışma

Rinolitlerin patogenezi tam olarak aydınlatılamamışsa da genellikle burun içindeki bir yabancı cismin çevresinde mukus ve tuzların birikerek katılaşmasıyla oluştuğu düşünülmekte olup kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir (1). Yabancı cisimlerin çoğu ekzojen kaynaklı olmakla birlikte nadir olsa da endojen kaynaklı rinolit de oluşabilmektedir.

Yazışma Adresi: Göksel Turhal

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 23.11.2014 Kabul Tarihi: 11.12.2014



Şekil-1. Rinolit iki parçaya bölündükten sonraki görünümü.

Boncuk, oyuncak parçaları, taş, meyve çekirdekleri, bezelye, pamuk, tohumlar, fasülye, kağıt, ahşap ya da cam parçaları gibi egzoz ajanlar ya da diş, kemik parçaları, trombüs, kurumuş pürülan sekresyonlar ya da deskuame epitel gibi endojen ajanlar rinolit kaynağı olabilmektedir (2,3). Yabancı cismin kronik yangısal bir reaksiyon oluşturduğu düşünülmekte ve bunun sonucunda kalsiyum fosfat, kalsiyum karbonat ve magnezyum fosfat gibi mineraller çökmektedir.

En sık görülen şikayet burun tıkanıklığı olmakla birlikte bunun dışında sık görülen şikayetler kötü kokulu pürülan burun akıntısı, epistaksis, kabuklanma, burunda ya da yüzde şişlik, anosmi, epifora ve baş ağrısıdır (4). Şikayeti olan hastaların tanı alması yaklaşık 6 ay ile 8 yıl arasında sürebilmektedir (2). Olguda burun tıkanıklığı dışında bir semptom mevcut olmayıp bu şikayetin de septum deviasyonuna bağlı olduğu düşünülmüştür.

Rinolitler genellikle unilateral olmakla birlikte tipik olarak nazal kavite tabanında, maksiller sinüs ile alt konka veya

septum ile alt konka arasında bulunur (5). Rinolitler sıklıkla gri, kahverengi veya yeşil-siyah renkte olup çevresinde çoğu zaman ödemli granülasyon dokusu, koagulum ve pürülan sekresyon bulunur.

Rinolitler magnezyum ve kalsiyum tuzlarının çökmesiyle zaman için büyüme eğilimindedir. Komşu kemik yapılarında zaman içinde destrüksiyon gelişebilmektedir. Destrüksiyon genellikle septum ve maksiller sinüs medial duvarında gelişebilmekle birlikte sert damakta perforasyon ve nadir de olsa naso-oral fistüller gelişebilmektedir (6,7). Olgumuzda herhangi bir destrüksiyon bulgusu izlenmedi.

Anterior rinoskopi ve endoskopik nazal bakı çoğu zaman rinolitler için tanı koydurucudur. Şüpheye düşülen olgularda bilgisayarlı tomografinin (BT) kullanılması önerilmektedir (8). Bazı vakalar pürülan akıntıdan dolayı rinosinüzit olarak değerlendirilip, tıbbi tedavi alabilmektedir. Endoskopik bakıda ve BT'de rinolit vakalarına sinüzit, kronik vestibülit, alerjik rinit, septum deviasyonu ve skuamöz hücreli karsinomun eşlik ettiği bildirilmiştir (1).

Rinolitlerin tedavisi rinolit boyut ve yerleşimlerine göre lokal veya genel anestezi ile total olarak çıkarılmasını içermektedir. Tek taraflı burun tıkanıklığı ve uzun süreli kötü kokulu akıntı şikayeti olan hastalarda rinolit mutlaka akıldan tutulması gereken bir öntanı olup olgumuzdaki gibi ek bir şikayeti olmayıp primer septorinoplasti sırasında rastlantısal olarak da saptanabilmektedir.

Kaynaklar

1. Özdemir S, Akbas Y, Görgülü O, Selçuk T, Sayar C. Rhinolithiasis: Review of 21 cases. Am J Rhinol Allergy 2010;24(6):136-9.
2. Yuca K, Caksen H, Etlik Ö, et al. The importance of rigid nasal endoscopy in the diagnosis and treatment of rhinolithiasis. Auris Nasus Larynx 2006;338:19-22.
3. Tarhan AE, Oğuz H, Şafak MA, Özdek A, Samim E. Rhinolithiasis. KBB BBC Derg 2002;10(2):93-6.
4. Kharoubi S. General review of rhinolithiasis. Ann Otolaryngol Cervicofac 2008;125(1):11-7.
5. Sakin YF, Gedik M. Rinolitiazis: Klinik bulgular, tanı, tedavi ve radyolojik bulgular. Göztepe Tıp Dergisi 2009;24(2):95-100.
6. Bicknell PG. Rhinolith perforating the hard palate. J laryngol Otol 1970;84(11):1161-2.
7. Arora S, Garg LN, Julaha M, Tuli BS. Naso-oral fistula due to rhinolithiasis: A rare presentation. J Oral Sci 2009;51(3):481-3.
8. Hadi U, Ghossaini S, Zaytoun G. Rhinolithiasis: A forgotten entity. Otolaryngol Head Neck Surg 2002;126(1):48-51.

Konjenital kalp cerrahisi sonrası şilotoraks tanı ve tedavisine güncel yaklaşım Current management for diagnosis and treatment of chylothorax after congenital heart surgery

Onur Işık Muhammet Akyüz Mehmet Fatih Ayık Yüksel Atay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Şilotoraks, torasik duktusun hasarına bağlı olarak plevral boşlukta şilöz olarak bilinen sütümsü bir sıvı birikimi olup, çocuklarda plevral efüzyonun nispeten nadir bir nedenidir. Çocukluk çağındaki postoperatif şilotoraks ciddi bir komplikasyon olup, yönetimi zorludur. Görülme sıklığı düşük olmasına rağmen enfeksiyon, malnütrisyon, immünsupresyona sebep olabilmelerinden dolayı ciddi bir komplikasyon olarak karşımıza çıkabilmektedir. Şilotoraks gelişmesi sonrasında sıvı dengesinin de bozulması postoperatif dönemde hasta yönetimini daha da komplike hale sokabilir. Bu bağlamda pediatrik kalp cerrahisi sonrası gelişen şilotoraks daha yüksek morbidite ve mortaliteye neden olabilir. Bu yazımızın amacı pediatrik kalp cerrahisi sonrası gelişen şilotoraks kapsamında kalarak anatomi, etiyoloji, tanı, insidans, patofizyoloji ve güncel yaklaşıma değinmektir.

Anahtar Sözcükler: Şilotoraks, konjenital kalp hastalığı, oktreetit.

Abstract

Chylothorax, the accumulation of a milky fluid known as chyle in the pleural space due to damage to the thoracic duct, is a relatively rare cause of pleural effusion in children. Postoperative chylothorax in childhood is a potentially serious complication of any thoracic surgical procedure and its management represents a serious challenge. It has a low prevalence but it can lead to serious complications, such as infection, malnutrition, and immunosuppression, in newborn and infant patients. Once chylothorax occurs, postoperative management is complicated by incremental hydrolability, which requires careful postoperative management. Consequently, chylothorax may cause greater morbidity and mortality in pediatric heart surgery. The intent of our study was to explore the anatomy, etiology, diagnose, incidence, pathophysiology and present the management of this type of chylothorax.

Keywords: Chylothorax, congenital heart disease, octreetide.

Giriş

Çocuk yaş grubunda şilotoraks nadir görülen bir patolojidir. Şilotoraks konjenital pulmoner ve torasik lenfatik sistem anomalileri, majör boyun ameliyatları sonrası, plevral / mediastinal tümörler, süperior vena kava obstrüksiyonu, Turner veya Noonan sendromu gibi dismorfik sendromlar nedenleriyle görülebilir (1). Fakat bu nedenler arasında nisbeten sık karşılaşılan durum konjenital kalp cerrahisi sonrası yoğun bakım izlemidir (2). Şilotoraks tanısı plevral sıvının tetkiki sonrası şilomikronların ve trigliseritlerin görülmesiyle konur. Postoperatif dönemde metabolik, immünolojik ve nutrisyonel morbiditeye yol açabilen bu komplikasyonun tanı ve tedavi sürecini çeşitli başlıklar altında değerlendirdik.

Torasik Lenfatik Sistem Anatomisi

Şilotorakslı bir hastanın yönetiminde torasik lenfatik sistemin anatomisinin bilinmesi önem arz eden bir konudur. Torasik duktus; toraks kavitesine 10. veya 12. torasik vertebraların hizasından diyafram üzerindeki aortik hiatusdan geçerek girer. Toraks içinde posterior mediastende, vertebral kolonun sağında ve önünde; özefagus ile perikardın arkasında yukarı doğru seyreder. Beşinci veya 6. torasik vertebra hizasında torasik duktus sola doğru geçerek aortik arkusun posterioruna ulaşır. Bu noktadan sonra da ilerleyerek süperior torasik açıklıktan toraks sınırları dışına çıkar. Toraks sınırından çıkıp boyuna gelen şilöz dolaşım skalen kasın anteriorunda ve sol klavikuladan birkaç milimetre uzaklıkta (servikal 7. vertebra hizasında) sol internal juguler ve subklaviyan ven bileşiminde venöz dolaşıma dahil olur.

Yazışma Adresi: Muhammet Akyüz

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 01.10.2014 Kabul Tarihi: 14.11.2014

Torasik duktun anatomik varyasyonlarına sık rastlanmaktadır (3). Duplikasyon triplikasyon ve diğer anatomik varyasyonlarının görülme sıklığı %35 ila 50 arasında değişmektedir (4). Lenfatik ağda yaygın kollateral ağlar bulunmaktadır. Bu yaygın gelişen kollateral ağlar sayesinde torasik duktus torasik ve servikal seyri boyunca herhangi bir alanda staza neden olunmadan rahatlıkla bağlanabilir (5).

Tanı

Yenidoğanda, kalp veya mediastinal cerrahi geçirmiş hastalarda, mediastinal kitlesi olan hastalarda, majör lenfatik malformasyonu olduğu bilinen hastalarda yaygın plevral efüzyon görüldüğünde şilotoraks tanısı akılda tutulmalıdır. Tanının kesinleştirilmesi adına plevral sıvının incelenmesi gerekmektedir. Torasentez plevral mayiden örnek almak ve tanıyı kesinleştirmek amacıyla sık sık başvurulan basit, güvenli bir girişimdir.

Şilotoraksda plevral sıvı tipik olarak süt benzeri ve pıhtısız niteliktedir. Fakat diyeti yetersiz hastalarda ve postoperatif kalp cerrahisi hastalarında süt benzeri renk olmayabilir (6). Tanı koymada anahtar nokta örneğin Sudan 3 boyasıyla boyanarak şilomikronların varlığının gösterilmesidir. Bu zor tekniğin yerine günümüzde daha sık olmak üzere trigliseritlerin araştırılması tercih edilmektedir. Trigliseritlerin konsantrasyonunun 1.1 mmol/L üzerinde olmasıyla tanı konabilir (7,8). Eğer tanıda halen şüphe varsa hastanın diyetinin desteklenmesi sonrası alınan örneklerde tanı kesinleştirilebilir.

Şilöz plevral sıvının diğer karakteristiklerinden de söz edilecek olursa; bunlar arasında T lenfositleri, immüngloblinler, pıhtılaşma faktörleri, vitaminler, elektrolitler sayılabilir. Bu bilgiye dayanarak tanısının kesinleştirilemediği hastalarda lenfosit sayısı da değerlendirilebilir. Sıvı örneğinde beyaz küre sayısının 1000 hücre/mL ve %80'den fazlasının lenfosit olması tanıyı destekler (6).

İnsidans

Konjenital kalp cerrahisinde daha kompleks ameliyatların yapılma sıklığının artması ve postoperatif dönemde erken enteral beslenmenin öne çıkması sonucu son iki dekatta sıklığı artarak %5 civarına yükselmiştir (9).

Patofizyoloji

Lenf sisteminin 3 ana görevi tanımlanmıştır. Bunlar yağ ve yağda çözünen vitaminlerin taşınması, interstisyel boşlukta kalan sıvı-proteinleri ve T lenfositleri dolaşıma geri taşımaktır. Kalp cerrahisi geçiren çocuklarda, ameliyat sonrası dönemde, şilotoraks gelişmesinin sebepleri özetlenecek olursa:

- Ameliyat sırasında torasik duktta veya dallarında meydana gelen direk hasar (en sık görülen) (10).

- Tek ventrikül palyasyonu sonrası süperior vena kavada basınç yükselmesine sekonder intratorasik lenf basıncının artmasıyla plevraya olan kaçak (10).
- Santral venlerde trombüs gelişmesi sonrası (11).

Konjenital kalp cerrahisi sonrası meydana gelen şilotoraks hastanın izlem sürecinde belirgin morbidite artışına neden olarak mortalite oranlarını değiştirebilir (12). Postoperatif dönemde lenfatik sıvının kaybı birkaç farklı sistemi etkileyerek hastanın postoperatif iyileşme ve rehabilitasyon dönemini bozabilir. Ayrıca şilöz sıvının plevral boşlukta birikmesi hastanın solunum fonksiyonlarında bozulmaya yol açıp solunum yetmezliğine ve mekanik ventilatörden ayrılma güçlüğüne neden olabilir (13). Şilöz sıvı proteinden zengin olduğu kadar yağdan da zengindir. Bu sıvının drenajı ile protein ve lipidlerin kaybı hastaları protein enerji malnütrisyona benzer bir duruma itebilir. Bu durumda katabolik bir sürece giren hastanın genel durum bozukluğu görülebilir (14,15). Ayrıca bu sıvının kaybıyla hipovolemi ve elektrolit dengesizlikleri görülebilir. Genellikle hiponatremi, hipokalsemi ve metaboik asidoz tabloya eşlik eder (16). Lenfatik sıvının kaybı beraberinde lenfositlerin ve gama-globülünlerin kaybına da neden olduğundan hastayı enfeksiyonlara açık bir hale getirmektedir (17,18). Ek olarak bu hastalarda fibrinojen, protrombin, antitrombin gibi koagülasyon kaskadının önemli elemanlarının kaybı kanama ve tromboz riskini beraberinde getirmektedir (19).

Tedavi

Tedavide amaç lenf akışını azaltarak torasik duktun iyileşmesine zaman tanımak ve gelişen veya gelişebilecek komplikasyonlardan korunmaya yönelik olmalıdır. Günlük drene edilen efüzyon miktarı 10 ml/kg altına düştüğünde tedavi amacına ulaşmış sayılmaktadır (1). Hastaların çoğunluğunda medikal tedavi amacına ulaşmakta ve ek cerrahi girişime gerek kalmamaktadır (20). Fakat bu hasta grubunda medikal tedaviye dirençli olan alt grup santral venöz basıncı yüksek olanlardır (1,10).

Tedavi sürecini yönetmede kesin algoritmalar olmasa da tedavide ilk adım diyetin düzenlenmesiyle başlamaktadır. Daha sonrası oktreotit ile devam etmekte ve tedaviye yanıtız olarak nitelendirilen hastalarda cerrahi tedavi son seçenek olarak saklanmaktadır. Her tedavinin başlanmasında veya diğer bir tedavi seçeneğine geçilmesinde zamanlama konusunda fikir birliğine varılmış değildir. Tedavi şeması merkezlerin klinik deneyim ve tercihlerine göre şekillenmiştir (21-24).

Tedavinin düzenlenmesinde genellikle ilk basamak düşük yağlı olarak diyetin düzenlenmesidir. Uzun zincirli yağ asitleri şilomikronları oluşturarak lenfatik kanallara ve torasik dukta geçerlerken; orta zincirli yağ asitleri direk olarak portal sistem yoluyla venöz dolaşıma katılırlar. Bu nedenle diyet uzun zincirli yağ asitlerinden

fakir, orta zincirli yağ asitlerinden zengin olacak şekilde düzenlenmelidir. Diyet tarif edildiği şekilde uygulandığı takdirde klinik iyileşme olduğu gözlenmiştir (6,22). Ayrıca yağdan fakir anne sütünün orta zincirli yağ asitleri takviyesi yapabildiği gösterilmiştir. Ek olarak anne sütünün immünolojik faydalarının da olduğu bilinmektedir (25,26).

Total parenteral beslemenin şilotoraks tedavisindeki yeri tartışmalıdır. Total parenteral beslemenin santral venöz katetere ihtiyaç duyması ve enteral yolun kullanılmamasının immünolojik durumu bozulmuş olan postoperatif hastada enfektif komplikasyon ihtimalini arttıracakı düşünülmektedir (27). Ayrıca parenteral beslenen hastada sürekli devam eden açlık duygusu huzursuzluk ve hemodinamik bozukluklara neden olabileceği gibi santral venöz katetere yüksek osmolariteli sıvının devamlı infüzyonu santral venöz sistemde tromboza neden olabilir. Yapılan çalışmalarda yalnızca total parenteral beslenme alan ve diyetle uygun enteral beslenen hastalar arasında klinik sonuçlarda farklılığa ulaşılamamıştır (27,28). Fakat şilöz efüzyonun tedaviye rağmen gerilemediği, çok fazla olduğu, yerine konmakta güçlük çekildiği seçilmiş hasta grubunda kısa bir zaman boyunca ağızdan beslenme kesilebilir ve total parenteral besleme tercih edilebilir.

Tedavide kullanılan en etkin ilaç bir somatostatin analogu olan 'oktreotit'dir. Şilotoraks patofizyolojisindeki yeri ve mekanizması tam anlaşılmasına rağmen etkisinin splanknik kan akımını azaltması ve lenf sıvısı üretimini düşürmesi olduğu düşünülmektedir. Klinik kullanımda somatostatine kıyasla daha potent olması, yarılana ömrünün daha uzun olması ve daha az yan etki profilinin olması oktreotitin şilotoraks tedavisinde tercih nedeni olmasını sağlamıştır. Çoğu yazar oktreotit tedavisinin diyetin ardından 2. basamak tedavi olarak önermektedir. Diyetin başarısız olarak kabul edildiği hastaların çoğunda oktreotit tedavisi ile amaca ulaşılmaktadır (29,30).

Oktreotitin pediatrik dozu ve verilme yolu hakkında literatürde kesinleşmiş bir bilgi yoktur. Hem intravenöz sürekli infüzyon şeklinde 0.3-10 mikrogram/kg/saat doz aralığında hem de subkutan enjeksiyon yapılarak 10-40 mikrogram/kg/gün aralığında kullanıldığı literatürde yayınlanmıştır (29-31). Her ne kadar literatürde geniş bir

doz aralığı ve klinik kullanımda güvenli olduğu belirtilmişse nadir bir komplikasyon olarak nekrozan enterokolit akılda tutulmalıdır. Doz kararı verilirken düşük dozlardan başlayarak cevaba göre doz artımı yapılması ve ilacın kesileceği zaman titre edilerek kesilmesi uygun bir yaklaşımdır. Yapılan çalışmalarda ilacın etkisi genellikle 5.,6. günlerde başlamakta ve tedavi ortalama süresi 10-18 gün civarındadır (2,6,9,12,20-23,27-31).

Çoğu yazar 2-4 haftalık medikal tedavi ardından başarı sağlanmadığında medikal tedaviye yanıtız olarak kabul etmektedir. Bu aşamanın ardından hastalarını cerrahi tedaviye yönlendirmektedirler (6,22,23). Kullanılan cerrahi teknikler torasik dukt ligasyonu, plörodez ve plöroperitoneal şanttır. Bunlardan en sık başvurulan yöntem torasik duktun ligasyonudur ve yaklaşık %90 başarılı bir yöntemdir (32). Torasik duktun geleneksel cerrahi torakotomiyle yapılması yanı sıra bu prosedürü daha az invaziv olarak video-asiste torakoskopi ile gerçekleştiren yayınlar da mevcuttur (33). Perkutan torasik duktun embolizasyonu yakın zaman içerisinde erişkin hasta grubunda yaygınlaşmaya başlamasına karşın pediatrik hastalarda bu deneyim çok kısıtlıdır (34,35). Gelecekte bu etkili ve non-invaziv tekniğin şilotoraks tedavisinde ilk basamakta uygulanmaya başlanması mümkündür.

Sonuç

Çocukluk çağında çok nadir görülen şilotoraksın sıklığında artış görülmüştür; bunda pediatrik kalp cerrahisi alanında özellikle kompleks olgularda başarıyla ameliyat edilen hasta sayısının artmasının payı büyüktür. Sıvı elektrolit dengesini, solunum fonksiyonlarını, immüniteyi, koagülasyon sistemini, nutrisyonu etkileyen bu komplikasyon postoperatif dönemde ciddi bir morbidite nedenidir. Bu komplikasyon iyi tanınmalı ve tanı sonrası gerekli tedavi planı çizilmelidir. İlk basamakta diyet düzenlenmeli, cevap alınmadığında oktreotit tedavisine geçilmelidir. Medikal tedavinin başarısız olarak nitelendirilmesi ardından ise merkezin deneyimine uygun bir cerrahi metod seçilmelidir. Bu tedavi semasında hastanın genel durumu ve günlük şilöz mayi kaybı göz önünde bulundurularak basamakların yerlerinde değişiklik yapılabilir.

Kaynaklar

1. Beghetti M, La Scala G, Belli D, Bugmann P, Kalangos A, Le Coultre C. Etiology and management of pediatric chylothorax. J Pediatr 2000;136(5):653-8.
2. Bond SJ, Guzzetta PC, Snyder ML, Randolph JG. Management of pediatric postoperative chylothorax. Ann Thorac Surg 1993;56(3):469-73.
3. Van Pernis P. Variations of the thoracic duct. Surgery 1949;26(5):806-9.
4. Kinnaert P. Anatomical variations of the cervical portion of the thoracic duct in man. J Anat 1973;115(1):45-52.
5. Ross JK. A review of the surgery of the thoracic duct. Thorax 1961;16(1):12-21.
6. Buttiker V, Fanconi S, Burger R. Chylothorax in children: Guidelines for diagnosis and management. Chest 1999;116(3):682-7.

7. Agrawal V, Doelken P, Sahn SA. Pleural fluid analysis in chylous pleural effusion. *Chest* 2008;133(6):1436-41.
8. Agrawal V, Sahn SA. Lipid pleural effusions. *Am J Med Sci* 2008;335(1):16-20.
9. Cormack BE, Wilson NJ, Finucane K, West TM. Use of monogen for pediatric postoperative chylothorax. *Ann Thorac Surg* 2004;77(1):301-5.
10. Le Coultre C, Oberhansli I, Mossaz A, Bugmann P, Faidutti B, Belli DC. Postoperative chylothorax in children: Differences between vascular and traumatic origin. *J Pediatr Surg* 1991;26(5):519-23.
11. Kramer SS, Taylor GA, Garfinkel DJ, Simmons MA. Lethal chylothoraces due to superior vena caval thrombosis in infants. *AJR Am J Roentgenol* 1981;137(3):559-63.
12. Brown KL, Ridout DA, Goldman AP, Hoskote A, Penny DJ. Risk factors for long intensive care unit stay after cardiopulmonary bypass in children. *Crit Care Med* 2003;31(1):28-33.
13. McCulloch MA, Conaway MR, Haizlip JA, Buck ML, Bovbjerg VE, Hoke TR. Postoperative chylothorax development is associated with increased incidence and risk profile for central venous thromboses. *Pediatr Cardiol* 2008;29(3):556-61.
14. Selle JG, Snyder WH 3rd, Schreiber JT. Chylothorax: Indications for surgery. *Ann Surg* 1973;177(2):245-9.
15. Allen EM, van Heeckeren DW, Spector ML, Blumer JL. Management of nutritional and infectious complications of postoperative chylothorax in children. *J Pediatr Surg* 1991;26(10):1169-74.
16. Medoff-Cooper B, Naim M, Torowicz D, Mott A. Feeding, growth, and nutrition in children with congenitally malformed hearts. *Cardiol Young* 2010;20(3):149-53.
17. Wasmuth-Pietzuch A, Hansmann M, Bartmann P, Heep A. Congenital chylothorax: Lymphopenia and high risk of neonatal infections. *Acta Paediatr* 2004;93(2):220-4.
18. McWilliams BC, Fan LL, Murphy SA. Transient T-cell depression in postoperative chylothorax. *J Pediatr* 1981;99(4):595-7.
19. Bernet-Buettiker V, Waldvogel K, Cannizzaro V, Albisetti M. Antithrombin activity in children with chylothorax. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29(3):406-9.
20. Lim KA, Kim SH, Huh J, et al. Somatostatin for postoperative chylothorax after surgery for children with congenital heart disease. *J Korean Med Sci* 2005;20(6):947-51.
21. Panthongviriyakul C, Bines JE. Postoperative chylothorax in children: An evidence-based management algorithm. *J Paediatr Child Health* 2008;44(12):716-21.
22. Chan EH, Russell JL, Williams WG, Van Arsdell GS, Coles JG, McCrindle BW. Postoperative chylothorax after cardiothoracic surgery in children. *Ann Thorac Surg* 2005;80(5):1864-70.
23. Cannizzaro V, Frey B, Bernet-Buettiker V. The role of somatostatin in the treatment of persistent chylothorax in children. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30(1):49-53.
24. Milonakis M, Chatzis AC, Giannopoulos NM, et al. Etiology and management of chylothorax following pediatric heart surgery. *J Card Surg* 2009;24(4):369-73.
25. Hamdan MA, Gaeta ML. Octreotide and low-fat breast milk in postoperative chylothorax. *Ann Thorac Surg* 2004;77(6):2215-7.
26. Chan GM, Lechtenberg E. The use of fat-free human milk in infants with chylous pleural effusion. *J Perinatol* 2007;27(7):434-6.
27. Allen EM, van Heeckeren DW, Spector ML, Blumer JL. Management of nutritional and infectious complications of postoperative chylothorax in children. *J Pediatr Surg* 1991;26(10):1169-74.
28. Nguyen DM, Shum-Tim D, Dobell AR, Tchervenkov CI. The management of chylothorax/chylopericardium following pediatric cardiac surgery: A 10-year experience. *J Card Surg* 1995;10(4):302-8.
29. Rosti L, De Battisti F, Butera G, et al. Octreotide in the management of postoperative chylothorax. *Pediatr Cardiol* 2005;26(4):440-3.
30. Caverly L, Rausch CM, da Cruz E, Kaufman J. Octreotide treatment of chylothorax in pediatric patients following cardiothoracic surgery. *Congenit Heart Dis* 2010;5(6):573-8.
31. Das A, Shah PS. Octreotide for the treatment of chylothorax in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;8(9):CD006388.
32. Nath DS, Savla J, Khemani RG, Nussbaum DP, Greene CL, Wells WJ. Thoracic duct ligation for persistent chylothorax after pediatric cardiothoracic surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;88(1):246-51.
33. Pego-Fernandes PM, Nascimbem MB, Ranzani OT, Shimoda MS, Monteiro R, Jatene FB. Video-assisted thoracoscopy as an option in the surgical treatment of chylothorax after cardiac surgery in children. *J Bras Pneumol* 2011;37(1):28-35.
34. Bonn J, Sperling D, Walinsky P, Mannion J. Percutaneous embolization of thoracic duct injury. *Circulation* 2000;102(2):268-9.
35. Itkin M, Krishnamurthy G, Naim MY, Bird GL, Keller MS. Percutaneous thoracic duct embolization as a treatment for intrathoracic chyle leaks in infants. *Pediatrics* 2011;128(1):237-41.

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 nitelikli klinik ve deneysel araştırmaları, olgu sunumlarını ve editöre mektupları yayımlar.

Ege Tıp Dergisi, bilimsel yayınlara açık erişim sağlar. Dergi basımından hemen sonra, makalelerin tam metinlerine ücretsiz ulaşılabilir. Yazarlardan makale yayımı için herhangi bir ücret talep 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 Yayın Bürosu'na gönderilmelidir.

Gönderilen yazılar; Editör, Editör Yardımcısı ya da Yayın Kurulu Üyesi tarafından incelenir. Editör, Editör Yardımcısı ya da Yayın Kurulu Üyesi, yayın koşullarına uymayan yazıları yayımlanmamak, düzeltmek üzere yazar(lar)a geri göndermek, biçimce düzenlemek veya reddetmek yetkisine sahiptir. Editör, Editör Yardımcısı ya da Yayın Kurulu Üyesi, uygun gördüğü yazıyı incelemek üzere danışman(lar)a gönderir. Gerekli olduğu durumlarda, yazar(lar)dan düzeltme istenebilir. Yazardan düzeltme istenmesi, yazının yayımlanacağı anlamına gelmez. Bu düzeltmelerin en geç 21 gün içinde tamamlanıp dergiye gönderilmesi gereklidir. Aksi halde yeni başvuru olarak değerlendirilir. Sorumlu yazara yazının kabul veya reddedildiğine dair bilgi verilir.

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

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 yayınlanması uygun bulunan tüm yazıların araştırma ve yayın etiğine uygun hazırlandığı, varsa sağlanan fonun kaynağının tanımlandığı, başka yerde yayımlanmadığı veya yayımlanmak üzere gönderilmediği, çalışmaya katılan tüm yazarlar tarafından yazının son halinin onaylandığı, yayımlanacak yazı ile ilgili telif haklarının dergiye devredildiği, tüm yazarların imzaları ile "Yayın Hakkı Devir Formu"nda belirtilmesi gerekir.

Ege Tıp Dergisi, Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Kurulu'nun (*International Committee of Medical Journal Editors*) "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*)" standartlarını kullanmayı kabul etmektedir. "Ege Tıp Dergisi Yazarlara Bilgi" içeriği, bu sürümden yararlanarak hazırlanmıştır. Bu konudaki bilgiye www.icmje.org adresinden ulaşılabilir.

Etik Sorumluluk

Hastaların gizlilik haklarına saygı gösterilmeli, aydınlatılmış onamları mutlaka alınmalı, aydınlatılmış onam ile Etik Kurul onayı alındığı bilimsel yazının içinde belirtilmelidir.

Fotoğraflarda yüzü belli olan hastalardan yazılı izin alınmalı ve Dergi Editörlüğüne posta ya da faks yoluyla iletilmelidir.

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 TÜRLERİ

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

Örijinal makaleler, 3000 sözcük sayısını aşmamalı, "Öz (250 sözcükten fazla olmamalı), Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Sonuç, Kaynaklar" bölümlerinden oluşmalıdır.

Olgu Sunumu, "Öz, 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 yayınlanmış metinlerle ilişkili mektuplara cevap hakkı verilir.

Yayın Kurulu'nun daveti üzerine yazılanlar dışında *derleme* kabul edilmez.

MAKALENİN HAZIRLANMASI

Dergide yayınlanması istenilen yazı için aşağıdaki kurallara uyulmalıdır.

- Yazı; iki satır aralıklı olarak, Arial 10 punto ile yazılmalıdır.
- Sayfalar başlık sayfasından başlamak üzere, sağ üst köşesinde numaralandırılmalıdır.
- Online makale sistemine yüklenen *word* dosyasının başlık sayfasında (makalenin adını içeren başlık sayfası), yazarlara ait isim ve kurum bilgileri yer almamalıdır.
- Makale, şu bölümleri içermelidir: Her biri ayrı sayfada yazılmak üzere; Türkçe ve İngilizce Başlık Sayfası, Öz, *Abstract*, Anahtar Sözcükler, *Keywords*, 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.

Özetler

Türkçe (Öz) ve İngilizce (*Abstract*) olarak yazılmalı, Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç (*Aim, Materials and Methods, Results, Conclusion*) olmak üzere dört bölümden oluşmalı, en fazla 250 sözcük içermelidir. Araştırmacının amacı, yapılan işlemler, gözlemsel ve analitik yöntemler, temel bulgular ve ana sonuçlar belirtilmelidir. Özette kaynak kullanılmamalıdır. Editöre mektup için özet gerekmemektedir.

Anahtar Sözcükler

Türkçe Öz ve İngilizce *Abstract* bölümünün sonunda, Anahtar Sözcükler ve *Keywords* başlığı altında, bilimsel yazının ana başlıklarını yakalayan, *Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)*'e uygun olarak yazılmış en fazla beş anahtar sözcük olmalıdır. Anahtar sözcüklerin, Türkiye Bilim Terimleri'nden (www.bilimterimleri.com) seçilmesine özen gösterilmelidir.

Metin

Yazı metni, yazının türüne göre yukarıda tanımlanan bölümlerden oluşmalıdır. Uygulanan 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 ya da şeklin 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 *ark.* yazılmalıdır. Kaynak gösterilen derginin sayı ve cilt numarası mutlaka yazılmalıdır.

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

Dergilerdeki yazılar

Tkacova R, Toth S, Sin DD. Inhaled corticosteroids and survival in COPD patients receiving long-term home oxygen therapy. *Respir Med* 2006;100(3):385-92.

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]. Available from: 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 July 2002]. Available from: 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

Tablolar metni tamamlayıcı olmalı, metin içerisinde tekrarlanan bilgiler içermemelidir. Metinde yer alma sıralarına göre Arabik sayılarla numaralandırılıp tablonun üstüne kısa ve açıklayıcı bir başlık yazılmalıdır. Tabloda yer alan kısaltmalar, tablonun hemen altında açıklanmalıdır. Dipnotlarda sırasıyla şu semboller kullanılabilir: *, †, ‡, §, ¶.

Şekiller

Şekil, resim, grafik ve fotoğrafların tümü "Şekil" olarak adlandırılmalı ve ayrı birer .jpg veya .gif dosyası olarak (yaklaşık 500x400 piksel, 8 cm eninde ve 300 dpi çözünürlükte) sisteme eklenmelidir. 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 rakamlarla 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/h, mL/kg/min, L/min, 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 yazılabilir.

İlaçların yazımında jenerik isimleri kullanılmalıdır.

İletişim

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu

Bornova 35100-İZMİR

Tel : 0 232 3903103 / 232 3903186

Faks : 0 232 3422142

E-posta : editor@egetipdergisi.com.tr

Web adresi : 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 yazılmış metin (Arial, 10 punto)
- Kurallara uygun hazırlanmış tablo ve şekiller
- Kurallara uygun yazılmış kaynaklar
- İmzalı "Yayın Hakkı Devir Formu" (makale yayın için kabul edildikten sonra istenmektedir)

INFORMATION FOR AUTHORS

AIMS AND SCOPE

Ege Journal of Medicine is the official journal of Ege University Faculty of Medicine with four issues published quarterly. Its purpose is to publish high-quality original clinical and experimental studies, case reports and letters to the editor.

Ege Journal of Medicine provides open access for academic publications. The journal provides free access to the full texts of all articles immediately upon publication. The journal does not request any charges for article processing or article submission. There is no charge for readers to download articles, case reports and reviews for their own scholarly use. The journal is free to all at any time. To provide this the journal relies on financial resources of Ege University, the voluntary work of its editorial team and advisory board, and the continuing support of its network of peer reviewers.

The Journal will not consider manuscripts any that have been published elsewhere, 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 Editorial Office with an explanation by the authors.

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

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 manuscripts that are written in Turkish have abstracts in English, which makes the abstracts available to a broader audience.

Authorship Criteria

After accepted for publication, all the authors will be asked to sign "Copyright Transfer Form" 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 the ethics committee."* All authors should agree to the conditions outlined in the form.

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. It is available at www.icmje.org.

Ethical Responsibility

Patient anonymity should be preserved and all studies on patients must include a statement that informed consent and approval of ethical committee were obtained. Written permission from identifiable patients appearing in photographs (as in case reports) must be obtained by the author(s) and must be surface mailed or faxed to the Editorial Office.

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.

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 headings of Abstract (not more 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: Abstract, Introduction, Case Report, Discussion and References. It may be accompanied by a figure or a table.

Letter 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.

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 points.
- 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, Abstract (English, Turkish), Keywords (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.

Abstract

Abstract should be in both English and Turkish and should consist "Aim, Materials and Methods, Results and Conclusion". The purpose of the study, the setting for the study, the subjects, the treatment or intervention, principal outcomes measured, the

type of statistical analysis and the outcome of the study should be stated in this section (up to 250 words). Abstract should not include reference. No abstract is required for the letters to the Editor.

Keywords

Not more than five keywords in order of importance for indexing purposes should be supplied below the abstract and should be selected from Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH), available at www.nlm.nih.gov/meshhome.html.

Text

Authors should use subheadings to divide sections regarding the type of the manuscript as described above. Statistical methods used should be specified in the Materials and Methods section.

References

In the text, references should be cited using Arabic numerals in parenthesis 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. Names of the journals should be abbreviated in the style used in Index Medicus. 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.* The issue and volume numbers of the referenced journal should be added.

References should be listed in the following form:

Journal article

Tkacova R, Toth S, Sin DD. Inhaled corticosteroids and survival in COPD patients receiving long-term home oxygen therapy. *Respir Med* 2006;100(3):385-92.

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]. Available from: 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: 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 complementary, but not duplicate information contained in the text. Tables should be numbered consecutively in Arabic numbers, with a descriptive, self-explanatory title

above the table. All abbreviations should be explained in a footnote. Footnotes should be designated by symbols in the following order: *, †, ‡, §, ¶.

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 at 300 dpi resolution). Figures should be numbered consecutively in Arabic numbers and should be cited in parenthesis 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 measurements 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 metric system (*Système International d'Unités, SI*). Example: mg/kg, µg/kg, mL, mL/kg, mL/kg/h, mL/kg/min, L/min, mmHg, etc. 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. Some common abbreviations can be used, such as *iv*, *im*, *po*, and *sc*.

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

Editorial Correspondence

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu
Bornova, 35100, Izmir, Turkey

Tel : +90 232 3903103 / 232 3903186

Fax : +90 232 3422142

E-mail : editor@egetipdergisi.com.tr

Website : www.egetipdergisi.com.tr

Checklist for Manuscripts

Review guide for authors and instructions for submitting manuscripts through the electronic submission, website at www.egetipdergisi.com.tr

EGE TIP DERGİSİ
YAYIN HAKKI DEVİR FORMU

Makalenin Başlığı:	
--------------------	--

Sorumlu yazarın;

Adı, soyadı:		
Adresi:		
Tel:	E-posta:	İmza:

Biz, aşağıda isimleri olan yazarlar, bu makalenin yazılması yanında, çalışmanın planlanması, yapılması ve verilerin analiz edilmesi aşamalarında da aktif olarak rol aldığımızı ve bu çalışma ile ilgili her türlü sorumluluğu kabul ettiğimizi beyan ederiz. Makalemiz geçerli bir çalışmadır. Hepimiz makalenin son halini gözden geçirdik ve yayınlanması için uygun bulduk. Ne bu makale ne de bu makaleye benzer içerikte başka bir çalışma hiçbir yerde yayınlanmadı veya yayınlanmak üzere gönderilmedi. Gerekmesi durumunda makale ile ilgili bütün verileri editörlere göndermeyi de garanti ediyoruz.

Ege Tıp Dergisi'nin bu makaleyi değerlendirmesi ve yayınlaması durumunda, makale ile ilgili tüm telif haklarımızı Ege Tıp Dergisi'ne devrettiğimizi beyan ve kabul ederiz.

Yazarlar olarak, telif hakkı ihlali nedeniyle üçüncü şahıslarca istenecek hak talebi veya açılacak davalarda Ege Tıp Dergisi Editör, Editör Yardımcıları ve Yayın Kurulu'nun hiçbir sorumluluğunun olmadığını yazarlar olarak taahhüt ederiz. Ayrıca, makalede hiçbir suç unsuru veya kanuna aykırı ifade bulunmadığını, araştırma yapılırken kanuna aykırı herhangi bir malzeme ve yöntem kullanılmadığını, çalışma ile ilgili tüm yasal izinleri aldığımızı ve etik kurallara uygun hareket ettiğimizi taahhüt ederiz.

	Yazar Adı, Soyadı	İmza	Tarih
1.			
2.			
3.			
4.			
5.			
6.			
7.			
8.			
9.			
10.			

**EGE JOURNAL OF MEDICINE
COPYRIGHT TRANSFER FORM**

Title of Manuscript:	
----------------------	--

Corresponding author's;

Name, surname:		
Address:		
Tel.	E-mail:	Signature:

We all the authors certify that, we have all participated sufficiently in the conception and design of this work and the analysis of data, as well as the writing of the manuscript to take public responsibility for it. We declare that the manuscript represents valid work. We have all reviewed the final version of the manuscript and approve it for publication. Neither this manuscript nor one with substantially similar content under our authorship has been published or being considered for publication elsewhere. Furthermore, we declare that we will produce the data upon which the manuscript is based for examination by the editors or associates if requested.

In consideration of the action of Ege Journal of Medicine in reviewing and editing this submission (manuscript, tables and figures) all copyright ownership is hereby transferred, assigned or otherwise conveyed to Ege Journal of Medicine, in the event that such work is published by Ege Journal of Medicine.

We also warrant that Editor, Associate Editors and the Editorial Board members of Ege Journal of Medicine will not be held liable against all copyright claims of any third party or in lawsuits that may be filed in the future. We acknowledge that the article contains no libellous or unlawful statements, we did not use any unlawful method or material during the research, we obtained all legal permissions pertaining to the research, and we adhered to ethical principles during the research.

	Author Name, Surname	Signature	Date
1.			
2.			
3.			
4.			
5.			
6.			
7.			
8.			
9.			
10.			

