

EGE TIP DERGİSİ

Ege Journal of Medicine

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

Cilt / Volume: 53

Sayı / Issue: 3

Eylül / September 2014

Sayfa / Pages: 119-177

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Alt Kurulu
Editorial Board

Başkan / Editor – in – Chief

Ufuk ÇAĞIRICI

Editör Yardımcısı / Editorial Assistant

Okan BİLGE

Yayın Kurulu / Advisory Board

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

Biyoistatistik Uzmanları / Biostatisticians

Timur KÖSE
Mehmet N. ORMAN

Dil Editörü / Language Editor

Jennifer JOHNSON ÖNAY

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

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

Tel : (0 232) 390 31 03

Tel : (0 232) 390 31 86

Fax : (0 232) 342 21 42

e-posta: editor@egetipdergisi.com.tr

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

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

TÜBİTAK Türk Tıp Dizini, Türkiye Atıf Dizini ve Index Copernicus'ta yer almaktadır.
Indexed in TÜBİTAK Turkish Medical Sciences Index, Türkiye Citation Index and Index Copernicus.

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

Baskı

Ege Üniversitesi Basımevi
Bornova - İZMİR

Baskı Tarihi

Eylül 2014

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

İÇİNDEKİLER
(CONTENTS)**ARAŞTIRMALAR**

RESEARCH PAPERS

Ege Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran hastalarda enzim işaretli floresan test ile elde edilen Epstein-Barr virüsü serolojik test sonuçlarının değerlendirilmesi

Evaluation of enzyme-linked fluorescent assay results for determining Epstein-Barr virus serology at Ege University Hospital

Soylu M Zeytinoğlu A Altuğlu İ 119

Determination of the association between the C677T and A1298C polymorphisms of the MTHFR gene and the development risk of azoospermia and oligozoospermia in Turkish infertile men

İnfertil Türk erkeklerinde MTHFR genindeki C677T ve A1298C polimorfizmlerinin azosperm ve oligosperm gelişim riski üzerindeki etkisinin araştırılması

Vardarlı A T Bozok Cetintas V Eroglu Z Semerci B Ulukus M Tavmergen E 124

Görüntüleme eşliğinde subkutanöz venöz port yerleştirilmesi: Tek merkez deneyimi

Imaging guided implantation of subcutaneous venous ports: A single center experience

Çelikyay F Yüksekaya Z R Almus F Öztürk B 129

Bir hastaneye başvuran annelerin D vitamini hakkındaki bilgileri ve kullanma tutumları

Knowledge and practice of mothers regarding vitamin D supplementation admitted to an hospital

Çataklı T Taşar S Oğulluk M Dallar Bilge Y 135

Küçük hücreli akciğer kanseri tedavisinde ikinci hat irinotekan kemoterapisinin etkinliği

Effectiveness of irinotecan as second-line chemotherapy in small cell lung cancer

Özsarı S Çok G 141

Pregabalinin lomber interlaminar epidural kortikosteroid enjeksiyonu uygulaması sonrası vizüel analog skala değerlerine etkisi

Pregabalin effect on visual analog scale values after lumbar inter-laminar epidural corticosteroid injection

Yektaş A Gümüş F Erkalp K Alagöl A 145

OLGU SUNUMLARI
CASE REPORTS

Behçet hastalığının Türkiye’de nadir görülen bir komplikasyonu: İntestinal perforasyon

A rare complication of Behçet’s disease in Turkey: Intestinal perforation

Doğanavşargil B Keser G Kandiloğlu G Çalışkan C Özütemiz Ö Aksu K Tunçyürek M

Doğanavşargil E

154

Adölesan dönemde Heerfordt sendromu

Heerfordt syndrome in adolescence

Arıkan F İ Çetin Ç Ağras P İ Zengin T Çataklı T Dallar Bilge Y

158

A case of thyroid follicular carcinoma with paraneoplastic polyneuropathy, Lambert-Eaton myasthenic syndrome and paraneoplastic cerebellar degeneration

Tiroid foliküler kanserine bağlı paraneoplastik polinöropati, Lambert-Eaton myastenik sendrom ve paraneoplastik serebellar dejenerasyon olgusu

Akpınar C K Dogru H Balci K

161

Breast cancer in a male patient with type 1 neurofibromatosis

Tip 1 nörofibromatozisli erkek hastada meme kanseri

Cihan S Atasoy A Fırat U Komek H Akgul Babacan N

164

Morgagni hernisine bağlı mekanik barsak obstrüksiyonu

Mechanical intestinal obstruction due to Morgagni hernia

Üstün M Yoldaş T Akgün E

167

Nadir bir prostat kanseri: Primer taşlı yüzük hücreli adenokarsinom

A rare prostate cancer: Primary signet ring cell adenocarcinoma

Türk H Ün S Koca O Yoldaş M Tarhan H

170

DERLEME
COMPILATION

Pediyatrik kalp cerrahisinde ekstrakorporeal membran oksijenasyonu kullanımı
Use of extracorporeal membrane oxygenation in pediatric cardiac surgery

Ayık M F Işık O Akyüz M Atay Y

173

EDİTÖRE MEKTUP
LETTER TO THE EDITOR

Tıbbi hatalar tüketici haklarına dönüşürken
Medical errors are transformed into consumer rights

Üstün Ç Demirci N

177

Ege Üniversitesi Hastanesi'ne başvuran hastalarda enzim işaretli floresan test ile elde edilen Epstein-Barr virüsü serolojik test sonuçlarının değerlendirilmesi

Evaluation of enzyme-linked fluorescent assay results for determining Epstein-Barr virus serology at Ege University Hospital

Soylu M Zeytinoğlu A Altuğlu İ

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

Özet

Amaç: Epstein-Barr virüsü (EBV); enfeksiyöz mononükleoz, kronik aktif EBV enfeksiyonu gibi hastalık tablolarına, bazı malignitelere, bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde lenfomalara ve transplant sonrası lenfoproliferatif hastalıklara sebep olur. Laboratuvarımıza EBV tanısı için başvuran olguların büyük çoğunluğu akut EBV enfeksiyon tanısı veya tarama amacıyla gelen olgulardan oluşmaktadır. Olguların bir kısmında karşılaşılan atipik profiller halen yorum açısından sorunludur.

Gereç ve Yöntem: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na 01.01.2011-01.09.2013 tarihlerinde (32 ay) tarama amaçlı veya EBV enfeksiyonu ön tanısıyla yollanıp test edilen 7363 serum örneğinin sonuçları çalışmaya dâhil edilmiştir. EBV VCA IgM antikorları, EBV VCA/EA IgG antikorları, EBNA-1 IgG antikorları bioMérieux™ VIDAS® otomatik ELFA cihazında çalışılmıştır.

Bulgular: Çalışılan 7363 serum örneği yaş gruplarına göre analiz edilmiştir. Olguların 3567'i kadın ve 3796'i erkek olup yaş ortalamaları 26,77'dir (medyan değeri 20). Sırasıyla örneklerin %70.1'i geçirilmiş enfeksiyon, %13.1'i EBV ile karşılaşmamış, %1.5'i akut enfeksiyon, %5.1'i EBV VCA IgM negatif, VCA/EA IgG pozitif, EBNA-1 IgG negatif, %2.7'si EBV VCA IgM negatif, VCA/EA IgG negatif, EBNA-1 IgG pozitif, %1.6'sı EBV VCA IgM pozitif, VCA/EA IgG pozitif, EBNA-1 IgG pozitif ve %5.6'sı da diğer atipik profilleri kapsamaktadır.

Sonuç: Bu çalışmada, EBV ile karşılaşma oranı %81 olup toplumumuzdaki seropozitiflik ile uyumludur. Klinik yorum sorunu yaşanan atipik profil oranı %15'dir. Sorunlu olan EBV serolojisini değerlendirilmesi hastanın klinik izlemi ve serolojik izlemini gerektirmektedir. EBV enfeksiyonunun serolojik tanısında sorun olan atipik profiller diğer serolojik yöntemlerle de benzer oranlarda görülebilmektedir. Çok sayıda örnek gelen merkezlerde otomasyona uygunluğu, öznel olmaması ve hızlı sonuç vermesi nedeni ile EBV serolojik tanısında ELFA kullanılabilir.

Anahtar Sözcükler: Epstein-Barr virüsü, enfeksiyonlar, serolojik testler.

Summary

Introduction: Epstein-Barr virus (EBV) causes infectious mononucleosis, chronic infection, some malignancies, lymphomas in immunosuppressive patients and lymphoproliferative diseases in post transplantation patients. The vast majority of the cases attending for EBV diagnosis in our laboratory; come with acute infection diagnosis or for serological screening. Few cases with atypical profiles for EBV still indicate doubtful results.

Materials and Methods: Between 01.01.2011-01.09.2013 (32 months), 7363 serum samples were included in the study. Serum samples were tested for EBV VCA IgM, VCA/EA IgG ve EBNA-1 IgG antibodies with bioMérieux™ VIDAS® automated enzyme-linked fluorescent assay instrument (ELFA).

Results: A total number of 7363 serum samples were analysed by age groups. Among these groups; 3567 patients were women and 3796 were men with the mean age of 26.77 years (the median value 20 years). Our findings were as follows: 70.1% past infection, 13.1% not infected with EBV, 1.5% acute infection, 5.1% [EBV VCA IgM negative, VCA/EA IgG positive, EBNA-1 IgG negative], 2.7% [EBV VCA IgM negative, VCA/EA IgG negative, EBNA-1 IgG positive], 1.6% [EBV VCA IgM positive, VCA/EA IgG positive, EBNA1 IgG positive] and 5.6% other atypical profiles.

Yazışma Adresi: Mehmet SOYLU

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

Makalenin Geliş Tarihi: 09.12.2013 Kabul Tarihi: 30.12.2013

Conclusion: In this study 81% of the patients were seropositive for EBV and this result was coherent with the previous results in our population. The ratio for atypical profiles that need to be explained was 15%. If there is a doubt in evaluation of EBV diagnosis, both clinical and serological follow up must be done. Because of its suitability of automation and objectivity of the results at EBV serological diagnosis, ELFA can be preferred by laboratories accepting large numbers of serum samples.

Key Words: Epstein-Barr virus, infections, serological tests.

Giriş

Epstein-Barr virüs (EBV); enfeksiyöz mononükleoz (IM), kronik aktif EBV enfeksiyonu gibi hastalık tablolarına, bazı malignitelere, bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde lenfomalara ve transplant sonrası lenfoproliferatif hastalıklara sebep olur. Özgül olmayan heterofil antikor testleri, özgül EBV serolojik göstergeleri ve VCA IgG avidite testleri immün kompetan olguda tanı açısından önemli iken, viral genomun araştırılması (*EBV DNA ve EBV-encoded RNA [EBER]*) immün baskılanmış olgularda yol göstericidir.

EBV ile ilk kez karşılaşanlarda izlenen primer enfeksiyon genellikle immün kompetan bireyde asemptomatik seyrederek. Semptomatik hastalık tablosu ise ya minimal belirtilerle seyrederek ya da enfeksiyöz mononükleoz tablosu izlenir. Türkiye’de erişkin yaş grubunda seropozitiflik %70-99.4’tür (1,2).

İmmün kompetan hastada enfeksiyon tanısında immunfloresan (IFA), kompleman birleşmesi testi, enzim immünassay (EIA) ve immunoblot (IB) özgül serolojik testleri anlamlıdır. Bu testlerde viral lizat, rekombinant ve sentetik peptitler kullanılmaktadır. İlk olarak kullanılan IFA klasik ve altın standart olarak tanımlanırken EBV serolojisinin sorun olması nedeniyle daha sonradan; EIA, enzim işaretli floresan testi (ELFA), mikropartikül temelli immün assaylar (MPTİ) ve immunoblot testleri geliştirilmiştir. Yöntem farklılıkları sebebiyle EBV serolojisinde henüz standardizasyon sorunu vardır. Her bir yöntemin sübjektif olması, duyarlılık/özellik sorunları ve örnek sayısının yüksek olduğu laboratuvar için otomasyona uygun olmaması gibi kısıtlılıkları vardır (3). Bunun dışında yine atipik profiller rutin tanıda yorum sorunları yaratmaktadır. Bu çalışmada duyarlılık ve özellik açısından sorunlu olan IFA, EIA, MPTİ ve IB yöntemlerine alternatif olarak geliştirilmiş ticari bir EBV ELFA kiti ile elde edilen rutin deneyimlerin paylaşılması amaçlanmıştır.

Rutin laboratuvar çalışmalarında karşılaşılan olguların büyük çoğunluğunu akut veya geçirilmiş enfeksiyon olguları oluşturmaktadır; EBNA-1 IgG yokluğunda VCA IgM ve IgG’nin birlikte bulunması akut enfeksiyon, VCA IgG ve EBNA-1 IgG pozitifliğinde de VCA IgM’nin bulunmaması ise tipik bir geçirilmiş enfeksiyon profilidir (Tablo-1). Fakat olguların bir kısmında karşılaşılan atipik profiller hâlen yorum açısından sorunludur.

Tablo-1. EBV Enfeksiyonunda Tipik Serolojik Profiller ve Yorumları.

Anti EBV antikorları			Değerlendirme
VCA IgM	VCA IgG	EBNA-1 IgG	
Negatif	Negatif	Negatif	EBV virüsü ile karşılaşmamış
Pozitif	Negatif/Pozitif	Negatif	Akut enfeksiyon
Negatif	Pozitif	Pozitif	Geçirilmiş enfeksiyon

Gereç ve Yöntem

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı’na 01.01.2011-01.09.2013 tarihleri arasında (32 ay) tarama amaçlı ve EBV enfeksiyonu ön tanısıyla VCA IgM, VCA/EA IgG ve EBNA-1 IgG EBV antikorları istenen 8256 serum örneğinin duplikasyonları değerlendirilmiş ve duplikasyonlar çıkarıldıktan sonra kalan 7363 serum örneği sonuçları çalışmaya dâhil edilmiştir. EBV VCA IgM antikorları bioMérieux™ VIDAS® EBV VCA IgM (Fransa), EBV VCA/EA IgG antikorları bioMérieux™ VIDAS® EBV VCA/EA IgG (Fransa) ve EBNA-1 IgG antikorları ise bioMérieux™ VIDAS® EBV EBNA-1 IgG (Fransa) kiti ile VIDAS® otomatik ELFA cihazında çalışılmıştır. Her üç antikorun negatif olanlar EBV ile karşılaşmamış, EBV VCA IgM negatif, VCA/EA IgG pozitif, EBNA-1 IgG pozitif olan örnekler geçirilmiş enfeksiyon ve EBV VCA IgM pozitif, VCA/EA IgG pozitif, EBNA-1 IgG negatif olan örnekler ise akut enfeksiyon olarak değerlendirilmiştir. Bunlar dışındaki serolojik profiller ise atipik profiller olarak ele alınmıştır; bu profiller: [EBV VCA IgM negatif, VCA/EA IgG pozitif, EBNA-1 IgG negatif] ve [EBV VCA IgM negatif, VCA/EA IgG negatif, EBNA-1 IgG pozitif] ve [EBV VCA IgM pozitif, VCA/EA IgG pozitif, EBNA-1 IgG pozitif], diğer atipik profiller olarak ise [EBV VCA IgM pozitif, VCA/EA IgG negatif, EBNA-1 IgG negatif] ve [EBV VCA IgM pozitif, VCA/EA IgG negatif, EBNA-1 IgG pozitif] ve her bir profil için ayrı ayrı veya aynı anda sınır değerlerin bulunduğu profilleri kapsamaktadır.

Bulgular

Çalışılan 7363 serum örneğinin ELFA EBV VCA IgM, VCA/EA IgG ve EBNA-1 IgG sonuçları yaş gruplarına göre analiz edilip Tablo-2’de özetlenmiştir. Serum

örneklerinin alındığı olguların 3567'i kadın ve 3796'i erkek olup yaş ortalamaları 26,77'dir (medyan değeri 20). Sırasıyla örneklerin %70.1'i geçirilmiş enfeksiyon, %13.1'i EBV ile karşılaşmamış, %1.5'i akut enfeksiyon, %5.1'i EBV VCA IgM negatif, VCA/EA IgG pozitif, EBNA-1 IgG negatif, %2.7'si EBV VCA IgM negatif, VCA/EA

IgG negatif, EBNA-1 IgG pozitif, %1.6'sı EBV VCA IgM pozitif, VCA/EA IgG pozitif, EBNA-1 IgG pozitif ve %5.6'sı da diğer atipik profilleri kapsamaktadır. Çalışmada EBV ile karşılaşma oranı %81 olup toplumumuzdaki seropozitiflik ile uyumludur. Atipik profiller ise toplamda %15 oranındadır.

Tablo-2. EBV Serolojik Profillerin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı (n=7363).

YORUM	0-11 ay (yüzde)	1-18yaş (yüzde)	19-40yaş (yüzde)	41-70yaş (yüzde)	71yaş (yüzde)	TOPLAM
EBV ile karşılaşmamış	15 (%10.6)	926 (%27.5)	32 (%1.9)	9 (%0.5)	0 (%0)	982 (%13.3)
Geçirilmiş EBV enfeksiyonu	83 (%58.5)	1844 (%53.7)	1417 (%82.4)	1511 (%87.8)	308 (%88.5)	5163 (%70.1)
Akut Enfeksiyon	0 (%0)	81 (%2.4)	28 (%1.6)	2 (%0.1)	1 (%0.3)	112 (%1.5)
ATİPİK PROFİLLER						
VCA IgM(-) VCA/EA IgG(+) EBNA-1 IgG(-)	9 (%6.3)	173 (%5)	91 (%5.3)	85 (%4.9)	17 (%4.9)	375 (%5.1)
VCA IgM(-) VCA/EA IgG(-) EBNA-1 IgG(+)	15 (%10.6)	102 (%3)	44 (%2.6)	30 (%1.7)	8 (%2.3)	199 (%2.7)
VCA IgM(+) VCA/EA IgG(+) EBNA-1 IgG(+)	0 (%0)	71 (%2.1)	26 (%1.5)	14 (%0.8)	5 (%1.4)	116 (%1.6)
Diğer Atipik Profiller	20 (%14.1)	235 (%6.8)	82 (%4.8)	70 (%4.1)	9 (%2.6)	416 (%5.6)
TOPLAM SAYI	142 (%100)	3432 (%100)	1720 (%100)	1721 (%100)	348 (%100)	7363 (%100)

Tablo-3. Atipik Profillerde Olası Nedenler ve Yapılması Gereken İleri İncelemeler.

Atipik profil	Olası nedenler	İleri inceleme
İzole VCA IgM pozitifliği	<ul style="list-style-type: none"> VCA IgG'den daha erken pozitifleşme RF, otoantikorlar, CMV veya Parvovirüs B19 enfeksiyonu ile ilişkili antikorlar yalancı pozitifliği 	İmmunoblot yöntemi, heterofil antikorların bakılması veya EBV DNA'nın kanda saptanması
İzole VCA IgG pozitifliği	<ul style="list-style-type: none"> EBV VCA IgM akut enfeksiyonda VCA IgG'den 1-2 hafta sonra ortaya çıkabilir EBV VCA IgM akut enfeksiyonda düşük düzeyde olabilir (testlerde yalancı negatiflik) ya da hiç sentezlenmeyebilir Geçirilmiş enfeksiyonda EBNA1 IgG düşük düzeyde olabilir (testlerde yalancı negatiflik) ya da hiç sentezlenmeyebilir İmmün yetmezlikli hastalarda var olan antikor zaman içerisinde kaybolabilir 	IgG immünoblot, VCA IgG avidite testleri, viral genom araştırmaları, heterofil antikor testleri, testlerin tekrarı
EBNA-1 IgG, VCA IgG ve VCA IgM'nin birlikte pozitifliği	<ul style="list-style-type: none"> Yakın dönem enfeksiyon Primer enfeksiyonun geçiş fazı veya konvalesans dönemi Geçirilmiş enfeksiyonda IgM'nin persistansı Re-aktivasyona bağlı olarak VCA IgM ve EBNA-1 IgG'nin birlikte pozitifleşmesi CMV, Parvovirüs B19, <i>T. gondii</i>, hepatit A, HIV'e bağlı yanlış pozitiflik 	EBV IgM için immünoblot yöntemi, IgG antikorlu immünoblot testleri, VCA IgG aviditesi, EBV DNA'nın araştırılması
İzole EBNA1 IgG pozitifliği	<ul style="list-style-type: none"> İmmün baskılanmış bireylerde VCA IgG'nin görülüp VCA IgM veya EBNA-1 IgG'nin görülmemesi VCA IgG üretiminde yetersizlik meydana gelmesi veya antikorların zamanla kaybolması 	EA(D) IgG'nin pozitifliği, IgG için immünoblot yöntemi

Tartışma

Sorunlu olan EBV serolojisinin değerlendirilmesi hastanın klinik ve serolojik izlemine gerektirmektedir. EBV enfeksiyonunun serolojik tanısında sorun olan atipik profiller diğer serolojik yöntemlerle de benzer oranlarda görülebilmektedir (3). Atipik profillerin değerlendirilmesi Tablo-3'te özetlenmiştir.

İzole VCA IgM pozitifliği

1. VCA IgG'den daha erken pozitifleştiğinde izole VCA IgM pozitifliği erken dönem akut enfeksiyonu gösterir.
2. Romatoid faktör, otoantikolar, CMV veya Parvovirüs B19 enfeksiyonu ile ilişkili antikolar yalancı pozitif sonuçlara neden olabilir (4).

EBV VCA IgM genellikle VCA IgG ile aynı zamanda ortaya çıkar. Özgül IgM antikorunun doğrulanması, immunoblot yöntemi, heterofil antikoların bakılması ve EBV DNA'nın kanda saptanması ile mümkündür. Akut enfeksiyon hastalarının %85'inde üç ay boyunca saptanan anti-EA(D) IgG de saptanabilir (5). Çalışmamızda rutin laboratuvar uygulamalarında izole VCA IgM pozitifliği oranı %0.3 (15/7363) olarak saptanmıştır.

İzole VCA IgG pozitifliği

1. Bazı olgularda EBV VCA IgM akut enfeksiyonda VCA IgG'den 1-2 hafta sonra ortaya çıkabilir.
2. Bazı olgularda EBV VCA IgM akut enfeksiyonda düşük düzeyde olabilir (testlerde yalancı negatiflik) ya da hiç sentezlenmeyebilir.
3. Hastaların yaklaşık %5'inde, geçirilmiş enfeksiyonda EBNA-1 IgG düşük düzeyde olabilir (testlerde yalancı negatiflik) ya da hiç sentezlenmeyebilir.
4. İmmün yetmezlikli hastalarda var olan antikor zaman içerisinde kaybolabilir.

Sonuç itibarıyla, izole VCA IgG profili, EBNA-1 IgG'nin kaybolduğu geçirilmiş enfeksiyonlu olgularda veya akut enfeksiyonda VCA IgM'nin gecikmiş veya erken kaybolmasıyla görülebilir. Bu tablo bazı kaynaklara göre rutin laboratuvar uygulamalarının yaklaşık %7'sinde, EBV ile karşılaşmış olguların %8'inde görülmekte ve bu oran ilerleyen yaşta antikor kaybı nedeni ile artmaktadır (6). Bizim rutin laboratuvar çalışmamızda da bu oran %5,1 oranında saptanmıştır.

EBNA-1 IgG, VCA IgG ve VCA IgM'nin birlikte pozitifliği

VCA IgM akut enfeksiyondan sonra birkaç ay daha pozitif kalabilir, ayrıca EBV re-aktivasyonunda da ortaya çıkabilir. Sonuç olarak EBNA-1 IgG, VCA IgG ve IgM aynı anda şu hasta gruplarında pozitif görülebilmektedir:

1. Yakın dönem enfeksiyon
2. Primer enfeksiyonun geçiş fazı
3. Konvalesans dönemi veya geçirilmiş enfeksiyonda IgM'nin kalıcı olması,

4. Re-aktivasyona bağlı olarak VCA IgM ve EBNA-1 IgG'nin birlikte pozitifleşmesi sonucunda görülebilmektedir. Re-aktivasyon immünitesi sağlam kişilerde halen nadir ve genellikle kısa süren, klinik olarak önemsiz bir tablodur fakat immün yetmezlikli olgularda ciddi komplikasyonlara yol açabilir.

Bu serolojik tablo nadir görülmektedir, fakat bazı kaynaklarda rutin laboratuvar uygulamalarının yaklaşık %5'i olarak bildirilse de (6), çalışmamızdaki veriler ışığında bu oran %1.6 (116/7363) olarak saptandı.

Ek olarak, testin belirli bir süre sonra tekrar edilmesi de antikor profillerindeki değişikliklerin saptanmasına olanak sağlar. Bazı enfeksiyonlarda (CMV, Parvovirüs B19, Toxoplasma gondii, Hepatit A veya HIV) VCA IgM yalancı olumlulukları görülebilmektedir (8). VCA IgG aviditesinin bakılması özellikle faydalıdır, düşük avidite seviyeleri yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyonlara işaret ederken, yüksek avidite seviyeleri geçirilmiş enfeksiyon ve re-aktivasyon lehine yorumlanmalıdır (9-10).

Heterofil antikoların kullanımı tartışmalıdır çünkü bazı çalışmalarda yüksek duyarlılık oranlarından bahsedilirken (geçici enfeksiyonların %94'ü) (7), bazı çalışmalarda da EBNA-1 IgG, VCA IgG, VCA IgM ve heterofil antikoların birlikte pozitif olduğu çok az olgu bildirilmiştir (11).

EBV DNA'nın araştırılması re-aktivasyonun tanısında faydalıdır fakat tek bir viral yük çalışmasıyla re-aktivasyon tanısı konulamaz, kandaki viral yükün zaman içerisindeki seyrini bilmek gereklidir. Sonuç olarak; EBV DNA hem re-aktivasyon hem primer enfeksiyonda kanda pozitif bulunmakla birlikte bu ikisinin ayrımı tek bir örnekten çalışılan test ile mümkün değildir (12).

İzole EBNA-1 IgG pozitifliği

VCA IgM genellikle VCA IgG ile aynı zamanda ortaya çıkar fakat IgM birkaç hafta içerisinde kaybolurken, VCA IgG bireylerde ömür boyu pozitif kalmaktadır. EBNA-1 klinik bulguların başlangıcından itibaren genellikle 3-4 haftalık bir süreyle saptanamaz (13).

İmmün baskılanmış bireylerde VCA IgG'nin görülüp VCA IgM veya EBNA-1 IgG'nin görülmemesinden çokça bahsedilmiş (13,14); fakat VCA IgG'nin yokluğunda EBNA-1 IgG'nin pozitif olmasına imkânsız gözle bakılmıştır (15). Bununla beraber rutin laboratuvar uygulamalarında tüm EBNA-1 IgG pozitif serolojisi bulunan olguların %5.3'ünde izole EBNA-1 IgG pozitifliği olduğu bildirilmiştir (16). Kendi laboratuvarımızdaki çalışmamızda bu oran %2.7 olarak saptanmıştır (199/7363).

Yakın zamanda geliştirilen farklı test yöntemleri, EBV enfeksiyonu tanısında ilerleme kaydedilmesini sağlamıştır. Laboratuvarında uygulanacak test yönteminin seçilmesinde testin bilimsel ve teknik olarak uygunluğu, ekonomik imkanlar (maliyetler arası farklılıkların sosyal güvenlik kurumları tarafından karşılanabilirliği), laboratu-

varın fiziksel şartlarının uygunluğu ve yeterli eğitilmiş personelin varlığı gibi çeşitli etkenler göz önünde bulundurulmalıdır.

Sonuç

Bu çalışmada, EBV ile karşılaşma oranı %81 olup toplumumuzdaki seropozitiflik ile uyumludur. Klinik yorum sorunu yaşanan atipik profil oranı %15'dir. Sorunlu olan EBV serolojisini değerlendirilmesi hastanın klinik izlemi

ve serolojik izlemini gerektirmektedir. EBV enfeksiyonunun serolojik tanısında sorun olan atipik profiller diğer serolojik yöntemlerle de benzer oranlarda görülebilmektedir (3).

Çok sayıda örnek gelen merkezlerde otomasyona uygunluğu, öznel olmaması ve hızlı sonuç vermesi nedeni ile EBV serolojik tanısında ELFA kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Aydemir Ş, Erensoy S. Epstein-Barr virüsün seroprevalansı: Bir alan çalışması. *İnfeksiyon Dergisi* 1999;3(13):275-80.
2. Erensoy S, Zeytinoğlu A. Epstein Barr Virüs (Lymfocryptovirus, HHV-4). In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (eds). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*, 2.cilt, 3.Baskı, Nobel Tıp Kitapevleri; 2008:1672-79.
3. De Paschale M, Clerici P. Serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection: Problems and solutions. *World J Virol* 2012;1(1):31-43.
4. Robertson P, Beynon S, Whybin R *et al.* Measurement of EBV-IgG anti-VCA avidity aids the early and reliable diagnosis of primary EBV infection. *J Med Virol* 2003;70(4):617-23.
5. Bauer G. Simplicity through complexity: Immunoblot with recombinant antigens as the new gold standard in Epstein-Barr virus serology. *Clin Lab* 2001;47(5-6):223-30.
6. De Paschale M, Agrappi C, Manco MT, Mirri P, Viganò EF, Clerici P. Seroepidemiology of EBV and interpretation of the "isolated VCA IgG" pattern. *J Med Virol* 2009;81(2):325-31.
7. Nystad TW, Myrmet H. Prevalence of primary versus reactivated Epstein-Barr virus infection in patients with VCA IgG-, VCA IgM- and EBNA-1-antibodies and suspected infectious mononucleosis. *J Clin Virol* 2007;38(4):292-7.
8. Naveau S, Delfraissy JF, Poitrine A, Poynard T, Chaput JC. Simultaneous detection of IgM antibodies against the hepatitis A virus and the viral capsid antigen of Epstein-Barr virus in acute hepatitis. *Gastroenterol Clin Biol* 1985;9(2):109-12.
9. De Ory F, Antonaya J, Fernández MV, Echevarría JM. Application of low-avidity immunoglobulin G studies to diagnosis of Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *J Clin Microbiol* 1993;31(6):1669-71.
10. Gray JJ. Avidity of EBV VCA-specific IgG antibodies: distinction between recent primary infection, past infection and reactivation. *J Virol Methods* 1995;52(1-2):95-104.
11. Klutts JS, Ford BA, Perez NR, Gronowski AM. Evidence based approach for interpretation of Epstein-Barr virus serological patterns. *J Clin Microbiol* 2009;47(10):3204-10.
12. Maurmann S, Fricke L, Wagner HJ, *et al.* Molecular parameters for precise diagnosis of asymptomatic Epstein-Barr virus reactivation in healthy carriers. *J Clin Microbiol* 2003;41(12):5419-28.
13. De Paschale M, Agrappi C, Manco MT, Mirri P, Viganò EF, Clerici P. Seroepidemiology of EBV and interpretation of the "isolated VCA IgG" pattern. *J Med Virol* 2009;81(2):325-31.
14. Bauer G. The rational basis for efficient Epstein-Barr virus (EBV) serology. *Clin Lab* 1995;4(41):623-34.
15. Hess RD. Routine Epstein-Barr virus diagnostics from the laboratory perspective: Still challenging after 35 years. *J Clin Microbiol* 2004;42(8):3381-7.
16. García T, Tormo N, Gimeno C, Navarro D. Assessment of Epstein-Barr virus (EBV) serostatus by enzyme immunoassays: Plausibility of the isolated EBNA-1 IgG positive serological profile. *J Infect* 2008;57(4):351-3.

Determination of the association between the C677T and A1298C polymorphisms of the MTHFR gene and the development risk of azoospermia and oligozoospermia in Turkish infertile men

İnfertil Türk erkeklerinde MTHFR genindeki C677T ve A1298C polimorfizmlerinin azosperm ve oligosperm gelişim riski üzerindeki etkisinin araştırılması

Vardarlı A T¹ Bozok Cetintas V¹ Eroglu Z¹ Semerci B² Ulukus M³ Tavmergen E³

¹Ege University Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Izmir, Turkey

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

³Ege University Faculty of Medicine, Department of Gynecology and Obstetrics, Izmir, Turkey

Summary

Aim: We aimed to investigate the relationship between unexplained male infertility, and the -677C/T (rs1801133) and -1298A/C (rs1801131) polymorphisms of the MTHFR gene in a group of Turkish infertile men with non-obstructive azoospermia and severe oligozoospermia in this study.

Materials and Methods: Study group includes 50 non-obstructive azoospermic patients, 50 severe oligospermic patients and 50 healthy controls with normal sperm parameters who had had more than one child. Genotyping was performed by generated amplicons from melting curve analysis after real time PCR.

Results: The distribution of the 677CC genotype was significantly higher in the control group than the infertile group ($p=0.046$). There was a significant frequency of the polymorphic T allele in infertile patients higher than the control group ($p=0.015$). Neither the frequency, nor the allelic distribution of A1298C genotype was different between infertile groups compared with the control.

Conclusions: The MTHFR 677TT genotype is a genetic risk factor for unexplained male infertility, especially in the group with oligospermia and non-obstructive azoospermia.

Key Words: MTHFR, C677T, A1298C, polymorphism, azoospermia, oligospermia.

Özet

Amaç: Bu çalışmada, non-obstrüktif azospermik ve şiddetli oligospermik infertil Türk erkeklerinde açıklanamayan infertilite ile MTHFR -677C/T (rs1801133) ve -1298A/C (rs1801131) gen polimorfizmleri arasındaki ilişkinin araştırılmasını amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışma grubu, non-obstrüktif azospermik 50 hasta, şiddetli azospermik 50 hasta ve sperm parametreleri normal olup birden fazla çocuğu olan sağlıklı 50 bireyden oluşmaktadır. Genotipleme, realtime PCR sonrası erime eğrisi analizi ile gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: 677CC genotipinin dağılımı kontrol grubunda infertil gruptan belirgin olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0.046$). İnfertil hasta grubunda polimorfik T alel frekansı kontrol grubundan daha yüksektir ($p=0.015$). A1298C genotipi için ise infertil grup ve kontrol grubu arasında frekans ve alelik dağılım açısından herhangi farklılık saptanmamıştır.

Sonuç: MTHFR 677TT genotipi özellikle oligospermli ve non-obstrüktif azospermli grupta açıklanamayan erkek infertilitesi için genetik risk faktörüdür.

Anahtar Sözcükler: MTHFR, C677T, A1298C, polimorfizm, azosperm, oligosperm.

Corresponding Author: Asli TETİK VARDARLI

Ege University Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Izmir, Turkey

Received: 20.01.2014

Accepted: 28.02.2014

Introduction

Infertility is a reproductive health problem that affects approximately 15% of all couples in the human population which defines as disability to conceive after 1 year of trying (1-3). Male factor has an important role in 50 % of the infertile couples (1). Numerous genes are necessary for normal sexual development, testis determination, testis descent, and spermatogenesis. Polymorphisms or mutations of these genes which consider as potential risk factors may cause spermatogenic failure (4). 10-15% of the male infertility due to severe oligozoospermia and azoospermia has been associated with a number of genetic risk factors such as chromosomal aberrations, gene mutations and polymorphisms (4-8).

Folate is necessary for DNA synthesis which is important for the development of spermatozoa and oocytes, methylation procedure and protein synthesis (2,7,9). Folate deficiency occurs frequently and known as a risk factor for various diseases, including cardiovascular diseases, neural tube defects and infertility (7,10-15). Homocysteine is a sulfur containing amino acid in methionine metabolism (7,16). Homocysteine concentration is influenced by deficiencies of essential co-factors as Vitamin B12, folic acid and polymorphisms or mutations in the enzyme coding sequence of the genes which is involved in homocysteine metabolism (16). Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) enzyme plays an important role in folate metabolism and catalyses the remethylation of homocysteine to methionine (7,17). MTHFR enzyme catalyzes the conversion of 5,10- methylenetetrahydrofolate to 5-methyltetrahydrofolate, a co-substrate for homocysteine re-methylation to methionine (18). It was reported that adult male mice testis have highest MTHFR levels than other major organs. That study indicates the importance of the MTHFR enzyme in spermatogenesis (19). To date severe mutations and polymorphisms have been identified in the MTHFR gene. -677C/T (rs1801133) and -1298A/C (rs1801131) are two well described, common polymorphisms in the MTHFR gene.

-677C/T (rs1801133) transition was first identified polymorphism in MTHFR gene which causes from cystidine to timin transversion at nucleotid 677. This genetic variant changes an alanine to a valine residue and encodes a thermobile form of MTHFR which decreases the enzymatic activity and increases the homocysteine levels by approximately 35% in heterozygote (CT) and 70% in homozygote polymorphic (TT) genotypes (14,18). -1298A/C (rs1801131) is another common variant of polymorphism in the MTHFR gene which converts adenine to cytosine substitution at nucleotide 1298 (20). This genetic variant changes a glutamine to an alanine and also encodes a thermobile

form of MTHFR which decreases the enzymatic activity and increases the homocysteine levels.

The aim of this study was to investigate the frequencies of the -677C/T (rs1801133) and -1298A/C (rs1801131) polymorphisms of the MTHFR gene in patients with unexplained male infertility and was to evaluate their association with susceptibility to non-obstructive azoospermia or severe oligozoospermia.

Materials and Methods

One hundred infertile patients were recruited from the Ege University Urological Clinic and Family Planning and Infertility Investigation Centre and categorized into two groups according to the sperm analyses: 1st group was non-obstructive azoospermic patients (n=50); 2nd group was patients with isolated oligospermia with sperm density $<10 \times 10^6$ /ml (n=50). Control group was recruited from patients who had normal sperm parameters and more than one child (n=50). All participants gave their written informed consent. Semen analysis was performed strictly according to World Health Organization (WHO) 1999 guidelines. The diagnosis of azoospermia or severe oligozoospermia was made of the basis of two semen analyses performed according to the WHO recommended procedure. Non-obstructive azoospermia was determined after historical and physical examination, sperm analyses (including dip test), endocrine profile (FSH, LH, testosterone, Prl), ultrasound testicular volume and seminal vesicle valuation. Female causes of infertility were excluded from the initial study according to the information reported on the medical chart.

Blood specimens were collected in tubes containing EDTA. MTHFR -677C/T (rs1801133) and -1298A/C (rs1801131) gene polymorphisms were studied by real-time online PCR. Genomic DNA was extracted from peripheral leukocytes of the subjects using the High Pure PCR Template Preparation Kit (Roche Applied Science, Mannheim, Germany). Primers and probes were designed for detection of the MTHFR -677C/T (rs1801133) gene polymorphism. PCR master mix and conditions for MTHFR -677C/T detection were as follows; 5.4 μ l H₂O, 0.6 μ l 25 mM MgCl₂, 0.5 μ l each primers (Forward Primer: 5'-CGAAGCAGGGAGCTTTGAGGCTG-3', Reverse Primer: 5'-AGGACGGTGCGGTGA GAGAGTG-3'), 0.5 μ l each probes (Fluorescein probe: 5'-TGACCTGAAGCACTTGAA GGAGAAGGTGTC-FI-3', LCRed640 probe: 5'-LCRed640CGGGAGCCGATTTCAT CAT-P-3'), 1 μ l LightCycler Master Hybridization Probes (Roche Applied Science), 1.5 μ l genomic DNA and denaturation (94°C for 2 min), 45 cycles amplification (94°C for 0 s; 55°C for 10 s; 72°C for 15 s), melting analysis (94°C for 0 s, 40°C for 5 s, and 80°C 0 s, with a ramp rate of 0.6 in a step acquisition mode) and cooling step at 40°C for 30 s.

MTHFR A1298C LightMix® Kit (TIB MOLBIOL) was used to analyse the MTHFR -1298A/C (rs1801131) gene polymorphism. PCR master mix and conditions for MTHFR (-1298A/C) detection were as follows; 9.4 µl H₂O, 1.6 µl 25 mM MgCl₂, 2 µl reagent mix (parameter specific reagents containing primers and probes) (Tib Molbiol), 2 µl LightCycler FastStart DNA Master Hybridization Probes (Roche Applied Science), 5 µl genomic DNA and denaturation (95°C for 10 min), 45 cycles amplification (95°C for 5 s; 60°C for 10 s; 72°C for 15 s), melting analysis (95°C for 20 s, 40°C for 20 s, and 85°C 0 s, with a ramp rate of 0.2 in a continuous acquisition mode) and cooling step at 40°C for 30 s. All experiments were carried out on the LightCycler™ Instrument (Roche Applied Science; Mannheim, Germany). Polymorphic alleles were identified by the specific melting temperatures (T_m) of the resulting amplicons.

For C677T polymorphisms, individuals with two copies of the C allele (C/C) show a single melting peak at 63.1°C, individuals with two copies of the T allele (T/T) show a single melting peak at 54.6°C, and individuals with both alleles (C/T) show two melting peaks at 54.6°C and 63.1°C in the melting curve analysis.

For A1298C polymorphisms, individuals with two copies of the A allele (A/A) show a single melting peak at 65°C, individuals with two copies of the C allele (C/C) show a single melting peak at 59°C, and individuals with both alleles (A/C) show two melting peaks at 59°C and 65°C in the melting curve analysis.

Statistical Analysis

All statistical analyses were conducted by SPSS statistical package, version 15.0. Distributions of continuous variables in groups were expressed as mean ± standard deviation. Categorical variables were compared between groups by use of χ^2 test. A value of $p < 0.05$ was considered significant.

Results

The distributions of genotype and allele frequencies were compared between unexplained infertile men and controls as well as infertile men with non-obstructive azoospermic vs. control group, oligozoospermic vs. control group as shown in Table-1 and Table-2.

Among the whole group of unexplained infertile men the frequencies of the 677C/C, 677C/T and 677T/T genotypes were 44%, 44% and 12% respectively. In the control group 677C/C genotype was present in 60% and 677C/T in 40% of the healthy controls. Homozygote polymorphic T/T genotype did not find in the control group. For A1298C polymorphism A/A, AC and C/C genotypes were present in 45%, 41% and 14% of the patients and 38%, 44% and 18% of the control group respectively. The distribution of 677CC genotype was significantly higher in control group than infertile group ($p= 0.046$; Table-1). There was a significant frequency of the polymorphic T allele in infertile patients higher than the control group (34% vs.20%, $p=0.015$, Table-1).

In the subgroup analyses; 677C/C, 677C/T and 677T/T genotypes were found in 46%, 44% and 10%; 1298A/A, 1298C/C and 1298A/C genotypes were found in 42%, 46% and 12% of the azoospermic patients respectively (Table-2). In the oligospermic patients; 677C/C, 677T/T and 677C/T genotypes were found in 42%, 44% and 14% of the cases; 1298A/A, 1298C/C and 1298A/C genotypes were found in 48%, 36% and 16% of the cases, respectively (Table-2). Neither the frequency of genotypes nor the allelic distribution was significantly different between infertile subgroups with oligospermia and non-obstructive azoospermia.

The combined haplotype frequencies were shown in Table 3 and our results displayed that patients carrying the MTHFR 677T/1298A haplotype is significantly higher in the infertile group ($p=0.045$, OR= 2.621) (Table-3).

Table-1. Genotype Distribution and Allele Frequency of the MTHFR C677T and A1298C Polymorphisms in the Control and Infertile Groups.

Polymorphisms	Genotypes	Control n=50	Infertil n=100	p	OR	95%CI
C677T	CC	30 (60%)	44 (44%)	0.046		R
	CT	20 (40%)	44 (44%)	0.727	0.523	0.262-1.044
	TT	0 (0 %)	12 (12%)	0.483	1.178	0.591-2.349
	CT+TT	20 (20%)	56 (56%)	0.046	1.909	0.955-3.806
	C	80 (80%)	132 (66%)	0.015	0.485	0.274- 0.858
	T	20 (20%)	68 (34%)		2.060	1.164-3.646
A1298C	AA	19 (38%)	45 (45%)	0.484		R
	AC	22 (44%)	41 (41%)	0.860	0.884	0.445-1.756
	CC	9 (18%)	14 (14%)	0.631	0.741	0.296-1.054
	AC+CC	31 (31%)	55 (55%)	0.037	0.749	0.374-1.499
	A	60 (60%)	131(65.5%)	0.374	1.265	0.771-2.076
	C	40 (40%)	69 (34.5%)		0.790	0.481-1.296

* OR: Odds ratio, CI: Confidence interval, R: Reference genotype

Table-2. Genotype Distribution of the MTHFR C677T and A1298C Polymorphisms in Infertile Subgroups.

Genotype	Infertile sub-groups		<i>p</i>	Control vs. Azospermia		<i>p</i>	Control vs. Oligozoospermia		
	Azoospermia n=50	Oligozoospermia n=50		OR	95%CI		OR	95%CI	
C677T	CC	23 (46%)	21 (42%)	0.229		R	0.109	R	
	CT	22 (44%)	22 (44%)	0.839	1.178	0.532-2.609	0.839	1.178	0.532-2.609
	TT	5 (10%)	7 (14%)	0.765	0.567	0.256-1.255	0.614	0.482	0.217-1.071
A1298C	AA	21 (42%)	24 (48%)	0.838		R	0.419	R	
	AC	23 (46%)	28 (36%)	0.999	1.084	0.493-2.384	0.317	1.619	0.735-3.568
	CC	6 (12%)	8 (16%)	0.576	0.621	0.203-1.898	0.999	0.867	0.305-2.467

* OR: Odds ratio, CI: Confidence interval, R: Reference genotype.

Table 3: Combined Haplotype Frequencies of C677T and A1298C Polymorphisms.

Haplotypes		EM Frequencies			P**	OR	%95CI
C677 T	A1298C	Control	Infertile	R			
C	A	23	34	0.232		R	
C	C	18	32	0.644	1.203	0.550–2.632	
T	A	8	31	0.045	2.621	1.024–6.712	
T	C	1	3	0.551	2.029	0.199–20.738	

*Estimated frequencies calculated by Helix Tree Genetic Analyses V.0.9 Software.

**Logistic Regression Analyses, R: Reference genotype.

Discussion

Folate cycle is essential for various cellular functions which are involved in such processes as DNA synthesis, methylation procedure and protein synthesis (16). MTHFR is a regulatory enzyme in the homocysteine/folate pathway (15). The -677C/T (rs1801133) and -1298A/C (rs1801131) variants of the MTHFR gene has been reported to result in reduced enzymatic activity and impaired folate metabolism leading to increased homocysteine levels (11,12,21). There might be several possible mechanisms to explain the relation between the MTHFR C677T gene polymorphism and unexplained male infertility. DNA methylation is necessary for spermatogenesis. C677T polymorphism of the MTHFR gene increased the DNA hypomethylation and affects the differentiation of the germ cells. MTHFR C677T polymorphism reduced the enzymatic activity and increased the homocysteine levels. High level of homocysteine can lead to auto-oxidation which can damage the germ line DNA and sperm plasma membrane (4,14,15).

To date, there are several studies analyzed the association of the MTHFR C677T and A1298C polymorphisms in unexplained infertile males with non-obstructive azospermia and severe oligozoospermia.

There are several studies performed in the populations and investigated the association between MTHFR gene

polymorphisms and infertility (14,15,22). Their findings indicated an association of C677T polymorphism with unexplained infertility and they suggested that C677T gene polymorphism is a genetic risk factor for unexplained male infertility. It was reported that the frequency of the MTHFR TT homozygote and the CT heterozygote genotypes was significantly higher in the unexplained infertile patients, whereas MTHFR A1298C did not associated with infertility (23,24). However there are some contradictory results that reports MTHFR C677T gene polymorphism is not a risk factor in unexplained infertility (14,25). We thought that this discrepancy may depend on ethnic or geographic factors of the populations.

In our study, we investigated a possible association of C677T and A1298C polymorphisms in MTHFR gene on unexplained male infertility in a group of Turkish infertile men with non-obstructive azospermia and severe oligozoospermia. We found that the frequencies of the T allele and the T allele carrier genotypes (CT+TT) were significantly higher in unexplained infertile patients (34%; 56%, respectively) than in control group (20%; 20%, respectively).

Conclusion

We conclude that the MTHFR 677TT genotype is a genetic risk factor for unexplained male infertility, especially with oligospermia and non-obstructive

azoospermia in unexplained infertile males.

MTHFR A1298C polymorphism was not associated with risk of the development of unexplained infertility in our group of oligospermic and non-obstructive azoospermic patients. Our findings supported by the other studies

indicating that there is no relation (14,22-24). Our study is the first one in the Turkish population which shows that MTHFR C677T polymorphism is associated with the risk of the development of unexplained infertility.

References

1. Ebisch IM, Pierik FH, De Jong FH, Thomas CMG, Steegers-Theunissen RPM. Does folic acid and zinc sulphate intervention affect endocrine parameters and sperm characteristics in men? *International Journal Of Andrology* 2006;29(2):339-45.
2. Ebisch IMW, Thomas CMG, Peters WHM, Braat DDM, Steegers-Theunissen RPM. The importance of folate, zinc and antioxidants in the pathogenesis and prevention of subfertility. *Human Reproduction* 2007;13(2):163-74.
3. Seshagiri PB. Molecular insights into the causes of male infertility. *J Biosci* 2001;26(4 Suppl):429-35.
4. Ferlin A, Arredi B, Foresta C. Genetic causes of male infertility. *Reproductive Toxicology* 2006;22(2):133-41.
5. De Kretser DM. Male infertility. *Lancet* 1997;349(9054):787-90.
6. Dohle GR, Halley DJJ, Van Hemel JO, Van Den Ouwel AMW, Pieters MHEC, Weber RFA. Genetic risk factors in infertile men with severe oligozoospermia and azoospermia. *Human Reproduction* 2002;17(1):13-6.
7. Han-Chul Lee, Yu-Mi Jeong, Sook Hwan Lee, et al. Association study of four polymorphisms in three folate-related enzyme genes with non-obstructive male infertility. *Human Reproduction* 2006;21(12):3162-70.
8. Varinderpal SD, Mohd S, Syed AH. Associations of MTHFR DNMT3b 4977 bp deletion in mtDNA and GSTM1 deletion, and aberrant CpG island hypermethylation of GSTM1 in non-obstructive infertility in Indian men. *Mol Human Reprod* 2007;13(4):213-22.
9. Peng F, Labelle LA, Rainey B, Tsongalis GJ. Single nucleotide polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene are common in US Caucasian and Hispanic American populations. *Int J Mol Med* 2001;8(5):509-11.
10. Botto N, Andreassi MG, Manfredi S, et al. Genetic polymorphisms in folate and homocysteine metabolism as risk factors for DNA damage. *European Journal of Human Genetics* 2003;11(9):671-8.
11. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AGA. Quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1995;274(13):1049-1057.
12. Fletcher O, Kessling AM. MTHFR association with arteriosclerotic vascular disease? *Hum Genet* 1998;103(1):11-21.
13. Gos M, Szpecht-Potocka A. Genetic basis of neural tube defects. II. Genes correlated with folate and methionine. *J Appl Genet* 2002;43(4):511-52.
14. Singh K, Singh SK, Sah R, Singh I, Raman R. Mutation C677T in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with male infertility in an Indian population. *Int J Androl* 2005; 28(2):115-9.
15. Zhou-Cun A, Yang Y, Zhang S-Z, Li N, Zhang W. Single nucleotide polymorphism C677T in the methylenetetrahydrofolate reductase gene might be a genetic risk factor for infertility for Chinese men with azoospermia or severe oligozoospermia. *Asian J Androl* 2007;9(1):57-62.
16. Chambers JC, Kooner JS. Homocysteine: A novel risk factor for coronary heart disease in UK. *Indian Asians Heart* 2001;86(2):121-2.
17. Goyette P, Pai A, Milos R, Frosst P, et al. Gene structure of human and mouse methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Mammalian Genome* 1998;9(8):652-6.
18. Narayanan S, Mcconnell J, Little J, et al. Associations between two common variants C677T and A1298C in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and measures of folate metabolism and DNA stability (strand breaks, misincorporated uracil, and DNA methylation status) in human lymphocytes in vivo. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(9):1436-43.
19. Kelly TL, Neaga OR, Schwahn BC, Rozen R, Trasler JM. Infertility in 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR)-efficient male mice is partially alleviated by lifetime dietary betaine supplementation. *Biology Of Reproduction* 2005;72(3):667-77.
20. Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: A common mutation methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995;10(1):111-3.
21. Devi RRA, Govindaiah V, Ramakrishna G, Naushad SM. Prevalence of methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism in South Indian population. *Current Science* 2004;86(4):440-3.
22. Bezold G, Lange M, Peter RU. Homozygous methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation and male infertility. *N Engl J Med* 2001;344(15):1172-3.
23. Lee HC, Jeong YM, Lee SH, et al. Association study of four polymorphisms in three folate-related enzyme genes with non-obstructive male infertility. *Human Reproduction* 2006;21(12):3162-70.
24. Park JH, Lee HC, Jeong YM, et al. MTHFR C677T polymorphism associates with unexplained infertile male factors. *J Assist Reprod Genet* 2005;22(9-10):361-8.
25. Stuppia L, Gatta V, Scarcioffa O, et al. The methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism and male infertility in Italy. *J Endocrinol Invest* 2003;26(7):620-2.

Görüntüleme eşliğinde subkutanöz venöz port yerleştirilmesi: Tek merkez deneyimi

Imaging guided implantation of subcutaneous venous ports: A single center experience

Çelikyay F¹ Yüksekaya Z R¹ Almus F¹ Öztürk B²

¹Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

²Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Onkoloji Bilim Dalı, Tokat, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada ultrasonografi ve floroskopi eşliğinde yerleştirilen subkutanöz venöz port olgularının bulgu ve sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Haziran 2012-Mayıs 2013 tarihleri arasında subkutanöz venöz port yerleştirilen 40 (17 kadın, 23 erkek; ortalama yaş: 57.63 ± 12.28) olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların demografik özellikleri, primer tanıları, port yerleştirilme endikasyonları, işlem tekniği, portun implantasyonu sonrası kullanım süresi, işlem sırasında ve kullanım sırasında gelişen komplikasyonlar ve çıkarılan port sayısı ile çıkarılma nedenleri araştırıldı.

Bulgular: Otuz yedi olguda sağ internal juguler ven ve 3 olguda sol internal juguler ven ponksiyonu yapıldı. Hiçbir hastada hematoma, hemotoraks ve pnömotoraks ile arteriyel ponksiyon gibi erken dönem gelişmedi. Tüm hastalarda port kateterin ucu atriokaval bileşke ya da sağ atrium üst kısmında olacak şekilde yerleştirildi. Portların kullanım süresi 3-327 (Ortalama: 141.5 ± 97.32) gün arasında değişmekteydi.

Sonuç: Subkutanöz venöz port yerleştirilmesi, oluşabilecek sorunların bilinmesi ve bunlara yönelik gerekli önlemler alınarak ultrasonografi ve floroskopinin sağladığı kolaylıkla radyoloji ünitelerinde güvenli olarak yapılabilir.

Anahtar Sözcükler: Subkutanöz venöz port, internal juguler ven, ultrasonografi, floroskopi.

Summary

Aim: In this study, it is aimed to evaluate the results of ultrasound and fluoroscopy guided subcutaneous venous implantations.

Materials and Methods: Between June 2012 and May 2013, 40 patients (17 female, 23 male; mean age: 57.63 ± 12.28) who underwent subcutaneous venous port implantations were evaluated retrospectively. The demographic features, primary diagnosis, indications of implantation, technique of the implantation process, mean duration of port usage, the complications during the implantation process and during the port usage, the number of cases in which the port was removed, and the causes of the port removal were investigated.

Results: Right internal jugular venous access was used in 37 patients, while left internal jugular venous access was used in 3 patients. There were no early period complications such as hematoma, pneumothorax, hemothorax, and arterial puncture. The tip of the port was placed in the junction of the right atrium and superior cava vein or in the proximal right atrium in all patients. The duration of the port usage was 3-327 days (mean: 141.5 ± 97.32 days).

Conclusion: The ultrasound and fluoroscopy guided implantation of the venous ports can be safely performed with the knowledge of the probable complications, and when taking some preventions at radiology departments.

Key Words: Subcutaneous venous port, internal jugular vein, ultrasound, fluoroscopy.

Yazışma Adresi: Fatih ÇELİKİYAY

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 13.01.2014 Kabul Tarihi: 04.03.2014

Giriş

Subkutanöz venöz portlar aralıklı ya da uzun süren infüzyon tedavileri alan hastalarda özellikle onkoloji hastalarında sağladıkları güvenli damar erişimi, düşük enfeksiyon oranı ve hasta yaşam konforuna katkısı nedeniyle diğer venöz kateter uygulamalarına göre bazı avantajlara sahiptir (1). 1980'li yılların başlarından itibaren kullanılmaya başlanan subkutanöz venöz portların girişimsel radyoloji ünitelerinde takılması ise 1992 yılında Morris ve ark. (2) tarafından başlatılmıştır. Bu çalışmada, hastanemiz girişimsel radyoloji ünitesinde yerleştirilen subkutanöz venöz port bulgularımızı ve sonuçlarımızı değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya Haziran 2012-Mayıs 2013 tarihleri arasında hastanemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı Onkoloji bölümünden Radyoloji Anabilim Dalı Girişimsel Radyoloji bölümüne subkutanöz venöz port yerleştirilmesi için gönderilen 40 olgu dahil edildi. Çalışma için etik kurul onamı alındı. Olguların demografik özellikleri, primer tanıları, port yerleştirilme endikasyonları, işlem tekniği, portun implantasyonu sonrası kullanım süresi, işlem sırasında ve kullanım sırasında gelişen komplikasyonlar ve çıkarılan port sayısı ile çıkarılma nedenleri retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların 17'si (%42.5) kadın, 23'ü (%57.5) erkek idi. Hastaların yaşları 26-82 arasında değişmekte olup yaş ortalamaları 57.63 ± 12.28 idi. Tüm olgularda tek lümenli portlar kullanıldı. Beş (%12.5) hastada 9F Lexel titanium-port adult (Lexel S.R.L, Arjantin), 8 (%20) hastada 8F Plastic Dignity Low Profile CT port (Medcomp, ABD), 27 (%67.5) hastada 8F plastic Dignity Mid-Sized CT port (Medcomp, ABD) kullanıldı (Tablo-1).

Tablo-1. Kullanılan Port Tipleri.

Port	Kateter boyutu	Hasta sayısı (%)
Lexel titanium-port adult (Lexel S.R.L, Arjantin)	9F	5 (12.5)
Plastic Dignity Low Profile CT Port (Medcomp, ABD)	8F	8 (20)
Plastic Dignity Mid-sized CT Port (Medcomp, ABD)	8F	27 (67.5)

Üç (%0.7) hastada port rezaruarı sol göğüs ön duvarı diğer hastalarda sağ göğüs ön duvarına yerleştirildi. İşlemler ultrasonografi (US) ve floroskopi eşliğinde bir radyoloji uzmanı ve bir radyoloji araştırma görevlisi tarafından girişimsel radyoloji ünitesinde gerçekleştirildi. Venöz ponksiyon 10 mHz lineer prob kullanılarak Siemens ACUSON Antares US (Siemens Medical Solutions USA, Inc., Issaquah, WA) cihazı ile yapıldı. Floroskopi ise GE marka Innova 3100 DSA (digital

subtraksiyon angiografi) (GE Health Care, Milwaukee, WI, USA) cihazı ile yapıldı.

Port yerleştirme tekniği: Port yerleştirilecek hastalar öncelikle kuagülopati, sistemik enfeksiyon ve kuagülasyonu (kumadin, vb.) ya da yara iyileşmesini (avastin) etkileyen ilaç kullanımı açısından değerlendirildi. Trombosit sayısının $70.000/mm^3$, INR (international normalized ratio) 1.5'in üzerinde olması rölatif kontrendikasyon olarak kabul edildi. Tüm işlemler öncesinde yapılan işlem hakkında hasta bilgilendirildi. İşlem lokal anestezi eşliğinde yapıldı. İşlemden yarım saat önce rutin olarak antibiyotik profilaksisi uygulandı (1 gr. intravenöz sefazolin). İşlem öncesinde venöz ponksiyon yapılacak yeri belirlemek amacıyla her iki internal juguler ven (İJV) değerlendirildi. Sağ İJV tercih edildi. İşlem öncesi işlemi yapan radyolog ve ekibi steril el yıkama tekniği uyguladı ve işlem odasına girmeden önce radyolog ve diğer personel maske ile bone taktı. Venöz ponksiyon ve port yerleştirilecek göğüs ön duvarına mandibula altından göğüs ön duvarını kapsayacak şekilde cerrahi cilt temizliği yapıp ve steril örtü yerleştirildi.

Steril olarak giydirilmiş prob kullanılarak İJV klavikula üst ucuna yakın bir noktada aksiyel planda görüntülandı. Bu düzeye cilt altı lokal anestezi (%1 lidokain) uygulandı. Port kateterinin giriş yeri için 15 numaralı bistüri ile küçük boyutlu cilt kesisi yapıldı. Ultrasonografi eşliğinde 18 G venöz iğne ile cilt kesisi düzeyinden ven aksiyel planda görüntülenerek venöz ponksiyon gerçekleştirildi. İğne ucunun ven lümeni içerisinde olduğu sonografik olarak ve gelen kanın düşük basınçlı, koyu rengi teyit edildikten sonra 18 G iğne içerisinden 0.35 inç kılavuz tel inferior vena kavaya doğru floroskopi eşliğinde ilerletildi. Kılavuz telin ucunun atriokaval bileşke ya da sağ atrium üst ucunda olduğu floroskopi ile doğrulandıktan sonra genellikle kılavuz tel üzerinde bulan cm işaretleri ve steril cetvel ile ya da kılavuz tel üzerinde marker olmadığında telin ven dışındaki kesimi steril cetvel ile ölçülerek yerleştirilecek port kateterinin intravasküler uzunluğu hesaplandı.

Bu işlemlerden sonra subkutanöz port cebi açılma aşamasına geçildi. Göğüs ön duvarında klavikulanın 3-4 cm altında humerus başı ile sternal çentik orta kesimi düzeyindeki bir alana lokal anestetik (%1 lidokain) uygulamasını takiben portun yerleştirilmesi için uygun boyutlarda genellikle 2-3 cm'lik cilde paralel insizyon yapıldı. Künt diseksiyon ile pektoral fasya düzeyine ulaşıp port rezaruarına uygun boyutta kaudale doğru subkutanöz cep oluşturuldu. Port cebinin dar olmamasına ya da portta dönmeyi engellemek için gereğinden büyük olmamasına dikkat edildi. Kanama kontrolü için kompresyon ya da kanayan damarın sütür ile bağlanması tekniği kullanıldı. Port cebi ile venöz ponksiyon arasındaki tünel kesimi için cilt altına lokal anestezi (%1 lidokain) yapıldıktan sonra set ile birlikte gelen künt uçlu trokar, kateterin ucuna takılarak kateter ucunun ponksi-

yon giriş yerinden çıkması sağlandı. Daha önceden hesaplanan intravasküler uzunluğa uygun olarak tünelin port cebi tarafındaki kateter ucu kesilip bu uç port rezarvarına set ile birlikte gelen *hub* kullanılarak birleştirildi. Port lümeni, port iğnesi yardımıyla SF ile yıkanıp sızıntı açısından kontrol edildi. Vendeki kılavuz tel üzerinden dilatatör içeren *peel away sheath* yerleştirildikten sonra hava embolisi olmamasına dikkat edilerek kılavuz tel çıkartılıp port kateterinin distal ucu sheath yardımıyla atriokaval bileşkeye ya da sağ atrium üst ucuna doğru yerleştirildi. Açılma açısından port kateterinin venöz ponksiyon kesimi ve kateter distal ucunun yeri floroskopi ile değerlendirildikten sonra port iğnesi ile portun uygun çalışıp çalışmadığı kontrol edilip heparinli SF (100U/ml) ile port lümeni tekrar yıkanıldı. Tüm hastalarda port rezarvarları cebe yerleştirildikten sonra rezarvar kesimleri 2 adet 3-0 vikril ile göğüs duvarına dikildi. 3-0 vikril kullanılarak cilt altı suture edildikten sonra 4-0 vikril kullanılarak cilt subkutiküler tarzda dikildi. Benzer olarak venöz ponksiyon yeri de suture edildi. İnsizyon yerleri bandaj ile kapatıldıktan sonra hastalar genellikle servislerine gönderildi ya da ayaktan gelen hastalar iki saat ünitemizde izlendi. Tüm hastalara insizyon yeri kontrolü için on gün sonra bölümümüze tekrar gelmeleri, bu süre içerisinde ya da daha sonra port bölgesinde şişlik, ısı artışı, kızarıklık ya da insizyon yerinde açılma olması durumunda bölümümüze başvurmaları anlatıldı.

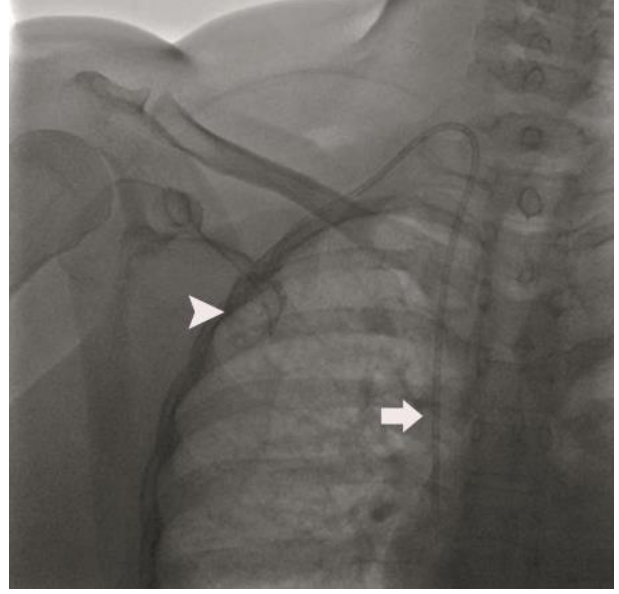
Bulgular

Bölümümüz girişimsel radyoloji ünitesinde subkutanöz venöz yerleştirilen toplam 40 hastanın primer tanıları Tablo-2'de belirtilmiştir.

Tablo-2. Hastaların Primer Tanıları.

Tanı	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Meme Kanseri	2	5
Rektum Kanseri	8	20
Mide Kanseri	6	15
Kolon Kanseri	23	57.5
Mide ve Kolon Kanseri	1	2.5

Otuz yedi olguda sağ İJV, 3 olguda ise sol İJV ponksiyonu yapıldı. Sol İJV kullanılan hastalarda sol göğüs duvarına port cebi açıldı. Sol İJV kullanılmaya nedeni bir hastada sağ meme kanseri tanısı olması, diğer hastada sağ memeye radyoterapi planlanması ve üçüncü hastada ise sağ İJV'in aplazik olup US'de görüntülenememesiydi. Hiçbir hastada erken dönem hematoma, hemotoraks ve pnömotoraks ile arteriyel ponksiyon gibi major ya da minör komplikasyon izlenmedi. Tüm hastalarda port kateterinin ucu atriokaval bileşkeye ya da sağ atrium üst kısmında olacak şekilde yerleştirildi (Şekil-1).



Şekil-1. Elli beş yaşında, rektum kanseri nedeniyle kemoterapi tedavisi yapılan erkek olgunun DSA görüntülerinde sağ hemitoraksa yerleştirilen port kateteri (ok) ve rezarvarı (ok başı) izlenmekte.

Meme kitlesi fazla olan obez kadın hastalarda ayağa kalktıktan sonra gelişebilecek kateter malpozisyonunu önlemek için kateter distal ucu sağ atrium içinde olacak şekilde yerleştirildi.

Portların kullanım süresi 3 ile 327 gün arasında değişmekte olup ortalama kullanım süresi 141.5 ± 97.32 gündü (Tablo-3).

Tablo-3. Port Sonuçları.

Portun kalış süresi		3-327 gün (Aralık)
		141.5 ± 97.32 gün (Ortalama)
Takip	Kullanımda olan	38
	Exitus	1
	Çıkarılan	1

Bir hasta port yerleştirildikten 109 gün sonra port iğnesi takılmadığı için bölümümüze refere edildi. Yapılan palpasyon ve floroskopik değerlendirmede portun yaklaşık 30 derece yan döndüğü izlendi. Ancak port iğnesi ile port rezarvarına güvenli erişim sağlanması nedeniyle ilk aşamada revizyon düşünülmedi. Bu hastada da rutin olarak port rezarvarı göğüs duvarına suture edilmişti. Ancak hasta meme kitlesi büyük kadın oluydu. Aynı hasta port takılmasının 201. gününde port cebi enfeksiyonu nedeniyle bölümümüze tekrar refere edildi. Hastanın kemoterapisinin tamamlanması nedeniyle antibiyotik profilaksisi altında port çıkarıldı. Yara yeri antibiyotik tedavi eşliğinde sekonder iyileşmeye bırakıldı. Takiplerde yara yerinde herhangi bir problem ile karşılaşılmadı. Diğer hastaların hiçbirinde

port cebi enfeksiyonu ya da bakteriyemi ve sepsis izlenmedi. Bir hastada kateter oklüzyonu sorunu tarafımıza bildirildi. Yapılan floroskopik incelemede kateter pozisyonu uygun yerdedi. Aspirasyon ve heparinli SF ile yıkama sonucunda kateterin normal çalıştığı izlendi. Hiçbir hastada kateterde açılma, kırılma ya da ven trombozu gerçekleşmedi (Tablo-4).

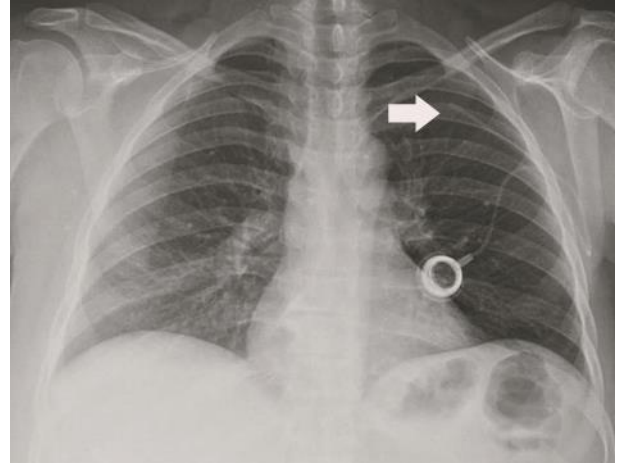
Tablo-4. Port Yerleştirilmesi ile İlgili Komplikasyonlar.

	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Erken komplikasyonlar		
Arteriyel giriş	-	-
Pnömotoraks	-	-
Hemotoraks	-	-
Hematom	-	-
Kardiyak tamponad	-	-
Geç komplikasyonlar		
Sepsis	-	-
Bakteriyemi	-	-
Port cebi enfeksiyonu	1	2.5
Cilt nekrozu	-	-
Kateterde kırılma, kopma	-	-
Port rezarvuvar rotasyonu migrasyonu	1	2.5
Kateter malpozisyonu	-	-
Juguler ven trombozu	-	-
Vena kava trombozu	-	-
Kateter disfonksiyonu	-	-
Kateter oklüzyonu	1	2.5

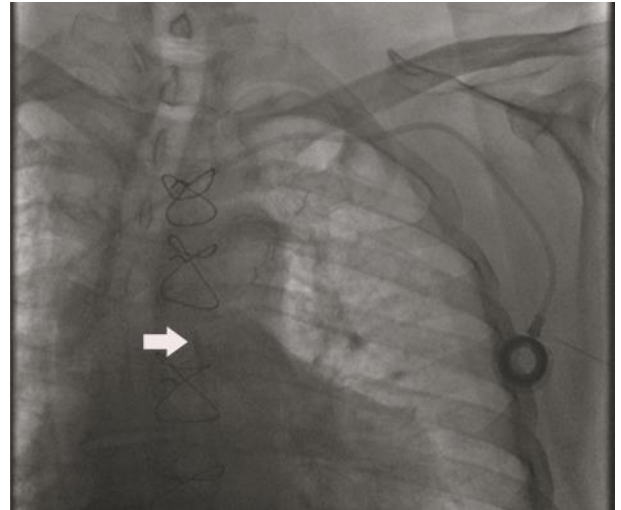
Bölümümüzde subkutanöz port yerleştirilme işlemi başladıktan sonra üç hastada dış merkezlerde takılmış subkutanöz venöz port çıkarıldı. İki hastada port çıkarılma nedeni kateter distal ucunun vasküler yapı dışında olması ve hastanın kemoterapisinin tamamlanması (Şekil-2) ve üçüncü hastada ise port kateteri distal ucunun ana pulmoner arterde olmasıydı (Şekil-3). Bu hastaya tarafımızdan revizyon ile kateterin uygun olarak kısaltılması önerildi. Ancak hastanın kemoterapisinin tamamlanmış olması ve refere eden bölümün portun çıkartılmasını istemesi nedeniyle port çıkartıldı.

Tartışma

Subkutanöz venöz portların hastanın günlük aktivitelerini kısıtlamamaları ve düşük oranda enfeksiyona neden olmaları sebebiyle diğer venöz kateterlere göre belirgin avantajlara sahiptir. Subkutanöz venöz portların en sık endikasyonu onkoloji hastalarında uzun süren kemoterapi için gereken santral venöz yolun sağlanmasıdır. Diğer endikasyonlar arasında uzun süreli antibiyotik, diğer ilaç tedavilerin ya da kan ürünlerin verilmesi sayılabilir.



Şekil-2. Kırk beş yaşında kolon kanseri nedeniyle onkoloji bölümünde takip edilen kadın olgunun posteroanterior akciğer grafisinde port kateterinin ucunun (ok) vasküler yapılar ve kalp dışında olduğu görülmekte.



Şekil-3. Altmış beş yaşındaki erkek kolon kanseri olgusunun DSA görüntüsünde post kateterinin ucunun (ok) pulmoner arterde olduğu izlenmekte.

1980'lerin başlarından itibaren kullanılmaya başlanan subkutanöz portlar önceleri genellikle cerrahi bölümler tarafından yerleştirilmekteydi. Günümüzde bu işlem US ve floroskopi eşliğinde radyoloji ünitelerinde de gerçekleştirilebilmektedir (1-3). Subkutanöz port yerleştirilmesinde en sık komplikasyonlar arasında port cebi enfeksiyonu, port migrasyonu, kateter oklüzyonu, cilt nekrozu, kateter ile ilişkili sepsis, daha az sıklıkla görülebilen komplikasyonlar arasında ise kardiyak tamponad, arteriyel hasar, kateter rüptürü ya da kateterin çıkarılmasında zorluklar sayılabilir (3-6). Görüntüleme sistemlerinin işlem sırasında kullanılmasının işleme bağlı pnömotoraks, hemotoraks ile arteriyel yaralanmalar ve kateter malpozisyonu gibi komplikasyonları azalttığı bildirilmektedir (6).

Literatürde porta bağlı enfeksiyon oranları %3-7 arasında bildirilmektedir (4,7). Juguler ya da subklaviyen

ven aracılığıyla subkutanöz venöz port yerleştirilmesinde katetere bağlı sepsis oranı için *Society of Interventional Radiology* (SIR) tarafından kabul edilen eşik değeri %4'dür (4,8). Port enfeksiyonlarını önlemede uygun steril tekniğin uygulanması dikkat edilmesi gereken temel özelliktir. Profilaktik antibiyotiklerin rutin uygulanması aslında tartışmalı bir konu olup hasta ve işlemin yapıldığı merkezin şartlarına göre seçilebilir. Serimizde rutin olarak işlem öncesi İV antibiyotik uygulandı. Hiçbir hastada erken dönemde yara yeri enfeksiyonu ya da kateter ilişkili sepsis-bakteriyemi izlenmedi. Bir hasta subkutanöz port takılmasından 201 gün sonra port cebi enfeksiyonu izlendi. Bu hastada port cebi enfeksiyonu gelişmeden yaklaşık bir buçuk ay önce port rezervuarında yaklaşık 30 derecelilik açılma ve buna bağlı port iğnesinin yerleştirilmesinde sorunlar yaşanmıştı. Bu sürecin port cebi enfeksiyonunun gelişmesine neden olmuş olabileceğini düşünüyoruz.

Venöz ponksiyon yeri için sıklıkla sağ İJV kullanılmaktadır. Sağ İJV ile süperior vena kava arasında daha düz bir hat olmasının ve kateterin damar duvarı ile daha az temas etmesinin kateter trombozunu riskini azalttığı bildirilmektedir (5). Ayrıca işlem süresi daha kısa olmaktadır. Bu nedenlerden dolayı sol İJV genellikle ikinci sık tercih edilen yoldur. Bizim serimizde iki hastada sağ memede malign lezyon olması ve bir hastada sağ İJV'nin aplazik olması nedeniyle toplam üç hastaya sol İJV aracılığıyla port yerleştirildi. Bu hastalarda takiplerinde herhangi bir komplikasyon izlenmedi. Subklaviyen ven aracılığıyla yerleştirilen portlarda ve kateterlerde klavikula ile 1. kot arasında sıkışma ve kateterde kırılma görülebilir (9). Ayrıca subklaviyen venin arkasında akciğerin dokusunun olması nedeniyle pnömotoraks gelişimi söz konusu olabilir. Bu oran literatürde yaklaşık %0.1-3.2 arasında bildirilmektedir (10,11). Ayrıca subklaviyen ven ponksiyonu ile yerleştirilen uzun dönemli kateterlerde venöz stenoz ve tromboz gelişim oranı İJV yolu ile yerleştirilenler ile karşılaştırıldığında daha sık olarak bildirilmektedir (12-13). Ancak subklaviyen venler, İJV'de trombüs olduğunda ya da İJV başka nedenlerle uygun olmadığında kullanılabilen güvenli venöz giriş yerleri arasındadır. Bizim serimizde herhangi bir hastada subklaviyen ven ponksiyonu gereksinimi olmadı.

Subkutanöz port yerleştirilirken port cebinin cilde yakın açılması ya da zayıf hastalarda uygun port büyüklüğünün seçilmemesi port üzerindeki cildin erozyonuna neden olabilir. Port yerleştirildikten sonra cilt erozyonu literatürde yaklaşık %0-1 olarak bildirilmektedir (9). Bu komplikasyondan kaçınmak için portun yüzeysel olmayacak şekilde tam olarak subkutanöz alana yerleştirilmesine dikkat edilmelidir. Obez hastalarda portun çok derin yerleştirilmesi ise portun palpasyonla lokalize edilmesinde ve tedavi sırasında port iğnesinin yerleştirilmesinde sıkıntılara yol açabilir.

Kateter migrasyonu ya da rotasyonu daha sıklıkla obez hastalarda izlenir. Kateter ucu için uygun lokalizasyon atriokaval bileşke ya da sağ atriumun üst kesimi olarak bildirilmektedir (5). Çünkü kateter ucunun sağ atriumun alt kesimlerinde olması aritmiye, daha yukarda olması ise port çalışmasında disfonksiyona neden olabilir. Ancak obez hastalarda hasta supin pozisyonda yatarken kateter ucu lokalizasyonu uygun gözükse bile hasta ayağa kalktığında meme dokusunun aşağıya doğru yer değiştirmesi nedeniyle kateter daha yukarı seviyeye ya da diğer venlere doğru yer değiştirebilir. Bu nedenle kateter ucunun uygun pozisyonda kalmayacağı düşünülen hastalarda kateter ucunun biraz daha inferiora bırakılması ya da port cebinin bu etkilerden daha az etkileneyeceği kol bölgesine açılması faydalı olabilir (4). Bizim serimizde obez hastaların takip sürecinde kateter disfonksiyonuna yol açan kateter migrasyonu izlenmedi.

Diğer bir komplikasyon olan port rezervuarının rotasyonu ya da yer değiştirmesidir. Port cebinin port boyutuna göre daha geniş açıldığı zaman bu komplikasyonun görülme olasılığı söz konusu olabilir (5). Literatürde portun göğüs duvarına rutin olarak suture edilmesi aslında tartışmalıdır. Eğer port rezervuarında rotasyonla karşılaşılırsa çok sıkıntı olmadan revizyonla düzeltilebilir. Ancak fark edilmemesi port iğnelerinin gereksiz girişimlerine ya da ilacın port dışına verilmesine neden olabilir. Bu nedenle tedavi verilmeden önce aspirasyonla portun çalışıp çalışmadığı ve eğer aspirasyon yapılmıyorsa radyoloji ünitesine danışılması gereklidir. İşlem süresini belirgin olarak uzatmadığı için biz tüm hastalarda portu subkutan dokuya sutureledik. Rutin olarak uygulamamıza rağmen bir hastada port rezervuarında yaklaşık otuz derecelik rotasyon izlendi.

Kateter oklüzyonu diğer bir olası komplikasyondur. Portun düzgün çalışmadığı durumlarda ilk basamak olarak yapılması gereken direkt grafi ile portun değerlendirilmesidir. Böylelikle port rezervuarının pozisyonu, kateterde kırılma ve açılma saptanabilir. Kateter ucu uygun pozisyonda olup, kırılma ya da açılma yoksa kateter oklüzyonu için doku plazminojen aktivatörü (tpA) infüzyonu yardımcı olabilir (2.5 mg tpA 50cc SF içerisinde) (4). Ancak kateter oklüzyonlarının önlenmesinde öncelikle portun her kullanım sonrasında heparinli SF (100U/ml) ile yıkanması ve rutin bakımları faydalı olacaktır.

Sonuç

Serimizde literatürde belirtilen diğer seriler ile benzer sonuçlar izlenmiştir. Subkutanöz venöz port yerleştirilmesi, belirtilen oluşabilecek sorunların bilinmesi, bunlara yönelik gerekli önlemlerin alınması, US ve floroskopinin sağladığı kolaylıklar ile radyoloji ünitesinde güvenli olarak yapılabilir.

Kaynaklar

1. Morris SL, Jaques PF, Mauro MA. Radiology-assisted placement of implantable subcutaneous infusion ports for long-term venous access. *Radiology* 1992;184(1):149-51.
2. Krupski G, Froschle GW, Weh FJ, Schlosse GA. Central venous Access devices in treatment of patients with malignant tumors: Venous port, central venous catheter and Hickman catheter. Cost benefit analysis based on critical review of the literature, personal experiences with 135 port implantations and patient attitude. *Chirurgie* 1995;66(3):202-7.
3. Groeger JS, Lucas AB, Thaler HAT, et al. Infectious morbidity associated with long-term use of venous Access devices in patients with cancer. *Ann Intern Med* 1993;119(12):1168-74.
4. Gonda SJ, Li R. Principles of subcutaneous port placement. *Tech Vasc Interv Radiol* 2011;14(4):198-203.
5. Çil BE, Canyığıt M, Peynircioğlu B, et al. Subcutaneous venous port implantation in adult patients: A single center experience. *Diagn Interv Radiol* 2006;12(2):93-8.
6. Beheshti MV, Protzer WR, Tomlinson TL, Martinek E, Baatz LA, Collins MS. Long-term results of radiologic placement of a central vein access device *AJR Am J Roentgenol* 1998;170(3):731-4.
7. Funaki B, Szymiski GX, Hackworth CA, et al. Radiologic placement of subcutaneous infusion chest ports for long-term central venous access. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169(5):1431-4.
8. Dariushnia SR, Wallace MJ, Siddiqi NH, et al. Quality improvement guidelines for central venous Access. *J Vasc Interv Radiol* 2010;21(7):976-81.
9. Lorch H, Zwaan M, Kagel C, Weiss HD. Central venous access ports placed by interventional radiologists: Experience with 125 consecutive patients. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2001;24(3):180-4.
10. Kock HJ, Pietsch M, Krause U, Wilke H, Eigler FW. Implantable vascular access systems: Experience in 1500 patients with totally implanted central venous port systems. *World J Surg* 1998;22(1):12-6.
11. Ballarini C, Intra N, Piani-Ceretti A, et al. Complications of subcutaneous infusion port in the general oncology population. *Oncology* 1999;56(2):97-102.
12. Schillinger F, Schillinger D, Montagrac R, Milcent T. Central venous stenosis in hemodialysis: Comparative angiographic study of subclavian and internal jugular access. *Nephrologie* 1994;15(2):129-31.
13. McDonald S, Watt AJB, Edwards RD, Moss JG. Comparison of the internal jugular and subclavian venous routes in radiological placed tunneled venous access lines. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1998;21(Suppl 1):81-2.

Bir hastaneye başvuran annelerin D vitamini hakkındaki bilgileri ve kullanma tutumları

Knowledge and practice of mothers regarding vitamin D supplementation admitted to an hospital

Çataklı T Taşar S Oğulluk M Dallar Bilge Y

Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışma, annelerin D vitamini hakkındaki bilgileri ve D vitamini kullanma tutumlarının değerlendirilmek amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ankara Eğitim ve Araştırma hastanesi sağlam çocuk polikliniğine Mart 2013-Nisan 2014 tarihleri arasında başvuran ve 0-3 yaş arasında çocuğu olan 476 anne çalışmaya alınmıştır. Yüz yüze anket metodu yöntemi kullanarak anneye ait sosyodemografik özellikler, D vitamini hakkındaki bilgileri ve kullanma tutumlarına ait sorular sorularak veriler toplandı. Veriler; sayı, yüzde ve Ki-Kare analizleriyle değerlendirildi.

Bulgular: Annelerin %31.7'si 25-33 yaş aralığında, %31.7'si ilkokul mezunu idi. İlk altı ay sadece anne sütü verenlerin oranı %18.4 idi. Annelerin tamamı günde üç damla D vitamini kullanmaları gerektiği bilgisine sahip idi. Çocuklarına düzenli D vitamini veren annelerin oranı %67.2 idi. Annelerin eğitim durumları ile D vitamini düzenli kullanma tutumları arasında fark saptanmadı ($p>0.05$). Gebelik döneminde D vitamini kullandıklarını ifade eden annelerin oranı %56.0 idi. Annelerin %49.2'si ıspanağın D vitamini zengin besin olduğunu, %61.12'i fazla D vitamini verilmesi halinde "bingıldağın erken kapanacağını" düşünmekte idi. Annelerin tamamı güneş ışığının kemik gelişimine faydalı olduğu bilgisine sahipti.

Sonuç: Annelerin D vitamini kullanma tutumları olumludur. Annelerin gebelikleri ve emzirme döneminde D vitamini kullanma bilgileri ve tutumları eksiktir. D vitamini kullanma süresi, D vitamini kaynaklarına dair bilgileri yeterli değildir.

Anahtar Sözcükler: Anneler, çocuk, D vitamini, bilgi, tutum.

Summary

Objective: This study was conducted in order to evaluate the knowledge, attitude and practice of mothers about vitamin D supplementation.

Materials and Methods: This study was conducted among 476 mothers with 0-3 years old children who attended the Ankara Training and Research Hospital Child Health Polyclinic between March 2013 and April 2014. Using the face to face questionnaire method, mothers were asked about their socio-demographic characteristics and their knowledge, attitude and practice about vitamin D supplementation.

Results: 31.7% of the mothers were between the ages of 25-33 years, 31.7% them were primary school graduates. 18.4% of the mothers gave breast milk during the first six months. All mothers knew that they should use 3 drops of vitamin D every day. A total of 67.2% of the mothers regularly supplemented their children with vitamin D and 49.2% of them thought that spinach was vitamin D rich food. All mothers thought that sunlight was good for bone development and according to 61.12% of them, more vitamin D consumption would provide earlier closure of the anterior fontanel.

Conclusion: The attitude of the mothers regarding vitamin D usage is favorable. But their knowledge and attitude about vitamin D usage during pregnancy and lactation period is inadequate. Their knowledge about the sources for vitamin D and the duration of vitamin D usage are also inadequate.

Key Words: Mothers, child, vitamin D, knowledge, attitude.

Yazışma Adresi: Tülin ÇATAKLI

Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, Ankara, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 10.05.2014 Kabul Tarihi: 02.06.2014

Giriş

D vitamini kemik gelişimi ve devamlılığının sağlanmasında önemli vitamin-hormondur. Deride sentezlenen kolekalsiferol ve besinlerle alınan ergokalsiferol olmak üzere iki kaynağı vardır. İnsan vücudunda bulunan D vitamini %90-95'i Ultraviyole B ışınlarının etkisi ile deride yapılır. Güneş ışınlarının ışınlarının yer yüzeyine ulaşma açısı, derideki melanin pigment yoğunluğu D vitamini sentezinde etkilidir. Besinlerle alınan D vitamini kaynakları sınırlıdır (1). Bebeklerin ilk altı ayda en önemli beslenme kaynağı olan anne sütü günlük D vitamini gereksinimi sağlamada yetersiz kalmaktadır. Yapılan çalışmalar D Vitamini eksikliğinin yerine konulması ile yaşamın ileriki yıllarında ortaya çıkabilecek osteoporoz, kalp-damar hastalığı, diyabet, otoimmün hastalıklar ve bazı kanser risklerini azaltabileceğini bildirmektedir (2-4). Ülkemizde uzun yıllardır D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets önemli halk sağlığı sorunu olarak sürmektedir. Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneği Kemik Sağlığı Grubu ve Sağlık Bakanlığı uzlaşısı ile 2005 yılında tüm bebeklere en az bir yaşına tercihen üç yaşına kadar günde 400 ünite D vitamini kullanılmasını önerilmiştir. Uzlaşısı kararından sonra ülkemiz genelinde 0-3 yaş gurubunda %1.67-19 olan rikets sıklığının %0.1'e düştüğü bildirilmektedir. Özellikle birinci basamak hekimliğinde D vitamininin ücretsiz dağıtılması ve kullanımı konusunda ailelere farkındalık yaratılması programın başarısında etkili olmuştur (5,6).

D vitamini eksikliğinin giderilmesinde alınan kararlara rağmen ülkemiz bebeklerinde D vitamini yetersizliği/eksikliği sorunu sürmektedir (6,7).

Bu çalışma ile D vitamini desteğinin uygulamasında ve sürdürülmesinde önemli bir basamak olan annelerin D vitamini hakkındaki bilgilerini ve kullanma tutumlarını belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Ankara Eğitim ve Araştırma hastanesi sağlam çocuk polikliniğine Mart 2013-Nisan 2014 tarihleri arasında başvuran 0-3 yaş arasında çocuğu olan 467 anne alınmıştır. Tanımlayıcı-kesitsel çalışmada yüz yüze anket metodu yöntemi kullanılmıştır.

Anket soruları; anneye ait sosyo-demografik özellikler, annenin kendisi ve bebeği için D vitamini kullanması konusundaki farkındalığı, vitamin D hakkında bilgileri; başlama yaşı, günlük doz, devam etme süresi, D vitamini eksikliğinde/ fazlalığında olabilecekler, D vitamini kaynaklarına ilişkin farkındalığını içermekte idi. Anneler; 16-24, 25-33, 34-42 yaş aralığında, bebekler; 0-6 ay, 7-12 ay, 13-24 ay, 25-36 ay aralığında guruplara ayrıldı. Çocukların doğum ağırlıkları <2500 gr ve >2500 gr, gestasyonel yaşları "zamanında" (36. gestasyonel haftanın üstünde) ve "zamanından önce" (36. gestasyonel haftanın altında) olacak şekilde iki gruba

ayrıldı. Annelerin ilk altı ay çocuklarını besleme tutumları "sadece anne sütü" ve "anne sütü+ek mama" şeklinde belirlendi. Annelerin günlük D vitamini miktarı hakkındaki bilgisi 400 IU karşılık gelen "günde 3 damla" doğru bilgi olarak kabul edildi. D vitamini kaynağı olarak ülkemizde çocuk beslenmesinde yaygın kullanılan süt, yumurta, yoğurt, et, tarhana, ıspanak, ekmeğe gibi seçenekleri içermekte idi. Güneş ışığı ve D vitamini ilişkisi "Çocuğunuzu güneşe çıkarır mısınız? Çıkırıyorsanız neden?" sorusuna "Evet çıkarıyorum" kemik gelişiminde yararlıdır " yanıtı olumlu olarak kabul edildi.

Anket verileri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 20 programında sayı ve % olarak değerlendirildi. Annelerin D vitaminine ilişkin bilgi ve kullanma tutumlarının bazı sosyo-demografik özellikleriyle karşılaştırılmasında Ki kare testi kullanıldı. p<0.05 değeri istatistiksel anlamlı kabul edildi. Çalışma için gerekli Etik Kurul izni ve annelerin sözel onamları alındı.

Bulgular

Çalışmamızdaki annelere ve çocuklarına ait özellikler Tablo-1 ve Tablo-2'de verilmiştir.

Tablo-1. Anneye Ait Özellikler.

	n	%
Yaş		
16-24	163	34.2
25-33	267	56.1
34-42	46	9.7
Eğitim durumu		
Hiç okula gitmemiş	22	4.6
İlkokul	151	31.7
Ortaokul	148	31.1
Lise	118	24.8
Yüksekokul	37	7.8
Gebelikte D vitamini kullanmış mı?		
Evet	267	56.0
Hayır	200	44.0
Doğumunu nerede yapmış?		
Hastanede	471	98.9
Evde	5	1.05
Hastanede bebeğine D vitamini vermesi önerilmiş mi?		
Evet	233	49.4
Hayır	238	50.5
D vitamini verilmesini kim önermiş?		
Hemşire	194	83.2
Doktor	39	16.7
Çocuk sayısı		
1	185	38.8
2	217	45.5
3	63	13.2
≥4	11	2.3

Annelerin 267'si (%56.0) gebelikleri boyunca D vitamini kullandıklarını, 155'i (%32.5) kullanmadıklarını, 54'ü (%11.3) "farkında değilim" şeklinde yanıt vermişlerdir. Gebelikte D vitamini kullandığını ifade eden annelerin sorgulamalarında sadece 43'ünün (%16.1) D vitamini preparatı kullandığı, 224'ünün (%83.8) çoklu vitamin preparatları içinde D vitamini aldıkları saptanmıştır.

Annelerin eğitim durumları ile gebelikte D vitamini kullanmaya ilişkin bilgileri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo-2. Çocuğa Ait Özellikler.

	n	%
Cinsiyet		
Kız	218	45.8
Erkek	258	54.2
Yaş		
0-6 ay	120	25.2
7-12 ay	143	30.0
13-24 ay	147	30.9
25-36 ay	66	13.9
Doğum ağırlığı		
<2500 gr	84	17.6
≥2500 gr	392	82.3
Doğum zamanı		
Zamanında	367	77.1
Zamanından önce	102	21.6
İlk 6 ay beslenme		
Sadece anne sütü	88	18.4
Anne sütü + ek mama	388	81.5

Annelerin 88'i (%18.4) çocuklarını ilk altı ay sadece anne sütü ile beslemişti. Annelerin eğitim durumları ile çocuklarını ilk altı ayda sadece anne sütü ile besleme tutumu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Annelerin tamamı bebeklerine "günde üç damla" D vitamini kullanmaları gerektiği bilgisine sahip idi. Annelerin 233'ü (%49.4) "günde üç damla D vitamini kullanması" gerektiği bilgisini doğum yaptığı hastaneden, 137'si (%28.7) bağlı oldukları aile hekimliği hemşiresinden, 106'sı (%22.2) aile hekiminden aldığını ifade etmişlerdi.

"D vitamini kaç günlük iken başlanılmalı?" sorusuna annelerin 56'sı (%11.8) 5 günlükken, 293'ü (%61.5) 15 günlükken, 126'sı (%26.5) 1 aylıkken şeklinde ifade etmişlerdir. Annelerin D vitamini başlama yaşı bilgisine göre eğitim düzeyi arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). Annelerin 233'ü (%49.4) "15 günlükten itibaren D vitamini verilmesi gerektiğinin" bilgisini doğum yaptıkları hastaneden aldıklarını belirtmişlerdir.

Annelerin 320'si (%67.2) çocuğuna "Her gün düzenli D vitamini kullandığını" ifade ederken, 156'sı (%32.8) "Düzenli kullanmadığım günler oluyor" şeklinde yanıt vermişlerdir. Annelerin eğitim durumlarına göre düzenli D vitamini verme tutumları arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo-3).

Tablo-3. Annelerin Düzenli D Vitamini Kullanma Tutumları ve Eğitim Düzeyi Arasındaki İlişki.

	Düzenli kullanıyor	Düzenli kullanmıyor	Toplam	p
Hiç okula gitmemiş	14(63.6)	8(36.4)	22(100.0)	> 0.05
İlkokul	95(62.9)	56(37.1)	151(100.0)	
Ortaokul	102(68.9)	46(31.1)	148(100.0)	
Lise	84(71.2)	34(28.8)	118(100.0)	
Yüksek okul	25(67.6)	12(32.4)	37(100.0)	
Toplam	320(67.2)	156(32.8)	476(100.0)	

D vitamini ne kadar süreyle verilmelidir? sorusuna annelerin 17'si (% 3.6) 3 ay, 230'u (%48.3) 6 ay, 65'i (%13.7) 12 ay, 79'u (%16.6) 24 ay, 85' i (% 17.9) "fikrim yok" şeklinde ifade etmişlerdir. Annelerin eğitim durumu ile D vitamini kaç yaşına kullanmaları bilgisine arasında anlamlı farklılık yoktu ($p> 0.05$).

Anne sütünde D vitamini yeterli midir? sorusuna hiç okula gitmeyen annelerin üçü (%13.6), ilköğretim mezunu olan annelerin 41'i (%27.2), ortaokul mezunu annelerin 61'i (%41.2), lise mezunu olan annelerin 61'i (%51.7), yüksek okul mezunu olan annelerin 27'si (%73.0) "Anne sütünde D vitamini yetersizdir" şeklinde ifade ettikleri saptandı. Annelerin eğitim durumları ile anne sütünde D vitamini yeterliliği/yetersizliği bilgisine arasında anlamlı idi ($p<0.05$).

Annelerin 249'u (%52.3) "bebeklerine D vitamini verilmemesi durumunda ne olur" sorusuna "yürümesi gecikir" şeklinde yanıt vermişlerdir. Annelerin 291'i (%61.1). D vitamini fazla verilmesi durumunda "bingıldağının erken kapanacağını" düşünmekte idi (Tablo-4).

Tablo-4. Annelerin D Vitamini Verilmemesi veya Fazla Verilmesi Durumunda Olabilecekler Hakkındaki Düşünceleri.

	n	%
D vitamini verilmemişinde		
Yürümesi Gecikir	249	52.3
Dişleri geç çıkar	130	27.3
Sık hastalanır	57	12.0
Fikrim yok	40	8.4
D vitamini fazla verildiğinde		
Bingıldağı erken kapanır	291	61.1
Kemik gelişmesi iyi olur	33	6.8
Zehirlenir	25	5.1
Fikrim yok	127	26.6

D vitamini en çok hangi yiyeceklerde bulunur sorusuna annelerin 234'ü (%49.2) ıspanak, 28'i (%5.8) et, 62'si (%13.0) süt, 32'si (%6.7) yumurta 34'ü (%7.1) balık, 132'si (%27.7) fikrim yok şeklinde ifade ettikleri saptandı (Tablo-5).

Tablo-5. Annelerin D Vitamini Kaynakları Hakkındaki Düşünceleri.

	n	%
Et	28	5.8
Süt	62	13.0
Yumurta	32	6.7
Balık	34	7.1
İspanak	234	49.2
Fikrim yok	132	27.7

Çocuğunuzun güneşe çıkarıyor musunuz/niçin?" sorusuna annelerin tümü "Evet çıkarıyorum"-kemiklerinin gelişmesi için gereklidir" şeklinde yanıt vermişlerdir.

Annelerin 226'sı (%47.4) çocuğunu güneşe çıkarması gerektiği bilgisini "büyüklerinden" 213'ü (%44.6) sağlık çalışanları(doktor-hemşire), 37'si (%7.7) televizyondaki sağlık programlarından aldıklarını ifade etmişlerdir.

Annelerin 294'ü (%61.8) günde 15 dakika, 70'i (%514.7) 30 dakika "Güneşe çıkmasının gerekli" olduğunu söylerken 112 (%23.5) anne fikrim yok" şeklinde yanıt vermişlerdir. Annelerin eğitim durumu ile çocuklarının güneş ışığından faydalanmaları hakkında anlamlı fark saptanmadı (p> 0.05).

Tartışma

D vitamini özellikle gelişmekte olan ülkeler için önemli halk sağlığı sorunudur. Yaşanılan bölgenin coğrafi konumu, geleneksel beslenme alışkanlıkları, tutumları, sosyo-ekonomik durumu ve annelerin D vitamini desteği hakkında farkındalıkları D vitamini eksikliği sorununda önemlidir. Gelişmiş ülkelerden yapılan çalışmaların sonuçları da D vitamini eksikliğine bağlı sorunların tamamen ortadan kaldırılamadığını ortaya koymaktadır (8). Çalışmamızdaki annelerin tamamı önerilen günlük 400 IU doza karşılık gelen günde" üç damla "D vitamini kullanılması bilgisine ve tutumuna sahipti. Annelerin D vitamini kullanma farkındalığı ile ilgili İsviçre'de yapılan 2868 anneyi kapsayan bir çalışmada annelerin %62'sinin bebeklerine D vitamini verdiği, özellikle genç ve emzirmeyen annelerin "mamalarda yeterli D vitamini bulunduğu" gerekçesiyle bebeklerine D vitamini vermedikleri, annelerin sadece %65'inin D vitamini kullanma konusunda doktor tavsiyesi aldıkları rapor edilmiştir. Kanada'dan bildirilen ve 343 anneyi kapsayan çalışmada annelerin formül mamaların yeterli D vitamini içerdiğini, güneş ışınlarının D vitamini sağlamada yeterli olduğunu bu nedenle ilk altı aylık emzirme dönemi dışında bebeklerine D vitamini vermedikleri saptanmıştır. Kanadalı anneler ayrıca sağlık profesyonellerinin D vitamini desteği hakkında kendilerine tavsiyede bulunmadıklarını ifade etmişlerdir. Suudi Arabistan'da 564 anneyi içeren benzer çalışmada annelerin yarısından fazlasının D vitamininin önemli olduğunu

bildikleri ancak sadece %38.3'ünün bebeklerine D vitamini desteği verdiği, D vitamini desteğini veren annelerin eğitim düzeylerinin daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Aynı çalışmada annelerin %40'ından fazlasının D vitamini kullanma önerisi almadıklarını, bildirilmişlerdir. Amerika Birleşik Devletlerinde ülkelerinde rikets nadir görüldüğü, anne sütündeki D vitamininin ve güneş ışınlarının bebeğin gereksinimini karşılayabileceği düşüncesiyle hekimlerin yarısından azının bebeklere D vitamini önerdikleri bildirilmiştir. İngiltere'den bildirilen çalışmada da hekimlerin ve annelerin formül mamada yeterli D vitamini bulunduğu gerekçesiyle emzirme dönemi dışında D vitamini kullanılmasının gerekli olmadığı görüşünün ağırlıklı olduğu bildirilmektedir (9-12). Formül mama ile beslenen bebeklerde vitamin D eksikliği az görülmekle beraber; annelerin D vitamini depoları yetersiz veya bebekleri hazır mamayı yeterince tüketemiyorsa D vitamini yetersizliği/eksikliği ortaya çıkmaktadır (13). Çalışmamızdaki annelerin çoğunun mama / tamamlayıcı beslenme ile beraber D vitamini desteğini sürdürdükleri saptanmıştır. Annelerin sosyo-kültürel durumu nedeniyle formül mama içeriğinde D vitamini hakkında yeterli bilgisi olmadığı, mamaları düzenli satın alamadıkları, tasarruf sağlamak düşüncesiyle amacıyla ölçüde kullanamadıkları göz önüne alındığında mama verirken de D vitamini kullanmalarını olumlu tutum olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamızda hekim ve diğer sağlık çalışanlarının D vitamini önerme tutumları yurt dışındaki sonuçlara göre (11,12) daha olumludur. Sağlık Bakanlığının ücretsiz D vitamini kampanyasının özellikle birinci basamak hekimliğinde uygulanıyor olmasının önemli etken olduğunu düşünmekteyiz.

Amerikan Pediatri Akademisi, bebeğin beslenme durumuna bakılmaksızın D vitaminini verilmesini önermektedir (5). Ülkemizde de doğumdan itibaren en az bir yıl süreyle, tercihen üç yaş bitene kadar günde 400 IU D vitamini (günde üç damla) verilmesi şeklinde uygulama önerilmektedir (14,15). Çalışmamızdaki annelerin yarısına yakını bir yıl süreyle D vitamini kullanılması gerektiğini düşünmekteydi. Annelerin D vitamini kullanma farkındalıkları yurt dışında yapılan çalışmalardan ve ülkemizde önceki yıllarda yapılan çalışmaların sonuçlarından yüksek bulunmakla beraber (11,16,17), D vitaminini kullanmayı sürdürme süresi istenilen düzeyde değildir. Hekimlerin ve diğer sağlık çalışanlarının "uygun süre" hakkındaki farkındalıklarının pekiştirilmesinin önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Gebelik döneminde D vitamini eksikliğinin preeklampsiyi arttırdığı, bu annelerin bebeklerinde yenidoğanın solunum sıkıntısı, yineleyen alt solunum yolu enfeksiyonu daha sık görüldüğü bildirilmektedir (18,19). Yurt dışında yapılan çalışmalarda düşük doğum ağırlıklı bebeklerin annelerinin gebeliklerinde D vitamininin düşük

olduğu bildirilmiştir (20). Ülkemizden yapılan çalışmalarda da sosyoekonomik durumu iyi olmayan gebelerde kadınlar D vitamini eksikliğinin daha sık görüldüğü bildirilmektedir (21,22). Çalışmamızdaki annelerin yarısı gebelikleri süresince D vitamini kullandıklarını ifade etmelerine rağmen derinleştirilen sorgulamalarında bu annelerin çoğunun gebeliklerinde çoklu vitamin preparatı içinde D vitamini aldıkları saptanmıştır. Bu nedenle "Gebelere D vitamini destek programının" başlatılmış olması çok değerlidir.

Diyette D vitamini alımı sınırlıdır. Somon, uskumru gibi yağlı balıklar, süt ve yumurta sarısı D vitamininden zengin başlıca besinlerdir (23). Çalışmamızdaki annelerin çoğu D vitamininden en zengin kaynağın "ıspanak" olduğunu düşünmekteydi. Ülkemizde kolay bulunan ve ucuz olduğunu düşündüğümüz yumurta, süt gibi D vitamininden daha zengin beslenme kaynağının anneler tarafından bilinmiyor olması önemlidir.

Büyümenin hızlı olduğu çocukluk döneminde D vitamini yetersizliği fontanel kapanmasında ve diş çıkarmada gecikme, "O" veya "X" bacak, kifoza, kemik ağrıları gibi kemik dokuya ait bulgular yanı sıra tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonuna yol açabilmektedir. (5). Çalışmamızdaki annelerin yarısından fazlası D vitamini eksikliğinde çocuklarının "kemik gelişmesinin geri kalacağı", "dişlerinin geç çıkacağı", "sık hastalanacağı" bilgisi ampirik ancak bilimsel doğrulukla uyumlu idi.

Ülkemizde diş çıkarma ve yürümede gecikme gibi gerekçelerle yüksek doz D vitamini kullanımına bağlı intoksikasyon olguları önceki yıllara göre azalmakla beraber morbiditesi yüksek bir sorundur (6,24). D vitamininin ampul preparatları "Kemik iğnesi" adıyla doktor reçetesi olmadan da eczanelerden satın alınabilmektedir. Bu nedenle çalışmamızdaki annelerin büyük çoğunluğunun doktor önerisi olmadan "kemik iğnesi kullanmamış" olması olumludur. Anneler D

vitamini fazla verilmesi durumunda bebeklerinin "bingildağının erken kapanacağını" düşünmekteydi. Ülkemizde özellikle birinci basamak çocuk izleminde yaygın yanlış bu inanış nedeniyle ebeveynlere D vitamini desteğini kesmeleri önerilmektedir.

Erken çocukluk döneminde güneş ışığından yetersiz yararlanma D vitamini eksikliği için risk faktörüdür. Yapılan çalışmalar kış mevsiminin, açık havada geçirilen sürenin az olmasının erken D vitamini eksikliği için risk olduğunu bildirilmektedir (3,25). Güneşli bir ülkede yaşamakla birlikte annelerin "üşüyüp hasta olabilecekleri" kaygısıyla çocuklarını kapalı giydirme çabaları, kundak alışkanlığının sürdürülmesi güneş ışınlarından yeterince yararlanmayı engellemektedir. Bu nedenle çalışmamızdaki annelerin tamamının çocuklarını güneşe çıkarmalarının "Kemik gelişmesine yararlı olacağı" bilincinin olumlu olduğunu düşünmekteyiz. Literatürde D vitamini düzeyleri normal olan annelerin bebeklerini baş açıkken haftada 30 dakika güneşe çıkarmalarının Vitamin D sentezi için yeterli olduğunu bildirmektedir (3). Annelerin güneş ışınlarının kemik gelişmesine faydalı olacağı bilgisi bilimsel doğrularla uyumlu olmakla beraber güneşte kalma süresine dair bilgileri eksiktir.

Sonuç

Annelerin D vitamini önerilen dozda kullanma tutumları olumludur ancak kullandıkları D vitamininin etki ve yan etkileri, D vitamini kullanmayı sürdürme ve D vitamini kaynakları konusunda farkındalıkları eksiktir. Hekimlerin D vitamini önerirken doz ve kullanım süresi yanı sıra etki-yan etki, D vitamini kaynakları hakkında açık-anlaşılır dil kullanması, reçetesiz D vitamin satışının önlenmesi, eczanelerin D vitamini destekleme programlarına dahil edilmelerinin farkındalığı artıracağını düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Christakos S, DeLuca HF. Vitamin D: Is the rearole in extrakeletal health? *Endocrinology* 2011;152(8):2930-9.
2. Holick, M.F. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80(2):1678-88.
3. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81(4):353-73.
4. Vidailhet M, Bocquet A, Bresson JL, et al. Vitamin D: Still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Arch Pediatr* 2012;19 (3)16-28.
5. Ozkan B, Doneray H, Karacan M, et al. Prevalence of vitamin D deficiency rickets in the eastern part of Turkey. *Eur J Pediatr* 2009;168(3):95-100.
6. Hatun Ş. D vitamini eksikliği ve önlenmesi: Türkiye deneyimi. *Türkiye Klinikleri* 2012;8(2):4-8.
7. Onal H, Adal E, Alpaslan S, Ersen A, Aydın A. Is daily 400 IU of vitamin D supplementation appropriate for every country: A cross-sectional study. *Eur J Nutr* 2010;49(6):395-400.
8. Gallo S, Jean-Philippe S, Rodd C, Weiler HA. Vitamin D supplementation of Canadian infants: Practices of Montreal mothers. *Appl Physiol Nutr Metab* 2010;35(3):303-9.
9. Alramdhan AM, El-Zubair AG. Poor vitamin D supplementation in infants. Cross-sectional study of maternal practices and awareness of vitamin D supplementation in infants in Al-Ahsa, Eastern Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2014;35(1):67-71.
10. Dratva J, Merten S, Ackermann-Liebrich U. Vitamin D supplementation in Swiss infants. *Swiss Med Wkly* 2006;22(136):473-81.
11. Perrine CG, Sharma AJ, Jefferds ME, Serdula MK, Scanlon KS. Adherence to vitamin D recommendations among US infants. *Pediatrics* 2010;125(4):627-32.

12. Lande B, Andersen LF, Baerug A, et al. Infant feeding practices and associated factors in the first six months of life: The Norwegian infant nutrition survey. *Acta Paediatr* 2003;92(2):152-61.
13. Atay Z, Bereket A. Vitamin D ve Güncel Öneriler. *Türkiye Klinikleri* 2012;8(2):9-12.
14. Hatun Ş, Bereket B, Çalikoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003;46(1):224-41.
15. Turan M, Coşkun A, Gökçay G. Doğum sonrası erken dönemde, doğru teknik ile beslenmenin tek başına anne sütü ile beslenme süresine etkisi. *İstanbul Üniversitesi Tıp Fak Mecmuası* 2000;63(1):286-92.
16. Gültekin A, Savas A, Özalp D. 0-3 Yaş grubunda raşitizmin görülme sıklığı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1985;28(1):19-25.
17. Göker F. Çocuk polikliniğimize müracaat eden 3-36 ay çocuklarda nutrisyonel rikets sıklığı ve bulguların yorumu. Uzmanlık Tezi, İstanbul 2006.
18. Bodnar LM, Catov JM, Zmuda JM, et al. Maternal serum 25-hydroxy vitamin D concentrations are associated with small-for-gestational age births in white women. *J Nutr* 2010;140(5):999-1006.
19. Yıldız Ö, Çolak Aydoğdu A, Çoker I, Türkön H. Kış aylarında gebelerde anne-bebek D vitamini korelasyonu. *Türk Biyokimya Dergisi* 2012;37(2):146-9.
20. Hitrova S, Slancheva B, Vakrilova L, et al. Vitamin D levels in maternal - VLBW infants pairs. *Akush Ginekol* 2012;51(7):31-8.
21. Erol M, İşman F K, Kucur M, Hacibekiroğlu M. Annede D vitamini eksikliğinin değerlendirilmesi. *Türk Ped Arş* 2007;42(1):29-32.
22. Halicioğlu O, Aksit S, Koc F, et al. Vitamin D deficiency in pregnant women and their neonates in spring time in western Turkey. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012;26(1):53-60.
23. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117(4) :503-11.
24. Hatun S, Cizmecioglu F. Use of alendronate in the treatment of vitamin D intoxication in infants. *Turk J Pediatr* 2005;47(4):373-5.
25. Shin YH, Shin HJ, Lee YJ. Vitamin D status and childhood health. *Korean J Pediatr* 2013;56(10):417-23.

Küçük hücreli akciğer kanseri tedavisinde ikinci hat irinotekan kemoterapisinin etkinliği

Effectiveness of irinotecan as second-line chemotherapy in small cell lung cancer

Özsarı S¹ Çok G²

¹Şanlıurfa Siverek Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Amaç: Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), genellikle ileri evrede saptanan ve progresif seyreden bir hastalıktır. Çalışmamızın amacı ikinci hat olarak irinotekan kemoterapisi alan KHAK tanılı hastaların kemoterapi yanıtlarının ve hematolojik yan etkilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, kliniğimizde küçük hücreli akciğer kanseri tanısıyla birinci hat kemoterapiyi tamamlamış ve ardından 01.01.2009-01.01.2011 tarihleri arasında ikinci hat olarak irinotekan kemoterapisi almış, arşiv materyalinde hastalar ve tedavileri hakkında yeterli bilgi bulunan, 30-80 yaş arasında 18 hasta dahil edilmiştir. Tüm hastalar ikinci hat tedavide en azından bir kür irinotekan kemoterapisi almıştır. Veri analizi de SPSS programı kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular: 18 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması 58.9±7.6 ve %89'unu erkek hastalar oluşturmaktadır. Birinci hat kemoterapi sonrası hastaların %78'inde yanıt sağlandığı, %6'sında ise progresyon olduğu gözlenmiştir. İrinotekan ile yapılan ikinci hat kemoterapi sonrası radyolojik değerlendirme yapıldığında hastaların sadece %17'sinde kısmi yanıt gözlemlendiği, %61'inde progresyon, %22'sinde stabil yanıt olduğu saptanmıştır. İrinotekan kemoterapisi ile hastaların %28'inde semptomlarda düzelme sağlanmıştır. Ortalama sağkalım tanıdan itibaren 91.2±40.2 hafta, irinotekan sonrası sağkalım 31.2±17.2 hafta ve progresyona kadar geçen süre 15.5±12.0 hafta olarak hesaplanmıştır. Hastaların %6'sına kan transfüzyonu yapılmış, %22'sinde ise en az bir kez nötropeni gözlenmiştir.

Sonuç: KHAK'nin ikinci hat kemoterapisinde irinotekan verilen hastalarda kemoterapi yanıt oranları düşük olmasına karşın irinotekan kemoterapisinin kısmen tolere edilebilir olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Küçük hücreli akciğer kanseri, irinotekan, sağkalım.

Summary

Aim: Small cell lung cancer (SCLC) is a progressive and advanced disease. The purpose of this study is to evaluate the response and the hematological side effects of irinotecan chemotherapy in patients with SCLC retrospectively.

Materials and Methods: Eighteen patients were included in our study who were between the ages of 30-80 years, had a diagnosis for SCLC, had completed first-line chemotherapy and had taken second-line irinotecan chemotherapy between 01.01.2009 and 01.01.2011. The patients also had archival material which included sufficient information about them and their treatments. All patients had taken at least one course of irinotecan chemotherapy. Data analysis was performed using the SPSS program.

Results: Eighteen patients were evaluated. The mean age of the patients was 58.9±7.6 and 89% of the patients were male. After the first-line chemotherapy, treatment response was seen in 78% of the patients and progression was observed in 6% of them. When a radiological evaluation was made after the second-line chemotherapy with irinotecan, a partial response was observed in only 17% of patients, with progression was observed in 61% and stable response was found in 22% of patients. With irinotecan chemotherapy in 28% of patients got improvement of symptoms. The median survival from diagnosis was calculated 91.2±40.2 weeks, the median survival after irinotecan chemotherapy was 31.2±17.2 weeks and time to progression was 15.5±12.0 weeks. Blood transfusion was applied in 6% of patients and the neutropenia have been observed at least one times in 22% of the patients.

Conclusion: It is showed that the second-line irinotecan chemotherapy is partially tolerable although the chemotherapy response rates are low.

Key Words: Small cell lung cancer, irinotecan, survival.

Giriş

Akciğer kanseri sigara içme alışkanlığındaki artışa paralel olarak 1985'ten itibaren dünya genelinde en sık görülen kanser türü haline gelmiştir (1). Tüm dünyada kanser olgularının %12.8'inden sorumludur. Kansere bağlı ölümlerde de dünya genelinde %17.8 oranla birinci sırada bulunmaktadır (2). Tüm akciğer kanseri hastalarının sadece %15'i tanıdan sonra 5 yıl ve daha fazla yaşamaktadır.

Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), tüm akciğer kanseri olgularının % 15'ini oluşturmaktadır. Tanı anında genellikle hastalık yaygın hastalık evresindedir ve tedavisiz hastalarda ortalama sağkalım 3 ay ile sınırlıdır (3). Sistemik bir hastalıktır ve kemosenitif bir tümördür. Kemoterapi ve radyoterapi kombine tedavisi ortalama sağkalımı 2 ay uzatabilir (3). Progresif seyreden ve ileri evre hastalıkta genellikle sağkalımı bir yılın altındadır.

Birinci hat kemoterapide en etkili kombinasyon sisplatin ve etoposid tedavisidir. KHAK başlangıçta yüksek kemosenivite gösterirken izlemde progresyon ve kemoterapi direnci gözlenmektedir. Progresif hastalıkta irinotecan, topotekan ve siklofosamid-doksorobusin-vinkristin (CAV) gibi ikinci hat kemoterapiler uygulanmaktadır.

Çalışma "KHAK'nin ikinci hat tedavisinde kullanılan irinotecan kemoterapisi hastalık progresyonunu önler" hipotezinden yola çıkarak tasarlanmıştır. Çalışmanın amacı kliniğimizde 01.01.2009-01.01.2011 tarihleri arasında ikinci hat olarak irinotecan kemoterapisi alan KHAK tanılı 18 hastanın kemoterapi yanıtlarının ve kemoterapinin hematolojik yan etkilerinin retrospektif olarak değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya, kliniğimizde küçük hücreli akciğer kanseri tanısıyla birinci hat kemoterapiyi tamamlamış ve ardından 01.01.2009-01.01.2011 tarihleri arasında ikinci hat olarak irinotecan kemoterapisi almış, arşiv materyalinde hastalar ve tedavileri hakkında yeterli bilgi bulunan, 30-80 yaş arasında 18 hasta dahil edilmiştir. Tüm hastalar ikinci hat tedavide en az bir kür irinotecan kemoterapisi almıştır. İrinotecan 300 mg/m² (21 günde bir) dozunda uygulanmıştır. Hasta dosyaları retrospektif olarak taranmıştır. Hastaların tanı sırasındaki demografik verileri, kemoterapi kür sayıları, aldıkları kemoterapiler, izlemde kemoterapiye verdikleri yanıt, kemoterapi yan etkileri ve prognoz değerlendirilmiştir. Yanıt değerlendirilmede RECIST 1.0 kriterleri kullanılmıştır (4).

İstatistiksel analiz için veriler SPSS programına kaydedilmiştir. Veri analizi de SPSS programı kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular

Çalışmamızda yaş ortalaması 58.9±7.6 ve %89'u erkek olan toplam 18 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Ortalama sigara öyküleri 50.8±26.2 paket yılı olarak belirlenmiştir. Hastaların %44'ü yaygın hastalık evresinde; %56'sı ise sınırlı hastalık evresindedir. Hastaların genel özellikleri ve evreleri Tablo-1'de özetlenmiştir.

Tablo-1. Hastaların Temel Klinik Özellikleri.

KARAKTERİSTİKLER	SAYI (%)
Yaş ortalaması (yıl)	58.9±7.6
Cinsiyet (erkek / kadın)	16 (%89) / 2 (%11)
Sigara öyküsü (paket.yıl)	50.8±26.2
Evre	
Sınırlı hastalık	10 (%56)
Yaygın hastalık	8 (%44)

Birinci hat kemoterapide tüm hastalara sisplatin ve etoposid kombinasyonu uygulanmış, aynı zamanda da hastaların 15'ine radyoterapi de verilmiştir. Radyoterapi alanları incelendiğinde 3 hastada sadece toraks radyoterapisi uygulandığı, 1 hastaya ise vena kava süperior sendromu sebebiyle radyoterapi uygulandığı görülmüştür. 6 hastaya metastaz sebebi ile radyoterapi uygulanmış, 5 hastada ise hem toraksa hem de metastaza yönelik radyoterapi verilmiştir (Hastaların 5'inde kemik metastazı, 8'inde ise beyin metastazı sebebi ile uygulanmıştır). Hastaların radyoterapi bölgeleri ve metastaz için uygulanan radyoterapide metastaz yerleri Tablo-2'de özetlenmiştir.

Tablo-2. Hastaların Radyoterapi Uygulanan Bölge ve Radyoterapi Uygulanan Metastaz Bölge Dağılımı.

KARAKTERİSTİKLER	SAYI (%)
Radyoterapi uygulanan bölge	
Akciğer	3 (%20)
Metastaz	6 (%40)
VCSS	1 (%7)
Akciğer + metastaz	5 (%33)
Radyoterapi uygulanan metastaz bölgesi	
Beyin	8 (%73)
Kemik	5 (%46)

Birinci hat kemoterapi sonrası hastaların %78'inde kısmi ve tam yanıt sağlandığı; %16'sinde stabil yanıt, %6'sında ise progresyon olduğu gözlenmiştir. Birinci hat kemoterapi ve radyoterapi tedavisi ile yanıt alınamayan hastalarda ikinci hat kemoterapiye geçilmiştir. İrinotekan protokolü 21 gün arayla 300 mg/m² olarak uygulanmıştır. İkinci hat kemoterapide irinotekan alan hastaların sadece %17'sinde radyolojik olarak kısmi yanıt gözlendiği, %61'inde progresyon, %22'sinde stabil yanıt olduğu saptanmıştır. İkinci hat kemoterapi ile hastaların sadece %28'inde semptomlarda düzelme sağlanmıştır. Ortalama sağkalım tanıdan itibaren 91.2±40.2 hafta, irinotekan sonrası sağkalım 31.2 ±17.2 hafta ve progresyona kadar geçen süre 15.5±12.0 hafta olarak hesaplanmıştır. İrinotekan kemoterapisi sonrası radyolojik yanıt oranları ve sağkalım Tablo-3'de özetlenmiştir.

Tablo-3. İrinotekan Sonrası Radyolojik Yanıt Oranları ve Sağkalım Süreleri.

Genel sağkalım (hafta)	91.2±40.2
İrinotekan sonrası sağkalım (hafta)	31.2±17.2
İrinotekan sonrası progresyona kadar geçen süre (hafta)	15.5±12.0
İrinotekan sonrası radyolojik yanıt	
Kısmi yanıt (%)	%17
Stabil yanıt (%)	%22
Progresyon (%)	%61

İkinci hat kemoterapi sürecinde hastaların %6'sına kan transfüzyonu yapılmış, %22'sinde ise en az bir kez nötropeni gözlenmiştir. Nötropenik hastaların hiçbiri febril nötropeni atağı geçirmemiştir. Nötropeni ve anemi gibi hematolojik yan etkiler sebebi ile hastaların %17'sinde kemoterapi zamanında uygulanamamış ve %22'sinde en az bir kürde doz azaltılmıştır.

Tartışma

KHAK, yüksek kemosenitiviteye sahip olmasına rağmen ileri evre hastalıkta sağkalım bir yılın altındadır. Relaps gözlenen hastalarda ikinci hat kemoterapi ile elde edilen sağkalım aslında birinci hat kemoterapiye alınan yanıtla ilişkilidir. Etkin bir kemoterapi sonrası objektif yanıt alınan ve 3 ay ya da daha uzun süre sonunda progresyon gözlenen hastalarda ikinci hat kemoterapiye daha iyi yanıt alındığı gösterilmiştir (5,11). KHAK'de uygulanan ikinci hat kemoterapi için genel kabul görmüş bir yaklaşım bulunmamaktadır. Birinci hat kemoterapiye yanıt alınmış hastalarda geç dönemde progresyon gözlemlendiğinde öncelikle birinci hat kemoterapide uygulanan aynı kombinasyon tedavisi denenebilir, bu tedavi ile %50-67 oranında yanıt alındığı gösterilmiştir (6,7,10). KHAK'de yapılan faz-II çalışmalarında topoizomerasz-I inhibitörü olan irinotekan ve topotekan kemoterapisinin etkin olduğu gösterilmiştir. DeVore ve ark. yaptığı bir çalışmada (8), irinotekan kemoterapisi ile birinci hat kemoterapide yanıt alınan hastalarda %35.3,

birinci hat tedaviye yanıtız hastalarda ise %3.7 yanıt oranları bildirilmiştir. Çalışmamızda ise irinotekan kemoterapisi ile birinci hat kemoterapide yanıt alınan hastalarda %21, birinci hat tedaviye yanıtız hastalarda %0 yanıt oranları saptanmıştır. Türkiye'de KHAK'de ikinci hat kemoterapide irinotekan tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmaya 46 hasta dahil edilmiştir. Tüm hastalar birinci hat kemoterapide platin bazlı kemoterapi almış, ikinci hat tedavide ise irinotekan kemoterapisi uygulanmıştır. Hastaların %19.6'sı sınırlı hastalık, %80.4'ü ise yaygın hastalık evresindedir. Hiçbir hastada tam yanıt elde edilemediği ve hastaların sadece %17.5'inde kısmi ya da stabil yanıt sağlandığı gösterilmiştir. Progresyona kadar geçen süre 11.3±5.9 hafta, ortalama sağkalım ise 13.3±6.8 ay olarak hesaplanmıştır (9). Çalışmamızda ise ortalama sağkalım tanıdan itibaren 91.2±40.2 hafta, irinotekan sonrası sağkalım 31.2±17.2 hafta ve progresyona kadar geçen süre 15.5±12.0 hafta olarak hesaplanmıştır. İki çalışma arasındaki sağkalım farklılığının çalışmaya alınan hastaların hastalık evrelerine bağlı olabilir. Çalışmamızdaki ortalama sağkalımın daha yüksek olması, sınırlı hastalık evresindeki hastaların daha fazla olması ile açıklanabilir.

İrinotekan kemoterapisi sonrası en sık görülen yan etkiler miyelosüpresyon ve diyaredir. Çalışmamızda hastaların %6'sında kan transfüzyonu gerektirecek düzeyde anemi saptanmış, %22'sinde ise en az bir kez nötropeni gözlenmiştir. Çalışmamız retrospektif yapıldığı için diyare açısından dosyalarda yeterli kayıt bulunamamıştır. Japonya'da yapılan bir çalışmada irinotekan kemoterapisi almış 13935 hasta yan etkiler açısından değerlendirilmiş; hastaların %34.8'inde lökopeni, %12.4'ünde trombositopeni ve %10.1'inde diyare saptanmıştır (12). Ciddi yan etki oluşturacak risk faktörleri olarak hastanın performansı, enfeksiyonlar ve renal disfonksiyon saptanmıştır (12). Hastaların sadece %1.3'ünde irinotekan tedavisi ile ilişkili ölüm gözlenmiş; bu hastaların da %70'inde miyelosüpresyon, %11'inde ise interstisyel akciğer hastalığı sebebi ile ölüm gözlenmiştir (12). İrinotekan kemoterapisi sonrası gelişen miyelosüpresyonun genetik temelini araştırıldığı bir çalışmada ise kemoterapi sonrası miyelosüpresyon gelişen 23 hasta ve toksisite gelişmeyen 58 hasta karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiş, genetik analizler yapılmış ve miyelosüpresyonun ABCG2 genindeki polimorfizm ile anlamlı olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (p < 0.01) (13).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Hasta sayımızın az olması bunların başında yer almaktadır. Çalışmanın retrospektif olması ve dolayısıyla hasta dosyası kayıtlarında eksikler olması nedeniyle tüm yan etkilere ulaşılamamış, sadece hematolojik yan etkiler çalışmaya dahil edilebilmiştir.

Sonuç

Çalışmamızda KHAK'de ikinci hat kemoterapide irinotekan kemoterapisinin etkinliği değerlendirilmiştir. Birinci hat kemoterapide yanıt oranları yüksek saptanırken ikinci hat kemoterapide yanıt oranları düşmektedir. Hasta sayısı sınırlı olmakla birlikte ikinci

hat kemoterapide irinotekan verilen hastaların kemoterapi yanıt oranının düşük olduğu görülmüştür. İrinotekanın KHAK'nin ikinci hat kemoterapisinde sınırlı bir etkiye sahip olduğu, kısmen tolere edilebilir olduğu gösterilmiştir.

Kaynaklar

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55(2):74-108.
2. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005;55(1):10-30.
3. Kathryn Chrystal, Kerry Cheong and Peter Harper. Chemotherapy of small cell lung cancer: state of the art. *Curr Opin Oncol* 2004;16(2):136-40.
4. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(3):205-16.
5. Ebi N, Kubota K, Nishiwaki Y, et al. Second-line chemotherapy for relapsed small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1997;27(3):166-9.
6. Giaccone G, Ferrati P, Donadio M, Testore F, Calciati A. Reinduction chemotherapy in small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1987;23(11):1697-9.
7. Vincent M, Evans B, Smith I. First-line chemotherapy rechallenge after relapse in small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1988;21(1):45-8.
8. DeVore RF, Blanke CD, Denham CA, et al. Phase II study of irinotecan (CPT-11) in patients with previously treated small-cell lung cancer (SCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998(1):1736.
9. Sevinc A, Kalender ME, Altinbas M, Ozkan M, Dikilitas M, Camci C. Irinotecan as a second-line monotherapy for small cell lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12(4):1055-9.
10. Schuette W. Chemotherapy as treatment of primary and recurrent small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001;33(1):99-107.
11. Schmittel A. Second-line therapy for small-cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011;11(4):631-7.
12. Shiozawa T, Tadokoro J, Fujiki T, et al. Risk factors for severe adverse effects and treatment-related deaths in Japanese patients treated with Irinotecan-based chemotherapy: A postmarketing survey. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43(5):483-91.
13. Cha P, Mushiroda T, Zembutsu H, et al. Single nucleotide polymorphism in ABCG2 is associated with irinotecan-induced severe myelosuppression. *J Hum Genet* 2009;54(10):572-80.

Pregabalinin lomber interlaminar epidural kortikosteroid enjeksiyonu uygulaması sonrası vizüel analog skala değerlerine etkisi

Pregabalin effect on visual analog scale values after lumbar inter-laminar epidural corticosteroid injection

Yektaş A Gümüş F Erkalp K Alagöl A

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: İnterlaminar lomber epidural kortikosteroid enjeksiyonu (İLEKE) bel ağrısında kullanılan minimal invaziv bir tedavi yöntemidir. Bu çalışmada radikülopatisi olan disk hernili hastalarda İLEKE uygulamasında pregabalinin VAS değerlerine etkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Polikliniğimize başvuran ve İLEKE uygulanan 100 hastaya ait kayıtların retrospektif olarak incelenerek hastaların pregabalin alan Grup P ve almayan Grup Z olarak iki gruba ayrılmasıyla gerçekleştirildi. Vizüel analog skala (VAS) değerleri 1. hafta, 1-6. ay ve 1. yıl da değerlendirildi.

Bulgular: Grup P ve Grup Z de başlangıç VAS değerlerine göre 1. hafta, 1-6. ay ve 1. yılda VAS değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Grup P ile Grup Z karşılaştırıldığında 1- 6. ay ve 1. yıl VAS değerleri Grup P de istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Grup P de işlem sonrası hasta memnuniyeti Grup Z ye göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti.

Sonuç: Pregabalin, İLEKE uygulanan radikülopatili hastalarda VAS değerlerini uzun dönemde de anlamlı olarak düşürmekte, İLEKE uygulama sayısını azaltmakta ve işlem sonrası hasta memnuniyetini arttırmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Disk hernisi, radikülopati, interlaminar lomber epidural kortikosteroid enjeksiyonu, pregabalin.

Summary

Aim: Inter-laminar lumbar epidural corticosteroid injection (ILECI) is a minimally invasive treatment method that is used in low-back pain. In this study, we aimed at investigating the effect of pregabalin administration on VAS values in patients with radiculopathy who have a disk hernia following administration of ILECI.

Materials and Methods: The records pertaining to 100 patients who presented to our outpatient clinic were retrospectively examined; the patients were divided into two groups: Group P, the patients who received pregabalin and Group Z, the patients who did not receive pregabalin. The visual analogue scale (VAS) scores were assessed in week 1, months 1-6 and year 1.

Results: The VAS scores of Group P and Group Z in week 1, months 1-6 and year 1 were lower than the baseline VAS scores at a statistically significant level. Based on a comparison between Group P and Group Z, it was seen that the VAS scores in months 1-6 and year 1 were lower for Group P at a statistically significant level. The post-administration patient satisfaction in Group P was higher than Group Z at a statistically significant level.

Conclusion: Pregabalin significantly reduces the VAS scores in patients with radiculopathy who have received ILECI, it also decreases the frequency of ILECI administration and increases post-administration patient satisfaction.

Key Words: Disc herniation, radiculopathy, lumbar interlaminar epidural corticosteroid injection, pregabalin.

Yazışma Adresi: Abdülkadir YEKTAŞ
Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye
Makalenin Geliş Tarihi: 10.03.2014 Kabul Tarihi: 07.04.2014

Giriş

Bel ağrısı ciddi medikal ve sosyoekonomik sorunlara yol açan en önemli morbidite nedenlerinden biridir (1,2). Endüstriyel toplumlarda bireylerin %80'inin, hayatları boyunca en az bir kez bel ağrısı atağı yaşadığı gösterilmiştir (3). Spinal ağrı genel popülasyonun %15-45'inde bel ağrısı ile en çok görülen ağrıdır (4,5). İntervertebral disk hernileri bel ağrısının sebeplerinden

birisidir (6). Bel ağrısı şikayeti olanların bir çoğu tedaviye gerek duymazlar. Ancak %2-8 kadarı tıbbi tedaviye gereksinim duyar ve konservatif tedaviye oldukça iyi yanıt verirler (7). Bel ağrılı hastaların büyük çoğunluğu ılımlı yatak istirahati, ilaç tedavisi, yaşam tarzı değişiklikleri, fizik tedavi ve eksersiz gibi konservatif tedavilerden yarar görürken, bu ağrıların yalnızca % 5-8'i kronikleşmektedir (3,8). Kronikleşen bu hastaların % 14'ü için cerrahi tedavi gerekebilmektedir (9). Cerrahi sonrası gelişen komplikasyonlar lomber disk hernisinin tedavisi için açık cerrahiye alternatif olan minimal invaziv tedavi yöntemlerini ön plana çıkarmıştır.

İnterlaminar lomber epidural kortikosteroid enjeksiyonu (İLEKE), minimal invaziv tedavi yöntemlerinden biridir. Epidural steroid enjeksiyonu akut ağrıda inflamasyonun baskılanmasında etkin bir yöntem olmakla beraber yöntem her hastada %100 başarı sağlamamaktadır. Pregabalin, gama-amino-bütirik asidin (GABA) yapısal analogudur, selektif olarak voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının alfa₂-delta subünitine bağlanırlar, analjezik, anksiyolitik ve anti epileptik etkilere sahiptirler (10).

Çalışmamızda; pregabalinin, radikülopatili hastalarda İLEKE uygulaması sonrasında, vizüel ağrı skalası (VAS) değerlerinde ve hasta memnuniyetinde olan değişikliklere etkilerini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, hastane etik kurul onayı ve yazılı aydınlatılmış hasta onamları alındıktan sonra, 3 aydan uzun ve 6 aydan kısa süreli radiküler ağrılı disk hernisi nedeniyle, algoloji polikliniğine başvuran ve bu nedenle İLEKE yapılan 100 hastaya ait kayıtlara, tabakalı randomizasyon uygulanarak retrospektif incelemeyle gerçekleştirildi.

Çalışma verileri, Ocak 2011 - Mayıs 2013 arasında işlem yapılan 100 hasta dosyası incelenerek elde edildi.

İLEKE uygulaması: İşlemin uygulanacağı tüm hastalara, rutin olarak işlem öncesi İLEKE uygulaması ve komplikasyonları hakkında bilgi verildi. Yine hastalar VAS değerlendirilmesi hakkında da bilgilendirildi. Hastaların yaş, boy, kilo, cinsiyet bilgileri, semptom süreleri, nörolojik muayene bulguları, VAS kullanılarak ağrı değerlendirilmesi (VAS 0, hiç ağrı yok; VAS 10 bilinen en şiddetli ağrı) kaydedildi.

Hastaların rutin lomber MRI görüntülerinde (sagittal T1A, T2A ve aksiyal T2A) herniye diskin bulunduğu anatomik lokalizasyon (santral, parasantral), diskin özelliği (bulging, protrüzyon, ekstrüzyon ve sekestresyon) değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. Foraminal ve ekstraforaminal anatomik lokalizasyona sahip herniye diskler (ekstrüzyon, migrasyon ya da sekestrasyon görünümünün olması)
2. Daha önceden lomber cerrahi geçirmiş hastalar,

3. Floroskopi ile radyo-opak ilacın anterior epidural alanda yayılımını görmediğimiz vakalar,

4. İntraspinal disk kökenli olmayan bel ve bacak ağrıları (İntraspinal tümörler, epidural abse ve hematomlar, sinir enfeksiyonu, faset sendromu, spondilolistezis)

5. Ekstraspinal disk kökenli olmayan bel ve bacak ağrıları (Pelvis ve femur tümörleri, sakroilyak disfonksiyon, piriformis sendromu, sakroiliit ve seronegatif spondiloartropatiler, siyatik sinir dışı pelviste tuzak nöropatiler, miyofasial ağrı sendromları, trokanterik bursit, kalça osteoartriti, peroneal sinir sıkışması ve *maralgia parestetika*)

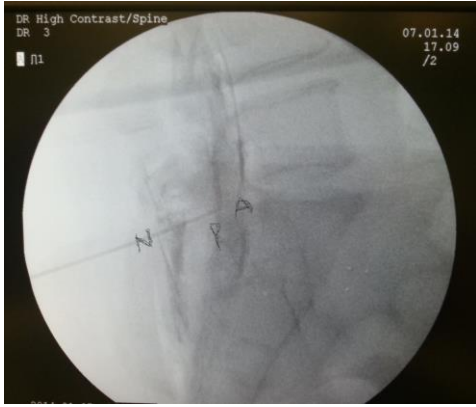
Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. ASA I-II grubuna dahil olan,
2. 18-85 yaş arasında olan,
3. Lomber disk hernisi (Bulging, Protrüzyon) olan,
4. En az 3-6 ay ağrı çekmiş ve medikal, fizik tedavi (davranışsal yöntemler, psikososyal düzenlemeler ve eksersiz programları) gibi medikal ve konservatif tedavi yöntemlerine yanıt vermeyen (VAS skorları 5 ve üstü olanlar),
5. Hastaların L₁, L₂, L₃, L₄, L₅, S₁ sinir köklerine uyan alanlarda duyu muayenesi yapıldı. L₁, L₂, L₃, L₄, L₅, S₁ sinir köküne uyan bölgelerde tutulum muayenesi yapılarak, ağrı olup olmadığına bakıldı. Klinik muayenede en az bir veya daha fazla sinir kökü tutulumu (radyolojik bulgularla uyumlu olan) saptanan ve şikayetleri radikülopatiyeye uyumlu olan hastalar.
6. Bacak ağrısı bel ağrısından şiddetli olan (Laseque, Braggard, femoral sinir germe testi, Naffziger testi, Cram testi pozitif) hastalar,
7. Grup P ve Grup Z de etkilenen sinir bölgesinde EMG bulgularının radikülopatiyeye işaret etmesi.

Çalışmaya dahil edilen hastalar, pregabalin başlanan ve başlanmayan olarak iki gruba ayrıldı. Pregabalin alan grup (Grup P) ve almayan grup (Grup Z) olarak adlandırıldı. Pregabalin alan gruptaki hastalara işlem yapılmadan 1 hafta önce, pregabalin 2x75 mg oral başlandı ve işlem için gün verildi, pregabalin işlem sonrası 1. aya kadar devam edildi. Her iki gruba da parasetamol 325 mg+tramadol 39.5 mg ve tizanidin 3x2 mg işlem yapılana kadar kullanılmak üzere işlemden 1 hafta önce başlandı. İşlem uygulandıktan sonra tizanidin ve parasetamol+tramadol her iki grupta da kesildi.

Uygulama öncesi hastaların rutin kan tetkikleri teyit edildi ve uygulama günü standart açlık protokolüne göre işleme kabul edildiler. Hastalar işlem günü ameliyathaneye alındı, intravenöz damar yolu açıldı ve izotonik sodyum klorür solüsyonu takıldı. Damar yolu açıldıktan sonra, hastalar ameliyat masasına yan yatar pozisyonda alındı. Bütün uygulamalar lokal anestezi ve C-kollu floroskopi eşliğinde yapıldı. Olası komplikasyonları

maskelememek için hiçbir hastaya sedasyon yapılmadı. Hastada radiküler ağrıya neden olan disk hernisinin olduğu seviye floroskopi altında işaretlendi. İşlemin planlandığı aralığa %2'lik 5 ml lidokain ile cilt, cilt altına infiltrasyon anestezi uygulandı. On sekiz G Touhy iğnesi (Epidural minipack 473, Portex, UK) ile direnç kaybı yöntemi kullanılarak epidural aralığa girildi ve ön-arka pozisyonda iğne floroskopi ile görüntüledikten sonra 5 ml 6 mg mL⁻¹ iyoheksol Touhy iğneden verildi. Epidurografi çekildi ve floroskopide iğnenin epidural aralıkta olduğu görülüp radyo opak ilacın anterior epidural aralıkta da (Resim-1) yayılımı görüldükten sonra 80 mg triamsinolon asetat, 10 mg izobarik bupivakain ve 6 mL serum fizyolojik toplam 10 mL olacak şekilde epidural aralığa verildi.



Şekil-1. İğnenin pozisyonu ve anterior-posterior epidural aralığın floroskopik görüntüsü.

A- Anterior epidural aralık
P- Posterior epidural aralık
N- İğne

Hastalarda, İLEKE sonrası 1. haftadaki, 1 ve 6. aydaki ve 1. yildaki VAS değerleri kaydedildi. Yirminci gündeki VAS değeri 4 ve altında ise hastanın işlemde fayda gördüğü düşünülürdü. 20. gündeki VAS değeri 4 ün üzerinde ise hastaya işlem sonrası 25. günde aynı şartlarda 2. İLEKE uygulandı. İkinci enjeksiyon sonrası 1. haftadaki, 1 ve 6. aydaki ve 1. yildaki VAS değerleri değerlendirildi. İkinci enjeksiyon sonrası 20. gündeki VAS değerleri halen 4 ün üzerinde olan hastalar beyin ve sinir cerrahisi değerlendirmesi istendi, ameliyat endikasyonu olmayanlarda medikal tedaviye devam edildi. İşleme bağlı gelişen komplikasyonlar kaydedildi. İLEKE sonrası hasta memnuniyet skoru olarak ise 4 puanlı sistem kullanıldı; 1- kötü, 2- orta, 3- iyi ve 4- mükemmel.

Birincil ölçüm parametresi olarak hastalarda radyo-opak maddenin anterior epidural alanda yayılıp yayılmadığına bakıldı. İkincil ölçüm parametresi olarak 1. yıl VAS ağrı değerleri kullanıldı. Bu değerler uygulama öncesi değerler ile karşılaştırılarak İLEKE uygulamasının etkinliği yorumlandı, her iki gruptaki VAS ağrı değerleri

karşılaştırılarak, pregabalinin VAS ağrı değerlerine etkinliği değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada tüm istatistiksel hesaplamalar bilgisayar ortamında SPSS version 11.5 for Windows paket programı yardımıyla değerlendirildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmelerde her bir grupta İLEKE uygulaması öncesi ve sonrası VAS değerleri Wilcoxon testi ile karşılaştırıldı. Cinsiyet ve aile durumu Fisher'in kesin ki-kare testiyle değerlendirildi. Gruplarda kaç enjeksiyon yapıldığının değerlendirilmesinde ki-kare testi kullanıldı. Hastaların yaş, boy, vücut kitle indeksi, tedavisiz geçen gün sayısı, şikayet süreleri, gruplar arası bazal VAS değerleriyle 1. hafta, 1-6. ay ve 1. yıl VAS değerleri farklarının karşılaştırılması, hasta memnuniyeti, Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı, tüm veriler için p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hasta gruplarına ait cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi, evlilik durumları, tedavi uygulanmadan geçen süre ve şikayet süreleri özetlenmiştir (Tablo-1).

Grup P ile Grup Z arasında cinsiyet (p=1,000), yaş (p=0,072), vücut kitle indeksi (p=0,295), evlilik durumları (p=0,617), tedavi uygulanmadan geçen süre (p=0,430) ve şikayet süreleri (p=0,190) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Gruplara ait hastaların iş durumları özetlenmiştir (Tablo-1). Grup P de hastaların çoğunluğunu ev hanımları oluşturmaktadır. 2. sıradaysa aktif olanlar, Grup Z de hastaların çoğunluğunu aktif olanlar ve 2. sıradaysa ev hanımları bulunmaktadır. Tedavi uygulanmadan geçen süre her iki gruptaki hastalarda istatistiksel olarak benzerdi. Gruplardaki hastaların önceden aldığı tedaviler Tablo-1'de % olarak verilmiştir.

Disk hernilerinin MRI görüntülerine göre anatomik yapıları ve seviyeleri verilmiştir (Tablo-2). Disk hernilerinin %3.4'ü (6) L₁₋₂ de, %7.39'u (13) L₂₋₃ de, %17.04'ü (30) L₃₋₄ de, %43.78'i (77) L₄₋₅ de ve %32.39'u (57) L_{5-S₁} seviyesinde bulunmaktaydı. Disk hernilerinin %82.39'ü (153) kadınlarda ve %17.61'i (38) erkeklerdeydi.

Disk hernilerinin kaç seviyede olduğu ve cinsiyetlere dağılımı verilmiştir (Tablo-3). Grup P de disk hernilerinin %48'i (24) tek seviyede, %28'i (14) çift seviyede, %16'sı (8) 3 seviyede ve %8'i (4) 4 seviyedeydi. Grup Z de disk hernilerinin %52'si (26) tek seviyede, %28'i (14) çift seviyede, %18'i (9) 3 seviyede ve %2'si (1) 4 seviyedeydi.

Tablo-1. Demografik ve Klinik Özellikler.

Özellikler	Grup P (n = 50)	Grup Z (n = 50)	P
Cinsiyet (Kadın/Erkek) n (%)	35 (70) / 15(50)	35(70) /15(50)	1.000
Yaş (Yıl) Medyan (Min-Maks)	46 (27-72)	42 (24-86)	0.072
Vucut kitle indeksi (kg / m ²)	28.02 (22.44- 31.07)	28.03 (20.18- 33.12)	0.295
Evlilik durumu (Evlü/Bekar) n (%)	49(98) / 1(2)	47(94) / 3(6)	0.617
İş durumu	n (%)	n (%)	
Aktif	11(22)	23(46)	
Ev hanımı	26(52)	18(36)	
Hastalık izni	3(6)	3(6)	
İşsiz	5(10)	2(4)	
Emekli	6(12)	4(8)	
Tedavi uygulanmadan geçen süre (gün)	58 (28-180)	64 (20-180)	0.430
Şikayet süreleri (gün)	138 (90- 180)	145 (90-180)	0.190
Önceki tedaviler^a	n (%)	n (%)	
NSAİİ	32(64)	34(68)	
Parasetamol	10(20)	8(16)	
Metamizol	2(4)	3(6)	
Opioid	2(4)	1(2)	
Antiepileptik ilaç	1(2)	-	
TCA	24(48)	22(44)	
Benzodiazepin	3(6)	7(14)	
Vit-B ₆ -B ₁₂	24(48)	32(64)	
Diğer ^b	27(54)	22(44)	

^a Daha öncesinde bir veya daha fazla tedavi alan hastalar

^b Kortikosteroid kullananlar

Veriler medyan (minimum-maksimum) ve kategorik veriler n (%) olarak verilmiştir.

Tablo-2. Disk Hernilerinin MRI Görüntülerine Göre, Anatomik Yapıları ve Seviyelere Dağılımı.

	n (%)	Grup P				Grup Z			
		Kadın		Erkek		Kadın		Erkek	
		B	P	B	P	B	P	B	P
L ₁₋₂	6 (3.4)	1	2	-	-	1	2	-	-
L ₂₋₃	13 (7.39)	6	-	-	-	4	2	-	1
L ₃₋₄	30 (17.04)	14	2	3	1	4	4	-	2
L ₄₋₅	77 (43.78)	22	6	4	4	25	7	4	5
L ₅ -S ₁	57 (32.39)	14	6	5	6	19	4	1	2

Toplam kadın: 153 (%82.39) Toplam erkek: 38 (%17.61)

B: Bulging, P: Protrüzyon

Tablo-3. Kaç Seviyede Disk Hernisi Olduğunun Hastalara ve Cinsiyete Göre Dağılımı.

	Grup P		Grup Z		Grup P	Grup Z
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	n (%)	n (%)
1 seviye	19	5	16	10	24 (48)	26 (52)
2 seviye	8	6	12	2	14 (28)	14 (28)
3 seviye	5	3	7	2	8 (16)	9 (18)
4 seviye	3	1	-	1	4 (8)	1 (2)

Tablo-4. Grup P ile Grup Z'ye Ait, Başlangıç VAS Değerleri ve Başlangıç VAS Değerleriyle 1.hafta, 1-6. ay ve 1. yıl VAS Değerlerinin Farklarının Karşılaştırılması.

	Grup P (n=50)	Grup Z (n=50)	p
Başlangıç VAS skoru	8 (7 - 10)	8 (7 - 10)	0.531
1. Hafta VAS skoru	5 (-1 - 10)	4 (0 - 10)	0.258
1. Ay VAS skoru	5 (-1 - 10)	3 (-3 - 8)	< 0.001
6. Ay VAS skoru	5 (-1 - 8)	3 (-3 - 7)	< 0.001
1. Yıl VAS skoru	5 (-1 - 8)	2 (-3 - 6)	< 0.001

Veriler medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Grup P ile Grup Z ye ait, başlangıç VAS değerleri ve başlangıç VAS değerleriyle 1.hafta, 1-6. ay ve 1. yıl VAS değerlerinin farklarının karşılaştırılması verilmiştir. (Tablo-4). Grup P ve Grup Z de başlangıç VAS değerleri (p=0,531) ve başlangıç VAS değerleriyle 1. hafta VAS değerleri arasındaki farkın (p=0,258) karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Ancak 1-6. ay (p<0.001) ve 1. yıl (p<0.001) VAS değerlerinin farkları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü.

Gruplara ait başlangıç VAS değerleriyle 1. hafta, 1-6. ay ve 1. yıl VAS değerleri karşılaştırılmış ve her iki grupta da başlangıç VAS değerleriyle 1. hafta (p<0.001), 1-6. ay (p<0.001) ve 1. yıl VAS (p<0.001) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görülmüştür (Tablo-5).

Hastaların epidural kortikosteroid yapıldıktan sonra işlem esnasındaki memnuniyetleri verilmiş ve Grup P ile Grup Z arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görülmüştür (p < 0.001) (Tablo-6).

Tablo-5. 1. hafta, 1. ay, 6. ay ve 1. yıl VAS Değerlerinin *Baseline* VAS Değerlerine Göre p Değerleri.

	Baseline VAS	1.Hafta VAS	1.Ay VAS	6.Ay VAS	1.Yıl VAS	p			
	Medyan	Medyan	Medyan	Medyan	Medyan	Baseline	Baseline	Baseline	Baseline
	(min-max)	(min-max)	(min-max)	(min-max)	(min-max)	1.hafta	1.Ay	6.Ay	1. Yıl
Grup P (n=50)	8 (7-10)	2(0-8)	3 (0-10)	3 (0-10)	3 (0-10)	< 0.001	< 0.001)	< 0.001	< 0.001
Grup Z (n=50)	8 (7-10)	4(0-7)	5 (2-10)	5,5 (3-10)	6 (4-10)	< 0.001	< 0.001)	<0.001	< 0.001

Tablo-6. Grup P ile Grup Z'deki Hastalara Epidural Kortikosteroid Uygulandıktan Hemen Sonra Hasta Memnuniyetinin Karşılaştırılması.

	Grup P (n=50)	Grup Z (n=50)	p
Hasta memnuniyeti	3 (1 - 4)	2 (1 - 4)	< 0.001

Veriler medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Tablo-7. Grup P ve Grup Z'de VAS Skorlarına Göre Tekrarlanan Epidural Kortikosteroid Enjeksiyonu Sayılarının Karşılaştırılması.

	Grup P (n=50)	Grup Z (n=50)	p
Epidural kortikosteroid enjeksiyonu sayısı (1/2)	43/7	18/32	< 0.001

Gruplardaki epidural kortikosteroid enjeksiyonu sayısının karşılaştırılması verilmiş ve Grup P ile Grup Z arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görülmüştür (p<0.001) (Tablo-7). Grup Z de 33 hastaya Grup P de ise 7 hastaya 2. kez enjeksiyona gerek kalmıştır.

Grup Z de 2 hastada işlem yapıldıktan sonraki 17. ayda beyin ve sinir cerrahisinin değerlendirilmesi sonrası cerrahi gerekti.

Grup P'de 2 hastada yüzde flushing gelişmiş, Grup Z'de 3 hastada vazovagal semptom ve 4 hastada yüzde flushing gelişmiştir.

Tartışma

Çalışmamızda Grup P ve Grup Z de hastaların başlangıç VAS değerleriyle 1. hafta, 1-6. ay ve 1. yıl VAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ve her iki grupta da 1. hafta, 1-6. ay ve 1. yıl VAS değerleri

başlangıç VAS değerlerine göre düşüktü, VAS değerleri, sırasıyla Grup P de 1.haftada % 52,50, 1. ayda % 63,75, 6. ayda %61,75 ve 1. yılda %61,25 düşmüştür. Grup Z de ise VAS değerleri, sırasıyla 1. haftada %66,50, 1. ayda %37, 6. ayda %32 ve 1. yılda %23,75 azalmıştır (Tablo-5). Ancak Grup P ile Grup Z de başlangıç VAS değerleriyle 1-6. ay ve 1. yıl VAS değerleri arasındaki farklarda da istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ve Grup P de bu dönemlerde VAS değerleri arasındaki fark daha yüksekti (Tablo-5). Bu sonuçlar, İLEKE uygulamasının VAS değerlerini kısa dönemde ileri düzeyde, uzun dönemde ise orta düzeyde düşürdüğünü göstermiş olup, pregabalinin tedaviye eklenmesinin, VAS değerlerini kısa dönem ve uzun dönemde de ileri düzeyde düşürdüğünü göstermektedir.

Abdi ve ark. (11), lomber transforaminal epidural steroid (TFESE) uygulamasının etkinliğini 6 haftaya kadar iyi 6 haftadan sonra orta derecede yararlı olarak tanımlamaktadır. Etkinlik açısından 6 aya kadar lomber TFESE uygulaması 4 randomize kontrollü klinik çalışmada etkili, (12,13) 6 aydan sonra 2 çalışmada etkili, (13,14) 1 çalışmada etkisiz (12), 1 çalışmada ise yetersiz (15) olarak değerlendirilmiştir. Grup P de 1. yıl sonunda da İLEKE uygulaması etkili olarak bulunmuştur, VAS değerleri %61.25 düşmüştür. Grup Z de VAS değerleri 1. yıl sonunda ancak %23.75 azalmıştır (Tablo-5).

Literatürde İLEKE ve TFESE uygulamasına bağlı komplikasyon olarak infeksiyon, hematoma, ilacın intravasküler gitmesi, sinir travması, subdural enjeksiyon, hava embolisi, intradiskal giriş, idrar retansiyonu, radyasyona maruziyet ve hipersensitivite olarak bildirilmiştir (16). Her iki grupta da hastalarda vazovagal reaksiyon ve yüzde geçici flushing dışında komplikasyon gelişmemiştir.

Epidural steroid enjeksiyonları ve selektif lomber sinir kökü blokları, spinal ağrı ve radikülopatinin tanı ve tedavisinde floroskopi eşliğinde uygulanan minimal invaziv girişimlerdir (17). Yapılan bir meta analizde, steroid ve lokal anestezipler ile disk herniasyonuna sekonder radikülitisde floroskopi altında, lomber epidural kortikosteroid enjeksiyonu, bu yazıdaki kanıtlar temel alındığında iyidir, yalnız lokal anestezi de makul bir etkinlik oluşturur. Lokal anestezi ve steroid, spinal stenozisin neden olduğu radikülitis için uygun bir tedavidir, steroidli ya da steroidsiz lokal anestezi disk hernisiz aksiyel ağrı da uygulanabilir (18). Çalışmamızda da steroid lokal anestezi karışımı radikülopatili disk hernisi olan hastalarda etkili bir tedavi oluşturmuştur (Tablo 4-5). Yapılan bir çalışmada lomber disk hernisi ya da radikülitisli hastalar iki gruba ayrılmış ve ilk gruba yalnız lokal anestezi 2. gruba lokal anestezi ve steroid karışımı verilmiş Grup I de %75 hastada Grup II de %86 hastada İLEKE ile rahatlama olmuştur. Kontrollü çalışmalarda çoğu alt grup analizi göstermiştir ki kontrol

hastalarıyla epidural kortikosteroid uygulanan hastalar arasında cerrahi oranlar arasında farklılık yoktur bununla beraber, omurga cerrahları tarafından yapılan randomize çalışmalarda, bazı hastalarda epidural steroid enjeksiyonunun stratejik kullanımı ameliyata engel olabilir (19). Çalışmamızda 1. yıl sonunda Grup P de VAS değerleri %61.25 düşmüştür (Tablo-5). Bir yıllık izlemlerde İLEKE, steroid-lokal anestezi karışımı, yalnız lokal anestezi ile karşılaştırıldığında daha üstündür (20). Çalışmamızda sadece steroid ve lokal anestezi karışımı kullanılmış ve 1. yıl sonunda VAS değerleri Grup P'de % 61.25 ve Grup Z de % 23.75 azalmıştır (Tablo-5).

Epidural steroid enjeksiyonu (ESE), epidural boşluktaki inflamasyonu azaltarak etkilenmiş sinir köküne bağlı oluşan ağrıyı azaltabilir ancak radiküler ağrıda ESE'nun kullanımı halen tartışmalıdır (21). Steroidler direkt ya da dolaylı yoldan prostaglandinler, arakidonik asit ve fosfolipaz A2 gibi inflamasyon ajanlarının yapımını ve salınımını inhibe ederler. İnflamasyon nedeniyle lökositler endotel duvarına tutunarak vasküler geçirgenliği artırırlar ve doku ödeme neden olurlar. Steroidler aynı zamanda bu lökositlerin damar duvarına tutunmasını da azaltıcı etki gösterirler. Böylece akut inflamasyon inhibe edilir ve kronikleşmesi önlenir (22-25). İnflamasyonun süresi uzadıkça radikülopati belirgin hale gelir. ESE'de başarıyı belirleyen önemli faktör, anatomik değişikliklerin yoğunluğundan bağımsız olarak inflamasyon süresidir. Pek çok çalışmada radiküler ağrının başlangıçtan itibaren 3 ay içinde tedavisinin ESE ile planlanması kronik süreçle karşılaştırıldığında daha faydalı klinik sonuçların geliştiğini göstermektedir (25,26,27). Bizde çalışmamızda 3-6 ay arasında radikülopati semptomları olan lomber disk hernisi hastalara İLEKE uyguladık ve kortikosteroidin antiinflamatuvar etkilerinden yararlanmayı planladık (Tablo-1). Grup P ve Grup Z'nin her ikisinde de başlangıç VAS değerlerine göre 1. hafta, 1-6. ay ve 1. yıl VAS değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ve bu etkiden yararlandığımızın göstergesiydi (Tablo-5).

Weiner ve Fraser, lomber disk hernisine bağlı ciddi radikülopatisi olup konservatif tedaviye yanıt vermeyen ve tek seçenek olarak cerrahi önerilen 28 hastada TLESE'nin etkinliğini araştırmışlar (28). Ortalama 3.4 (1-10) yıllık takip sonrasında üç hasta cerrahi olurken, 28 hastanın 22'sinin cerrahiye ihtiyaç kalmadan dramatik olarak ağrılarında tam ya da tama yakın azalma olduğu bildirilmiştir. Hasta grubumuz da radikülopatisi olup konservatif tedaviye cevap vermeyen hastalardı (Tablo-1). Biz epidural kortikosteroidi interlaminar teknikte uyguladık. Candido ve ark. tarafından yürütülen ilginç bir çalışmada (29), parasagittal interlaminar teknik (PİL) ile transforaminal (TFESE) teknik karşılaştırılmıştır. Birincil ölçüm parametresi olarak uygulama anındaki anterior bölgeye opak maddenin yayılımını, ikincil ölçüm parametresi olarak ise 6. ayın sonundaki analjeziyi temel

almışlardır. İki tekniğin analjezi üzerinde bir farkının olmadığını, ancak PIL tekniği ile tüm hastalarda ventral yayılımın başarılı olduğunu belirtmişlerdir (%100'e karşın %75). Sonuç olarak, PIL tekniğinin TFESE'ye göre daha üstün bir yöntem olduğunu söylemişlerdir. Çalışmamızda da uyguladığımız teknikte birincil ölçüm parametresi olarak opak maddenin anterior epiduralda yayılımı gözlenmiştir. Bu anlamda sonuçlarımız Weiner ve Fraser'ın yaptığı çalışmanın sonuçları ile benzerlik göstermektedir (28). Çalışmamızda hastaların hepsi 1 yıl takip edildi, 1. yıl sonunda Grup P ve Grup Z de VAS değerleri başlangıç VAS değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (Tablo-5). Grup Z de 2 hasta 1. yıl sonunda ameliyat olmak zorunda kaldı.

Epidural steroid enjeksiyonu, epidural boşluktaki inflamasyonu azaltarak etkilenmiş sinir köküne bağlı oluşan ağrıyı azaltabilir ancak radiküler ağrıda epidural steroid uygulamasının yeri halen tartışmalıdır (5). Radiküler ağrı hem nosiseptif hem de nöropatik komponenti olan mikst tip bir ağrıdır. Nosiseptif komponenti epidural steroid uygulaması ile tedavi edilebilir ancak nöropatik komponentinin tedavi edilmemesi bu başarısızlığın nedenlerinden biridir. Bel ağrılı çoğu hastada ağrı kökeni olarak nöropatik mekanizmalıdır ve bu tip ağrı %10-19'dur (30,31). Nöropatik ağrının suboptimal tedavisine, hastanın hastalığı katkıda bulunur (32,33). Bununla birlikte nöropatik ağrı için sırasıyla uygulanan ilaç tedavileri mevcuttur; sırasıyla antidepresan, tramadol, opioid ve değişik antiepileptik ilaçlar önerilmiştir. Bunlar ışığında etkinlik ve tolerabilite arasındaki uyum, gabapentin ve pregabalinin, nöropatik komponent ile olan periferik ağrı için tedavide ilk seçenek olabileceğini göstermiştir (34).

Pregabalin diyabetik nöropatili hastalarda ağrıyı %39-48 (35,36), postherpetik nevralfide %28-50 (37,38) ve spinal kort hasarlanması ile olan santral nöropatik ağrıda ise %22 (39) azaltmıştır.

Grup P de VAS değerleri sırasıyla 1.haftada %52.5, 1. ayda %63.75, 6. ayda %61.75 ve 1. yılda %61.25 azalmıştır (Tablo 4-5).

Pregabalinin nöropatik ağrıda efektif doz aralığı 150-600 mg gün⁻¹'dür (40). Randomize klinik bir çalışmada, periferik diyabetik nöropatik ağrıda ve postherpetik nevralfide iki eşit dozda toplam 372 mg gün⁻¹ olarak uygulanmıştır (40). Biz çalışmamızda pregabalinin günlük dozunu alt sınırdaki tuttuk. Ancak bu dozda da Grup P de VAS değerlerinin Grup Z ye göre 1-6. ay ve 1. yıl da istatistiksel olarak anlamlı düştüğü sonucuna ulaştık (Tablo-4) (5).

Kaynaklar

1. Weinstein SM, Herring SA. Lumbar epidural steroid injection. Spine J 2003;3(3):37-44.
2. Manchikanti L. Transforaminal lumbal epidural injection. Pain Physician 2000;3(4):374-98.

Preoperatif anksiyetenin postoperatif ağrı denetiminde rol oynayan olaylar zincirinde kritik bir role sahip olduğu belirtilmiştir (41).

Pregabalinin anksiyolitik etkinliği de vardır (10). Çalışmamızda da pregabalin alan grupta epidural kortikosteroid uygulaması sonrası hasta memnuniyeti Grup P'de istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (Tablo-6). Pregabalin servikal ve lumbosakral radikülopati ile seyreden nöropatik ağrıda morbiditeyi azaltır ve hastanın genel durumunu düzeltir (41). Yaptığımız çalışmada da pregabalin alan grupta 1 yıllık takip sonucunda hastaların VAS değerleri Grup Z ye göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuş, hastalarda morbidite oluşmamıştır (Tablo-4).

Pregabalin beyin ve medulla spinaliste aktiviteyi azaltır ve analjezik etkileri viseral ağrıdaki patolojiden bağımsızdır. Viseral ve somatik ağrıda, santral nosiseptif hipereksitabilitede azalma, pregabalinin beyin ve spinal sisteme ortak etkisi ile olur (42).

Yapılan bir hayvan çalışmasında, ratlarda pregabalinin antiinflamatuvar ve anti apopitotik etkisi histokimyasal ve biyokimyasal yöntemlerle defalarca gösterilmiştir (43). Yaptığımız çalışmada da Grup P de VAS değerlerinin 1-6. ay ve 1. yılda Grup Z ye göre daha düşük olmasında, pregabalinin antiinflamatuvar ve anti apopitotik etkisinin olması muhtemeldir (Tablo-4). Hastalara uygulanan epidural kortikosteroid enjeksiyon sayısı da Grup P de Grup Z ye göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur (Tablo-7). Pregabalinin antiinflamatuvar ve antiapopitotik etkinliğinin epidural kortikosteroid uygulama sayısını düşürmesi muhtemeldir.

Çalışmanın retrospektif olması, nöropatik ağrının değerlendirilmesine ait herhangi bir skala kullanılmaması, tedavinin günlük yaşam aktiviteleri ve yaşam kalitesi üzerine etkilerinin değerlendirilmemesi, sadece VAS değerlerine bakılmış olması çalışmamızın eksiklikleridir.

Sonuç

İLEKE, radikülopatisi olan hastalarda kısa dönemde VAS değerlerini düşürmekte etkilidir. Uzun dönemde ise etkinliği düşüktür. Lomber epidural kortikosteroid uygulanmasında işlemden 1 hafta önce tedaviye pregabalin eklenmesi ve işlem sonrası 1. aya kadar pregabalin tedavisine devam edilmesi VAS değerlerini kısa dönemde olduğu gibi uzun dönemde de etkili bir şekilde düşürmektedir.

3. Carey TS, Garrett JM, Jackman AM. Beyond the good prognosis. Examination of an inception cohort of patients with chronic low back pain. *Spine* 2000;25(1):115-20.
4. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998; 41(5):778-99.
5. Elliott AM, Smith BH, Penny KI, Smith WC, Chambers WA. The epidemiology of chronic pain in the community. *Lancet* 1999;354(9):1248-52.
6. Jeong HS, Lee JW, Kim SH, Mjung JS, Kim JH, Kang HS. Effectiveness of transforaminal epidural steroid injection by using a preganglionic approach: A prospective randomized controlled study. *Radiology* 2007;245(2):584-90.
7. Klenerman L, Slade PD, Stanley IM, Pennie B, Reilley JP, Atchison LE. The prediction of chronicity in patients with an acute attack of low back pain in a general practice setting. *Spine* 1995; 20(4):478-84.
8. Van Zundert J, Van Kleef M. Low back pain: From algorithm to cost-effectiveness? *Pain Pract* 2005;5(3):179-89.
9. Bush K, Cowan N, Katz DE, Gishen P. The natural history of sciatica associated with disc pathology. A prospective study with clinical and independent radiologic follow-up. *Spine* 1992;17(10):1205-12.
10. Tassone DM, Boyce E, Guyer J, Nuzum D. Pregabalin: A novel gamma-aminobutyric acid analogue in the treatment of neuropathic pain, partial-onset seizures, and anxiety disorders. *Clin Ther* 2007;29(1):26-48.
11. Abdi S, Datta S, Lucas LF. Role of epidural steroids in the management of chronic spinal pain: A systematic review of effectiveness and complications. *Pain Physician* 2005;8(1):127-43.
12. Karppinen J, Ohinmaa A, Malmivaara A, et al. Cost effectiveness of periradicular infiltration for sciatica: Subgroup analysis of a randomized controlled trial. *Spine* 2001;26(23):2587-95.
13. Vad VB, Bhat AL, Lutz GE, Cammisa F. Transforaminal epidural steroid injections in lumbosacral radiculopathy: A prospective randomized study. *Spine* 2002;27(1):11-6.
14. Riew KD, Park JB, Cho YS, et al. Nerve root blocks in the treatment of lumbar radicular pain. A minimum five-year follow-up. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88(8):1722-5.
15. Jeong HS, Lee JW, Kim SH, Myung JS, Kim JH, Kang HS. Effectiveness of transforaminal epidural steroid injection by using a preganglionic approach: a prospective randomized controlled study. *Radiology* 2007;245(2):584-90.
16. Goodman BS, Posecion LWF, Mallempati S, Beyazitoglu M. Complication and pitfalls of lumbar interlaminar and transforaminal epidural injections. *Curr Rev Musculoskeletal Med* 2008;1(3-4):212-22.
17. Eckel TS, Bartynski WS. Epidural steroid injections and selective nerve root blocks. *Tech Vasc Interv Radiol* 2009;12(1):11- 21.
18. Benyamin RM, Manchikanti L, Parr AT, et al. The effectiveness of lumbar interlaminar epidural injections in managing chronic low back and lower extremity pain. *Pain Physician* 2012;15(4):363-404.
19. Cohen SP, Bicket MC, Jamison D, Wilkinson I, Rathmell JP. Epidural steroids: A comprehensive, evidence-based review. *Reg Anesth Pain Med* 2013;38(3):175-200.
20. Manchikanti L, Singh V, Cash KA, Pampati V, Falco FJ. The role of fluoroscopic interlaminar epidural injections in managing chronic pain of lumbar disc herniation or radiculitis: A randomized, double-blind trial. *Pain Pract* 2013;13(7):547-58.
21. Koes BW, Scholten RJ, Mens JM, Bouter LM. Efficacy of epidural steroid injections for low-back pain and sciatica: A systematic review of randomized clinical trials. *Pain* 1995;63(3):279-88.
22. Olmarker K, Rydevik B, Holm S. Edema formation in spinal nerve roots induced by experimental, graded compression. An experimental study on the pig cauda equina with special reference to differences in effects between rapid and slow onset of compression. *Spine* 1989;14(6):569-73.
23. Rydevik B, Brown MD, Lundborg G. Pathoanatomy and pathophysiology of nerve root compression. *Spine* 1984;9(1):7-15.
24. McLain RF, Kapural L, Mekhail NA. Epidural steroid therapy for back and leg pain: Mechanisms of action and efficacy. *Spine J* 2005;5(2):191-201.
25. Boschier CA, Glitin MG. Epidural steroid injections. In: Raj PP (ed). *Textbook of regional anesthesia*. New York: Churchill Livingstone; 2002: 687-702.
26. Caretta S, Laclaire R, Marcoux S, Morin F, Blaise GA, St-Pierre A. Epidural steroid injections for sciatica due to herniated nucleus pulposus. *N Eng J Med* 1997;336(23):1634-40.
27. Watts RW, Silagy CA. A meta-analysis on the efficacy of epidural corticosteroids in the treatment of sciatica. *Anaesth Intensive Care* 1995;23(5):564-9.
28. Weiner BK, Fraser RD. Foraminal injection for lateral lumbar disc herniation. *J Bone Joint Surg Br* 1997;79(5):804-7.
29. Candido KD, Raghavendra MS, Chinthagada M, Badiie S, Trepashko DW. A prospective evaluation of iodinated contrast flow patterns with fluoroscopically guided lumbar epidural steroid injections: The lateral parasagittal interlaminar epidural approach versus the transforaminal epidural approach. *Anesth Analg* 2008;106(2):638-44.
30. Carey TS, Evans AT, Hadler NM, et al. Acute severe low-back pain. A population-based study of prevalence and care-seeking. *Spine* 1996;21(3):339-44.
31. Berger A, Dukes EM, Oster G. Clinical characteristics and economic costs of patients with painful neuropathic disorders. *J Pain* 2004;5(3):143-9.
32. Tolle T, Xu X, Sadosky AB. Painful diabetic neuropathy: A cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns. *J Diabetes Complications* 2006;20(1):26-33.
33. Van Seventer R, Sadosky A, Lucero M, Dukes E. A cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns in patients with postherpetic neuralgia. *Age Ageing* 2006;35(2):132-7.
34. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. *Pain* 2005;118(3): 289-305.
35. Richter RW, Portenoy R, Sharma U, Lamoreaux L, Bockbrader H, Knapp LE. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: A randomized, placebo-controlled trial. *J Pain* 2005;6(4):253-60.
36. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr, et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: A randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003;60(8):1274-83.

37. Van Seventer R, Feister HA, Young JP Jr, Stoker M, Versavel M, Rigaudy L. Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: A 13-week, randomized trial. *Curr Med Res Opin* 2006;22(2):375-84.
38. Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A, Griesing T, Chambers R, Murphy TK. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: A placebo-controlled trial. *Neurology* 2006;67(10):1792-800.
39. Saldaña MT, Navarro A, Pérez C, Masramón X, Rejas J. Patient-reported-outcomes in subjects with painful lumbar or cervical radiculopathy treated with pregabalin: evidence from medical practice in primary care settings. *Rheumatol Int* 2010;30(8): 1005-15.
40. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 2005;115(3):254-63.
41. Kain ZN, Sevarino F, Pincus S, Alexander GM, Wang SM, Ayoub C, Kosarussavadi B. Attenuation of the preoperative stress response with midazolam: Effects on postoperative outcomes. *Anesthesiology* 2000;93(1):141-7.
42. Sikandar S, Dickenson AH. Pregabalin modulation of spinal and brainstem visceral nociceptive processing. *Pain* 2011;152(10):2312-22.
43. Ha KY, Kim YH, Rhyu KW, Kwon SE. Pregabalin as a neuroprotector after spinal cord injury in rats. *Eur Spine J* 2008;17(6):864-72.

Behçet hastalığının Türkiye’de nadir görülen bir komplikasyonu: İntestinal perforasyon

A rare complication of Behçet’s disease in Turkey: Intestinal perforation

Doğanavşargil B¹ Keser G² Kandiloğlu G¹ Çalışkan C³ Özütemiz Ö⁴ Aksu K² Tunçyürek M¹
(*)Doğanavşargil E²

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

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Behçet Hastalığı’nın intestinal tutulumu, Japonya ve Kore’de olguların %50-60’ında görülmekle birlikte Türkiye’deki sıklığı %1,4’tür. Hastalığın önemli bir komplikasyonu olan intestinal perforasyonun sıklığı ise bilinmemektedir. Burada hemoroid operasyonu sonrası karın ağrısı, yüksek ateş, bulantı, kusma ve abondan rektal kanama yakınmasıyla başvurduğu merkezimizde çekum perforasyonu tanısıyla opere edilen 33 yaşında bir erkek hasta sunulmaktadır. Olgunun 12 yıl önce Behçet hastalığı tanısı aldığı ancak nüks eden mukokutanöz lezyonlarına rağmen düzenli bir tedavi görmediği öğrenilmiştir. Sağ hemikolektomi materyalinde yüzeysel ve derinleşen ülserler yanısıra özellikle küçük damarlarda lenfositik venülit ve nötrofilik flebit ile karakterli venül ağırlıklı vaskülit bulguları izlenmiştir. İntestinal Behçet hastalığı, Crohn hastalığı başta olmak üzere inflamatuvar bağırsak hastalıklarından ayırımı güç bir antite olup, zamanı öngörülemeyen perforasyon riski nedeniyle de önemli bir morbidite kaynağıdır. Olgu bu konudaki farkındalığın artırılması amacıyla sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Behçet hastalığı, intestinal perforasyon, Crohn hastalığı, ayırıcı tanı, histopatoloji.

Summary

Although up to 50-60% of patients with Behcet’s disease present with intestinal involvement in Japan and Korea, it is very rare and accounts for only 1.4% of the cases in Turkey. The frequency of intestinal perforation which is an important complication of the disease is yet unknown.

Here we present a 33 year-old man who presented to our hospital with a high fever, nausea, vomiting, abdominal pain and massive rectal bleeding following a recent hemorrhoidectomy operation and underwent a right hemicolectomy upon diagnosis of caecum perforation. His clinical history revealed a 12-year history of Behçet’s disease which was not properly treated and followed-up despite recurring mucocutaneous lesions. Superficial and deep penetrating ulcers were noted in the resection specimen of the case, along with venule predominant small vessel vasculitis, characterized by neutrophilic phlebitis and lymphocytic venulitis in particular.

Intestinal Behçet’s disease, is an serious entity, for which the differential diagnosis can be very difficult from inflammatory bowel disease such as Crohn’s disease. It can also cause important morbidity with unpredictable intestinal perforations. The case was presented to increase awareness of the issue.

Key Words: Behcet’s disease, intestinal perforation, Crohn’s disease, differential diagnosis, histopathology.

Yazışma Adresi: Başak DOĞANAVŞARGİL

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

Makalenin Geliş Tarihi: 23.02.2014 Kabul Tarihi: 10.03.2014

Giriş

İntestinal Behçet hastalığı (BH), BH’nin iştahsızlık, dispepsi, bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare ve kanama bulgularıyla giden, ileoçekal bölgede daha sık olmakla birlikte ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal (Gİ) kanalı tutabilen bir formudur (1).

Kore ve Japonya gibi ülkelerde BH olgularının %50'sinde görülürken, bu oran Akdeniz havzası ülkelerinde %3'e kadar gerilemektedir (2). Türkiye'deki sıklığı Tursen ve ark.'nın (3), 2313 olguyu içeren serilerinde %1.4 olarak verilmektedir. Dağılım farklılığının nedeni genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerle açıklanılmaya çalışılsa da henüz tam olarak bilinmemektedir (4).

Akut batın tablosu ve intestinal perforasyon, hastalığın sık görüldüğü ülkelerde %25'e varabilen oranlarda bildirilen, önemli bir komplikasyonudur. İntestinal tutulumun düşük olduğu ülkelerde ve ülkemizdeki oranı bilinmemekle birlikte ülkemizde yayınlanmış geniş serilerin olmayışı sıklığın çok fazla olmadığı konusundaki gözlemi desteklemektedir (5).

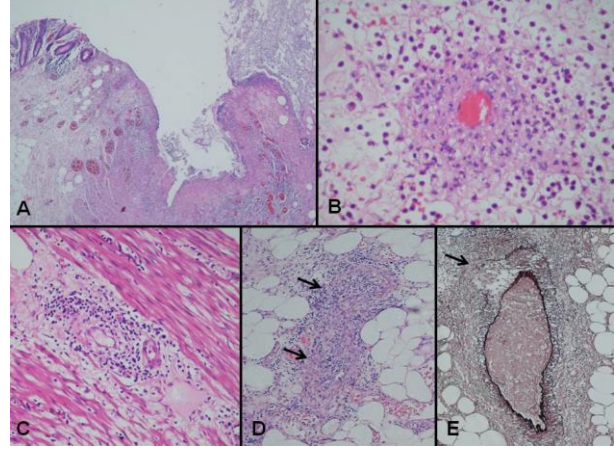
Aşağıda BH nedeniyle izlendiği öğrenilen ancak tedaviyi bıraktığı bir dönemde intestinal perforasyon gelişen bir olgu sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

Otuz üç yaşındaki erkek olgu karın ağrısı, yüksek ateş, bulantı ve kusma yakınmalarıyla hastaneye başvurmuştur. Olgunun 12 yıl önce BH tanısı aldığı ve kısa bir süre önce bir başka merkezde, 6 yıldır zaman zaman tekrarlayan ancak konstipasyon bulgusu veya risk faktörü olmamasına karşın hemoroidle ilişkilendirilen hematokezyası nedeniyle opere edildiği öğrenilmiştir. Olgunun tıbbi kayıtları düzenli olmayıp yapılan sorgulamada, tanı aldığı dönemde bir süre "kolşisin" kullandığı, ancak yan etkileri nedeniyle bıraktığı, tekrarlayan mukokutanöz lezyonları için de topikal tedaviler gördüğü öğrenilmiştir. Yapılan göz kontrollerinde bir ilerleme olmadığı bildirilmekle birlikte 10 yıldır düzenli bir BH tedavisi almadığı anlaşılmıştır. Hastaneye başvurduğu dönemde abondan rektal kanama da gelişen olguya BH öyküsü nedeniyle ampirik olarak "pulse" steroid tedavisi başlanmış ve semptomlarında geçici bir gerileme gözlenmiştir. Bu dönemdeki laboratuvar testlerinde hemoglobin 11.4 g/dL, sedimentasyon 97 mm/saat, SGOT 65 U/dL, SGPT 54 U/dL'dir. Batın ultrasonografisinde sağ kolon ve ileum duvarında ödem gözlenmiş, kolonoskopide sağ kolonda çoklu ülserler ve kapalı perforasyon açısından kuşkulu bulgular saptanmıştır ancak kolon temizliğinin iyi olmaması nedeniyle daha ileri inceleme yapılamamış ve biyopsi alınamamıştır. Mezenterik doppler ultrasonografide vasküler oklüzyon izlenmemiştir. Olgu, yakınmalarının yoğun steroid tedavisine rağmen tamamen geçmemesi ve klinik-radyolojik perforasyon kuşkusu nedeniyle opere edilmiştir.

Sağ hemikolektomi materyalinde makroskopik olarak çekumda yoğunlaşan serozal fibrinöz eksudasyon, fokal yapışıklıklar ve periapendisyel abse tespit edildi. Mukoza ve submukoza ödemli ve konjesyone görünümündeydi. Mukozada yer yer yüzeysel coğrafik nitelikte bir kısmı zimba deliği şeklinde ülserlerin varlığı dikkati çekti. Bazı

ülserlerin derinleşerek kapalı perforasyona ve peritonite yol açtığı görüldü. Ülserlerin komşuluğundaki mukoza, hafif şiddette nonspesifik yangısal infiltrasyon ve rejeneratif değişiklikler göstermekte olup, odaksal iskemik nekroz alanları içermekteydi (Şekil-1a).



- Şekil-1a.** Etrafı hafif yangısal değişiklikler gösteren mukozaya ile çevrili "zimba deliği" tarzı ülserler (Hematoksilen&Eozin, x2).
- Nötrofilik flebit ile uyumlu damar lezyonu. Değişikliklerin özellikle submukozal alanlarda belirgin olması, fibrinoid nekroz veya dev hücre içermemesi dikkat çekicidir (Hematoksilen&Eozin, x20).
 - Lenfositik venülit. Lenfositik infiltrasyon derinleşen ülserlere uzak alanlarda ve venüller çevresinde daha belirgindir (Hematoksilen&Eozin, x20).
 - Lenfositik venöz oklüzyon ve ven duvarında hasarlanma (oklar). (Hematoksilen&Eozin, x20)
 - Venöz tromboz ve ven duvarında hasarlanma. Damar duvarındaki elastik liflerde dikkati çeken yırtılma (ok). (Elastik Van Gieson, x20).

Ülsersiz alanlarda mukozal arşitektür korunmuştu. Hem ülser komşu alanlarda, hem de göreceli olarak normal görümlü submukozal alanlarda, küçük damarları tutan nötrofilik flebit izlenmekle birlikte fibrinoid nekroz, dev hücre varlığı veya granülomlar izlenmedi (Şekil-1b). Kolonun inflame olmayan alanlarında lenfositik vaskülit (lenfositik venülit) hakimdi (Şekil-1c, Şekil 1d). Serozadaki küçük ve orta çaplı arter ve venüllerde ayrıca tromboz ve rekanalizasyon bulguları ile lamina elastikada düzensizlik ve yer yer yırtılmalar dikkati çekti (Şekil-1e). Bulgular hem küçük hem de orta büyüklükteki damarları etkileyen ve venül ağırlıklı bir vaskülit ile uyumlu bulundu ve olgunun öyküsü eşliğinde intestinal BH yönünde yorumlandı. Operasyondan sonra yüksek doz steroid ve siklofosamid başlanan ve tedavisi düzenlenen olgu, poliklinik kontrolü altında izlenmektedir.

Tartışma

İntestinal BH'de semptomların başlama yaşı 16-67 olup, tanı daha çok klinik bulgular eşliğinde koyulur ancak tanı kriterleri tartışmalıdır (6,7).

İntestinal perforasyon, BH'nin ciddi morbidite ve mortaliteye yol açabilen ancak çoğu zaman öngörüle-meyen bir komplikasyonudur. Perforasyonlar daha çok çekum ve sağ kolonda, nadiren inen kolonda görülür (5). Semptomlar nonspesifiktir, alevlenmeler ve sönmelerle gitmesi nedeniyle de özellikle tanısı bilinmeyen olgularda sıklıkla kronik inflamatuvar barsak hastalıkları ile karıştırılır. Semptomların silik olabilmesi, tanısı bilinen olgularda bile cerrahi gerektirebilecek süreçlerin atlanmasına yol açabilmektedir. Sürecin öngörülebilir olup olmadığı veya hangi hastalarda, örneğin immünsüpresanları da içeren, daha yoğun bir tedavinin gerektiği tartışmalıdır. Bu tür tedavilerin immünsüpres-yondan kaynaklanan riskler de taşıması objektif kriterlere olan ihtiyacı artırmaktadır (4). Genel olarak perforasyon riskinin tanıdan sonra her yıl artacağı ve 10 yılın sonunda olguların %46'sında görülebileceği öngörülmektedir (4). Başlangıç hastalık aktivitesi yüksek olan ve başlangıç tedavisine iyi yanıt vermeyenlerde, geçirilmiş cerrahi öyküsü olanlarda, 40 yaşın altında tanı alanlarda, volkan-görünümlü kolonik ülseri olanlarda ve mukozal iyileşme bulguları göstermeyenlerde risk daha yüksektir (4). Olgumuz tanısının üzerinden 10 yıldan fazla süre geçmesi ve düzensiz tedavi alması nedeniyle yüksek riskli gruptadır. Olguda geçirilen, hemoroid operasyonunun pozitif paterji reaksiyonu gibi davranarak süreci hızlandırmış olması da olasıdır (1).

Perforasyon riskini değerlendirebilmek için tüm kolonun incelenmesi, hastalıklı alanlar yanı sıra "normal" görünüşlü alanların da örneklenmesi, "atlamalı" lezyonların tespitini sağlayarak opere edilmiş hastalarda bile nükslerin öngörülmesine yardımcı olur (8). BH'nin endoskopik bulguları ne yazık ki çok spesifik değildir ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarıyla karışır. Klinik BH öyküsü, tanıda yardımcı olabilmekle birlikte bu antitelerin birbirine eşlik edebileceği, hatta aynı hastalığın farklı spektrumunu yansıtır olabilecekleri de ilgi uyandırmış bir yorumdur (9).

İnce bağırsaktaki ülserler daha yuvarlak, aftöz nitelikte, olup Crohn hastalığındaki longitudinal ülserlere, striktürlere ve kaldırım taşı görünümüne rastlanmaz (10). Fistül ve fissür oluşumu görülmekle birlikte segmenter tutulum yerine daha küçük odaklardadır. **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.** Kolonda, aftöz ve coğrafik ülserlere ek olarak, kenarları nodüler, psödopolipoid

(*) Açıklama

Makale, olgunun yayına hazırlanması aşamasında aramızdan ayrılan değerli hocamız Prof. Dr. Eker Doğanavşargil'in anısına ithaf edilmiştir.

Kaynaklar

1. Doğanavşargil E, Keser G. Behçet Hastalığı. In: Gümüşdiş G, Doğanavşargil E (eds). Klinik Romatoloji. 1. Baskı İstanbul: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı Yayını; 1999:423-39.

görünümlü derinleşen "volkan-tipi" ülserler de görülür (10).

Patolojik incelemenin özellikle endoskopik biyopsilerdeki tanısal yardımı sınırlı ya da değişkendir. Küçük damarlar tutulduğunda daha çok mukozal ülserler görülürken, orta ve büyük damarlar tutulduğunda mukozal iskemi ve infarkt bulguları hakim olur (10). BH'de, arteriyel lezyonlar da görülebilmekle birlikte venöz tutulum daha baskındır (1,10). Lenfositik venülit ve nötrofilik flebit intestinal BH'nin en karakteristik kabul edilen bulgularındandır (7). Ancak özellikle biyopside vaskülit bulgularının silik olduğu olgularda bulgular, nonsteroid anti-inflamatuvar kullanımı, amebiazis ve özellikle Crohn hastalığı ile karışır (1). Biyopside granülomların olmayışı bazı kaynaklarda BH lehine yorumlanmaktadır (9). Ancak granülomların "varlığı" daha çok Crohn hastalığını düşündürmekle birlikte "yokluğu" Crohn hastalığının dışlanması için yeterince güvenilir bir bulgu değildir, zira Crohn hastalığındaki granülomların biyopsiye yansım oranı da düşünüldüğünden daha azdır.

Kısıtlılıklarına rağmen patolojik inceleme, tanının doğrulanmasında, kolonoskopik olarak "normal" kabul edilen alanlardaki inflamasyonun yani yaygınlığın tespitinde ve tedavi sonrası mukozanın değerlendirilmesinde değerlidir. Özellikle klinik-endoskopik bulguların bilinmesi gözden kaçabilecek küçük kalibreli venülitlerin ayırt edilebilmesini artıracaktır.

İntestinal BH'nin tedavisi, hastalığın nadir ve heterojen olması ve kontrollü çalışmaların yapılamaması nedeniyle halen ampiriktir. Kortikosteroidler, 5-aminosalisilik asit (meselazin), immünsüpresanlar ve kolşisin değişen sıklıklarda ve etkinlikle kullanılabilir. Crohn hastalığı ile ayrımı yapılamayan olguların da tipik BH olgularına benzer şekilde infliksimab gibi anti-TNFα tedavilerden yarar görebildikleri bildirilmektedir (4).

İntestinal perforasyon, BH'nin ülkemizde nadir görülen ve önemli sonuçları olabilen bir komplikasyonudur. Perforasyonun önlenmesi ancak yakın bir klinik takip, etkili tedavi ile endoskopik ve histolojik tanısal ipuçlarının değerlendirilebilmesiyle mümkündür.

Olgu, bu konudaki farkındalığın artırılması amacıyla sunulmuştur.

2. Cheon JH, Celik AF, Kim WH. Behçet's disease: gastrointestinal involvement. In: Yazici Y, Yazici H (eds). Behçet's syndrome. New York: Springer; 2010:165-88.
3. Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol* 2003;42(5):346-51.
4. Park JJ, Kim WH, Cheon JH. Outcome predictors for intestinal Behçet's disease. *Yonsei Med J* 2013;4(5):1084-90.
5. Isik B, Ara C, Kirimlioglu H, et al. Single or multiple perforations with varying locations as a complication of intestinal Behçet's disease: Report of three cases. *Scand J Gastroenterol* 2005;40(5):599-603.
6. Kronborg C, Mahar PD, Kelly R. Should we keep changing the diagnostic criteria for Behçet's disease? *Dermatology* 2014;228(1):1-4.
7. Hayasaki N, Ito M, Suzuki T, et al. Neutrophilic phlebitis is characteristic of intestinal Behçet's disease and simple ulcer syndrome. *Histopathology* 2004;45(4):377-83.
8. Kasahara Y, Tanaka S, Nishino M, Umemura H, Shiraha S, Kuyama T. Intestinal involvement in Behçet's disease: Review of 136 surgical cases in the Japanese literature. *Dis Colon Rectum* 1981;24(2):103-6.
9. Lee SK, Kim BK, Kim TI, Kim WH. Differential diagnosis of intestinal Behçet's disease and Crohn's disease by colonoscopic findings. *Endoscopy* 2009;41(1):9-16.
10. Kara T, Düşmez Apa D. Pathologic features of Behçet's disease in the tubular gut. *Patholog Res Int* 2012;2012:216254.

Adölesan dönemde Heerfordt sendromu

Heerfordt syndrome in adolescence

Arıkan F İ Çetin F Ağras P İ Zengin T Çataklı T Dallar Bilge Y

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Özet

Heerfordt sendromu, sarkoidozda nadir görülen nörolojik tutulum ile seyreden bir sendrom olup bilateral üveit, fasiyal paralizi, ateş ve parotit bulguları ile karakterizedir. On beş yaşındaki erkek hasta ateş, kusma, her iki yanak bölgesinde oluşan şişlik şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Parotit ön tanısı ile takip edilen hastanın izleminde makülopapüler döküntülerin oluşması, fasiyal paralizi gelişmesi ve oftalmotolojik muayenesinde bilateral anterior üveit saptanması üzerine Heerfordt sendromu düşünülerek Galyum-67 sintigrafisi yapıldı. Yapılan sintigrafide her iki lakrimal bezde, parotis ve tükürük bezlerinde artmış aktivite izlendi. Sarkoidoz tanısı güçlenen hastaya steroid tedavisi başlandı. Yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi sonucu ise negatif olarak geldi. Bu olgu, parotit ve fasiyal paralizinin ender görülen nedenine dikkat çekmek için sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: Sarkoidoz, parotit, Heerfordt sendromu.

Summary

Heerfordt syndrome, a rare neurological involvement in sarcoidosis, is a syndrome characterized by bilateral uveitis, facial paralysis, fever, and is indicated by signs of parotitis. A fifteen-year-old male patient with fever, and vomiting was admitted to our clinic with a complaint of swelling of parts in both cheeks. During the follow-up of the patient, parotitis, formation of maculopapular rash, facial paralysis, and bilateral anterior uveitis syndrome was developed. Suspecting a diagnosis of Heerfordt, a Gallium-67 scintigraphy was performed. Increased activity was observed in the parotid and salivary and lacrimal glands. The patient was diagnosed with sarcoidosis and steroid therapy was began. The result of the fine needle aspiration biopsy was negative. This case is presented in order to emphasize the unusual co-existence of parotitis and facial paralysis.

Key words: Sarcoidosis, parotitis, Heerfordt syndrome.

Giriş

Sarkoidoz non-kazefiye granülomlarla seyreden, multisistemik tutulumu olan, etiyolojisi bilinmeyen bir hastalıktır. Heerfordt sendromu ise ateş, üveit, fasiyal paralizi ile karakterize bir nörosarkoidoz formudur ve sarkoidozda nadir olan nörolojik tutulumlar içinde en sık görülenidir (1,2). Heerfordt sendromu tanısını koyabilmek için ayırıcı tanıda yer alan ve tedavileri farklı birçok hastalığın titiz bir şekilde dışlanması gerekmektedir.

Çocukluk yaş grubunda sarkoidoz her iki cinste eşit olarak ortaya çıkmaktadır. Bu dönemde sarkoidoz tanısının konması oldukça güçtür. Çocuklarda adölesan öncesi ve adölesan dönemde tanı almaktadır (1).

Olgu Sunumu

On beş yaşındaki erkek hasta ateş, kusma ve her iki yanak bölgesinde oluşan şişlik şikayeti ile çocuk acil servisimize başvurdu. Çocuk acil servisimizde değerlendirilen hastanın genel durumu iyi, bilinç açık, kalp tepe atımı 96/dk, solunum sayısı 22/dk, vücut ısısı 39°C idi. Fizik muayenesinde bilateral konjunktivit, bilateral preauriküler bölgede şişlik, gövde ön ve arka yüzde makülopapüler döküntüleri ve şüpheli ense sertliği mevcuttu, diğer sistem muayeneleri doğal olarak değerlendirildi. Öyküsünden bir hafta öncesinde üst solunum yolu hastalığı geçirdiği öğrenildi. Olgunun öz ve soy geçmişinde herhangi bir özellik saptanmadı.

Yazışma Adresi: Fatma ÇETİN

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 15.05.2013 Kabul Tarihi: 20.09.2013

Boyun USG'sinde en büyüğü solda olmak üzerine 15x9 mm boyutlarında olan çok sayıda bilateral lenfadenopati ile parotis bezi boyutlarında artış ve heterojen parankim yapısı gözlemlendi..

Hemogramında lökosit sayısı: 9700/mm³, sedimentasyon hızı: 40 mm/saat, mCRP: 1.6 mg/dL; kan biyokimyasında glukoz: 227 mg/dl, sodyum: 128 mEq/L, potasyum: 4.5 mEq/L, AST: 62 IU/L, ALT: 218 IU/L, LDH: 214 IU/L, kan amilaz: 1651 IU/L, kan lipaz: 1207 IU/L idi. Kan şekeri, karaciğer fonksiyon tetkikleri açısından yapılan takiplerinde düşüş olmaması üzerine hastada pankreatit ve hepatit düşünüldü ve etiyolojiye yönelik HbA_{1c}, açlık ve tokluk insülin, C-peptid, insülin antikor, adacık hücreli antikor, anti-GAD antikor tetkiki istendi. HbA_{1c}: %5.7 olarak bulundu, diğer tetkik sonuçları normaldi. Hastada sekonder diyabet düşünüldü ve novarapid ve lantus tedavileri başlandı. İnfeksiyöz etkenler açısından viral etkenlere yönelik Lyme, Brusella, hepatit, salmonella, F.tularensis, B.hanselae için tetkikler ve otoimmün hastalıklar açısından ANCA, anti dsDNA, RF; Sarkoidoz için ACE düzeyleri incelendi ve sonuçları negatif olarak geldi. Abdominal USG'de hepatomegali ve splenomegali saptandı, adrenal gland görüntülemesi normal olarak değerlendirildi.

Şüpheli ense sertliği mevcut olan hastanın beyin tomografisi normal bulundu, lomber ponksiyonda hücre görülmedi. BOS biyokimyası normal bulundu, BOS kültüründe de üreme olmadı.

Hastanın çocuk servisimizde izleminin 3. günü sol periferik fasiyal paralizi gelişti, görme bulanıklığının da oluşması üzerine Göz Hastalıkları Kliniği tarafından konsülte edilen hastada bilateral üveit saptanarak topikal steroid tedavisi önerildi. İzleminde ateşleri devam eden hastada bu bulgularla Heerfordt sendromu düşünüldü.

Yapılan toraks tomografisinde akciğer tutulumu gözlenmedi, herhangi bir patolojik bulgu saptanmadı. Sarkoidoz açısından tüm vücut GA-67 sintigrafisi yapıldı. Sintigrafide, her iki lakrimal bezde, parotis ve submandibuler tükürük bezlerinde artmış GA-67 aktivite tutulumu izlendiği, diğer vücut bölgelerinde tutulumun normal olduğu bildirildi (Şekil-1).

Tartışma

Sarkoidoz, non-kazefiye granülomlar oluşturarak ilerleyen, nedeni bilinmeyen granümatöz bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Asemptomatik ve sadece akciğer grafisinde bulguları olan hastalardan, multiorgan tutulumu olan hastalara dek değişen bir klinik spektrum sergiler (1,2). Çok yönlü bulguları olması nedeniyle ayırıcı tanısı oldukça zordur. Sarkoidozun klinik bulguları Tablo-1'de özetlenmiştir.



Şekil-1. Galyum-67 tutulumu.

Çocukluk yaş grubu olgularının çoğunluğu preadölesan ve adölesan dönemde tanı almaktadır (1). Heerfordt sendromu ise daha çok adölesan yaşlarında erkek ve kızlarda eşit olarak görülen parotis bezi büyümesi, üveit ve fasiyal sinir paralizisiyle karakterize sistemik sarkoidozun nadir görülen bir klinik tablosudur.

Tablo-1. Sarkoidozun Klinik Bulguları.

Genel semptomlar	Ateş, kilo kaybı, yorgunluk
Akciğer	Öksürük, göğüs ağrısı, plevral kalınlaşma
Lenf bezleri	Periferik LAP, hiler ve mezenterik LAP
Göz	Granümatöz üveit/iridosiklit, papil ödemi, keratit, korioretinit
Deri	Papül, plak, cilt altı nodülleri, eritema nodozum, eritroderma, ülserasyon, verrüköz lezyonlar, püstül, iktiyoz
Karaciğer, dalak	Hepatomegali, splenomegali
Santral sinir sistemi	Baş ağrısı, hidrosefali, vertigo, nöbet, sinir felci
Kemik, eklem	Ekstremitelerde ağrı, artrit
Kalp	Kalp bloğu, dilate kardiyomiyopati, ventriküler aritmi
Diğer organlar	Adale granülomları, santral diabetes insipidus, mide, pankreas, böbrek, adenoid, tonsiller, tükürük bezleri, gözyaşı bezi tutulumu

Çocukluk çağında insidansı 0.06-1.02/100.000 olarak nadir olarak görülen sarkoidoz 8-15 yaş arası çocuklarda primer olarak akciğer, lenf bezleri ve gözü tutan multisistemik bir hastalıktır. Dört yaş altı çocuklarda ise klinik farklı olmakla beraber döküntü, üveit ve artrit en sık görülen bulgulardır (3).

Sunulan olgumuz on beş yaşında bir erkek hasta idi. Bilateral parotis bezi şişliği, ateş, kusma şikayetleri ile başvurmuş ve parotit ön tanısı ile yatırılmıştı. Pekcan ve ark. yaptığı çalışmada (3), başvuru sırasında saptanan en sık yakınmanın öksürük olduğu bildirilmesine karşın, olgumuzda parotit ön planda idi.

Parotis bezi sarkoidozlu olguların %6'sında tutulur (4,5).

Olgumuzda da parotis bezi bilateral tutulmuş, diğer organ tutulumlarına ait semptomları olmadığı için parotit tanısı almıştır. Parotis MRG'de tipik olarak büyümüş, T2 de hiperintens ve kontrast tutulumu olan parotis bezi izlenir. Parotit bezinde büyüme siyalolitiazis, bakteriyel veya viral parotitis, Sjögren sendromu veya lenfomada görülmektedir (6,7).

Olgumuzda izleminin üçüncü günü sol periferik fasiyal paralizi gelişti. Fasiyal paralizi gelişimiyle aynı zamanda göz bulanıklığı da gelişmesi üzerine yapılan oftalmolojik muayenesinde bilateral anterior üveit saptandı. Olgumuzda ateşinin devam etmesi, parotit, fasiyal paralizi, bilateral üveit olması üzerine Heerfordt sendromu düşünüldü. Heerfordt sendromu ile ilişkili fasiyal paralizi tanısı sarkoidozla uyumlu histolojik, klinik ve radyolojik bulguların varlığında konulabilir (6). İdiopatik periferik fasiyal paralizi tanısı konulmadan önce infeksiyonlar, travma, metabolik hastalıklar, neoplaziler, multiple skleroz ve benzeri nedenler dışlanmalıdır (4). Olgumuzun kranial difüzyon MR, servikal MR ve temporal MR incelemesinde bilateral serebellopontin köşe sistemleri, 7. ve 8. sinir sisternal ve kanaliküler parçaları düzeyinde sinyal değişikliği ya da yer kaplayan oluşum izlenmemiştir.

Sarkoidozda göz bulgularına da sıklıkla rastlanmakta olup en önemli komplikasyonlarından birini oluşturur. Göz bulguları sıklıkla asemptomatik olduğundan sarkoidoz tanısı düşünüldüğünde rutin olarak göz muayenesinin yapılması gerekir (1).

Sarkoidozda akciğerler en sık tutulan organdır. Parankimal tutulumla birlikte veya parankimal tutulum olmaksızın hiler lenfadenopati preadölesan ve adölesan yaş grubundaki sarkoidozun en sık bulguları olarak bildirilmektedir (8). Olgumuzda ise akciğer tutulumuna ait hiçbir semptom olmadığı gibi, yapılan toraks BT incelemesinde de akciğer tutulumu gözlenmemiştir.

Deri bulguları; papül, plak, nodül, eritema nodozum, hipopigmente ve hiperpigmente alanlar şeklinde görülebilir. Olgumuzda ise eritema nodozum tarzı deri döküntüleri izlenmiştir.

Sarkoidozda sinir sisteminin herhangi bir bölümü tutulabilir. Olgumuzda da şüpheli ense sertliği mevcut

olması üzerine beyin BT çekildi, herhangi bir patoloji saptanmadı. Lomber ponksiyon yapıldı ve hücre görülmedi, BOS biyokimyası normal olarak değerlendirildi, BOS kültüründe üreme olmadı.

Böbrek, karaciğer, pankreas, kalp damar sistemi, kas iskelet sistemi tutulumları da sarkoidozlu hastalarda görülebilmektedir. Olgumuzda böbrek tutulumuna ait kan biyokimyası ve görüntüleme yöntemlerinde herhangi bir patoloji saptanmamış, karaciğer ve pankreas tutulumuna ait ise kan biyokimyasında AST, ALT, amilaz, lipaz, glukoz düzeyleri yükselmiştir. Yapılan abdominal USG'de hepatomegali ve splenomegali dışında herhangi bir patoloji saptanmamış, pankreas dinamik BT'de baş ve kuyruk kesimi hafif hipertrofik gözlenmiştir. Pankreatit ve hepatit etiyojisine yönelik tüm tetkikler negatif olarak bildirilmiştir.

Sarkoidozda kalp tutulumu genellikle erişkinlerde bildirilmesine rağmen nadiren çocuklarda da olabilir (1). Kalp tutulumu açısından yapılan ekokardiyografide ise septal hipertrofi saptanmıştır.

Sarkoidoz aktivitesi ve izlemi için belirleyici olan ACE düzeyi hastaların %30-80'inde yükselmiştir. Baran ve ark. yaptığı çalışmada (9), ACE düzeyi yüksekliği %61 oranında bulunmuştur. Olgumuzda ise ACE düzeyi normaldi. ACE düzeyine yönelik yapılan çalışmaların erişkin hastalarda daha değerli bir tetkik olduğu vurgulanmaktadır.

Sarkoidozun ayırıcı tanısında tüberküloz başta gelen hastalıklardandır. Sarkoidozda %30-70 oranında tüberkülin deri testi negatiftir. Bu anerinin nedeni T lenfositlerin inflamasyon alanında toplanması ve geç aşırı duyarlılık reaksiyonunu bildiren lokal inflamator varlığıdır. Olgumuzda PPD negatif saptanmıştır.

Heerfordt sendromu komponentleri bulunan ve sarkoidoz tanısı alan olgumuza, bilateral üveit, fasiyal paralizi ve çoklu organ tutulumu olması nedeniyle 0.5 mg/kg prednizolon tedavisi başlanmıştır. Steroid tedavisinin başlangıcından 2 hafta sonra, fasiyal paralizi ve parotis bezi büyüklüğünde gözle görülür gerileme saptanmıştır. Parotitin ve fasiyal paralizinin nadir görülen bir nedenine dikkat çekmek için bu olgunun sunulması uygun görülmüştür.

Kaynaklar

1. Soylu A, Türkmen M A, Kavukçu S. Çocukluk yaş grubunda sarkoidoz. Türk Romatoloji Dergisi 2005;20(1):65-73.
2. Walter C, Schwarting A, Hansen T, Weibrich G. Heerfordt's syndrome - a rare initial manifestation of sarcoidosis. Mund Kiefer Gesichtschir. 2005;9(1):43-7.
3. Pekcan S, Tanyıldız M, Kiper N ve ark. Sarkoidozlu 17 olgunun klinik, radyolojik ve laboratuvar özellikleri: 23 yıllık deneyim. 50. Milli Pediatri Kongre Kitabı, 2006; 428.
4. Taşdöğen N, Bilaçeroğlu S, Aydoğan H, Çelikten E, Yener AG. Heerfordt sendromlu bir sarkoidoz olgusu. Toraks Dergisi 2003;4(1):103-6.
5. James DG, Sharma OP. Parotid gland sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2000;17(1):27-32.
6. Domaç FM, Adıgüzel T, Özden T, Keskin G, Mısırlı H. Heerfordt sendromu: Olgu sunumu. Türk Nöroloji Dergisi 2010;16(1):144-8.
7. Tamme T, Leibur E, Kulla A. Sarcoidosis (Heerfordt syndrome): A case report. Stomatologija 2007;9(2):61-4.
8. Kendigel. Sarcoidosis. Am J Dis Child 1982;136(1):11-2.
9. Baran A, Özşeker F, Güneylüoğlu D ve ark. Sarkoidoz: Yedi yıllık deneyim. Toraks Dergisi 2004;5(3):160-5.

A case of thyroid follicular carcinoma with paraneoplastic polyneuropathy, Lambert-Eaton myasthenic syndrome and paraneoplastic cerebellar degeneration

Tiroid foliküler kanserine bağlı paraneoplastik polinöropati, Lambert-Eaton myastenik sendrom ve paraneoplastik serebellar dejenerasyon olgusu

Akpınar C K¹ Dogru H² Balci K²

¹Vezirkopru State Hospital, Clinic of Neurology, Samsun, Turkey

²Ondokuz Mayıs University, Faculty of Medicine, Department of Neurology, Samsun, Turkey

Summary

Patients with paraneoplastic neurological syndromes (PNS) have a variety of neurological symptoms that are considered to be triggered by autoimmune mechanisms. The current valid opinion for the pathogenesis is that an autoimmune response caused by similar antigenic properties in the underlying tumor and the nervous system is responsible for the emergence of PNS. We present a case a patient with follicular thyroid cancer who had a combination of symptoms due to paraneoplastic cerebellar degeneration, Lambert-Eaton myasthenic syndrome and paraneoplastic polyneuropathy.

Key Words: Multiple paraneoplastic syndromes, thyroid follicular carcinoma.

Özet

Paraneoplastik nörolojik sendrom (PNS), kanserli hastalarda ortaya çıkan, önemli bir kısmının otoimmün kökenli mekanizmalarla oluştuğu kabul edilen nörolojik tablolardır. Patogenez için günümüzde en geçerli olan görüş, altta yatan tümör ile sinir sistemi arasında olan benzer antijenik özellikler sonucu gelişen bir otoimmün yanıtın PNS'lerin ortaya çıkışından sorumlu olduğudur. Bu yazıda, subakut başlayıp paraneoplastik serebellar dejenerasyon, paraneoplastik Lambert-Eaton myastenik sendrom ve paraneoplastik polinöropati tanısıyla izlenen, tetkiklerinde tiroid foliküler tümör tespit edilen bir olgu sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Multipl paraneoplastik sendrom, tiroid foliküler kanser.

Introduction

Patients with paraneoplastic neurological syndromes (PNS) have a variety of neurological symptoms that do not occur due to diffuse and/or local effects of the underlying tumor, and that cannot be explained by metastasis, opportunistic infections or the side effects of treatment of cancer but are considered to be triggered with autoimmune mechanisms (1,2). The current valid opinion for the pathogenesis is that an autoimmune response caused by similar antigenic properties in the underlying tumor and the nervous system is responsible for the emergence of PNSs (2). Neurological complaints usually start as subacute and advance gradually over weeks and months (1).

Although the incidence is not known exactly, PNS are seen in less than 5% of cancer patients (2). In diagnosing PNS these are very important because they develop usually when the cancer is still too small and treatable in majority of cases. Symptoms of PNS occur before diagnosis of cancer in 60% of patients (3). Sensorimotor polyneuropathy is the most frequently seen PNS (3,4). Small cell lung cancer (SCLC) is the most common malignancy that causes paraneoplastic polyneuropathy (5). PNS in patients with follicular thyroid cancers are rarely reported. We present a case of a patient with follicular thyroid cancer who had a combination of symptoms due to paraneoplastic cerebellar degeneration, Lambert Eaton myasthenic syndrome and paraneoplastic polyneuropathy.

Case Report

A 47 year old male patient was admitted for proximal limb weakness, especially in the lower extremities, which began 5 months earlier and progressed over the

Corresponding Author: Cetin Kursat AKPINAR

Vezirkopru State Hospital, Clinic of Neurology, Samsun, Turkey

Received: 15.08.2013 Accepted: 31.10.2013

following month. He was unable to manage his own care within the last month. He lost about 10 kg in the previous ten months. He had nothing remarkable in his history other than smoking. On neurological examination, he was alert and cranial nerve examinations were all normal. Motor examination showed that the proximal segments of upper and lower extremities had a strength of 4+/5 (MRC score). Deep tendon reflexes were absent globally. In the lower extremities, the vibration sense was decreased and joint positions were normal. Although the muscle strengths were sufficient to walk, the patient had great difficulty in performing his daily activities, and he could only walk with two sided support. He had truncal ataxia along with bilateral dysmetria and dysdiadochokinesia.

Single-fiber EMG examination was compatible with conduction abnormalities in the nerve muscle junction, and a repetitive nerve stimulation test obtained from the nasal muscles showed incremental response at high frequencies (>10 Hz). Nerve conduction studies were compatible with symmetrical sensorimotor polyneuropathy that were predominantly axonal in character. Laboratory investigations and the history of the patient did not reveal any risk factor for polyneuropathy. The patient was diagnosed with paraneoplastic Lambert Eaton myasthenic syndrome and paraneoplastic polyneuropathy. Although the patient's muscle power was not too weak to prevent walking, a severe walking difficulty was present with the neurological examination findings of cerebellar degeneration. Anti-Hu (++++) and voltage-gated calcium channel (VGCC) antibodies were positive. The brain MRI, thorax and abdomen CTs were found to be normal. A scrotal ultrasound was normal. No significant pathology was detected in cranial MR imaging. Thyroid USG revealed two homogeneous hyperechoic nodules sized 9x6 mm and 23x9 mm in the upper pole of the thyroid right lobe. In the lower right lobe, a nodule with intrathoracic extension and sized 35x26mm was detected. The nodule had significantly marked boundaries and was heterogeneous, hyperechoic and contained occasional coarse calcifications. A similar nodule with less marked boundaries was detected in the lower left pole (approximately 19x14 mm in size). There was no pathology in laboratory parameters. A pathological report revealed follicular carcinoma of the thyroid.

Discussion

Paraneoplastic syndromes (PNS) are autoimmune clinical conditions that occur without cancer mass or metastases effect (6). The findings usually occur before the identification of the primary tumor. It was first diagnosed by Denny-Brown in 1948 when degeneration in the dorsal root ganglion and neuronal loss were discovered in the autopsy of 2 patients with rapid

progressive sensory neuropathy and ataxia (7). Pathologically, there might be involvement in the anterior horn motor neurons, sensory neurons in the dorsal root ganglia, in axons, or nerve terminals, in the neuromuscular junction, or in muscle or autonomic nervous systems (8,9). Initially, it is usually subacute. The clinical condition often advances in a progressive manner and there is mild or fluctuating evidence. After that, it becomes stable or rarely shows rapid progression (1). Defined autoantibodies in patients with PNS develop against the antigens in membranes of central and peripheral nervous system neurons, or inside the cell (cytoplasm and/or nucleus) (1-2). Supportive laboratory findings are; pleocytose, increased protein and IgG, myelin basic protein/oligoclonal band positive in BOS investigation, as well as specific antibodies (antiHu, antiYo, antiRi) found in serum and CSF (2). In our case, the anti-Hu antibodies against calcium channels VGCC antibodies were found to be growing. In an electrophysiological examination, sensorimotor polyneuropathy was evident with axonal involvement is apparent. Improvement can rarely be seen with immunotherapy and tumor resection (6-8). Clinical and electrophysiological findings in our patient were consistent with sensorimotor polyneuropathy with sensory involvement in the foreground. Paraneoplastic cerebellar degeneration presents with pancerebellar syndrome with a rapid onset and which begins as acute or subacute due to Purkinje cell death. It is most frequently seen with gynecological cancers, breast tumors, SCLC, and Hodgkin's lymphoma (10). The antibodies associated with cerebellar degeneration are anti-Yo antibodies, En, Hu, Ma2 and Ri (10,11). The syndrome associated with Yo antibodies in paraneoplastic cerebellar degeneration is the most common and most well-defined type. People with this antibody are mostly women who have breast, ovarian and other gynecological cancers, but male patients are also reported to be admitted in with various tumors (12). Cerebellar degeneration can be seen in some SCLC cases with Hu and VGCC antibodies. MRI and CSF studies are usually normal initially in paraneoplastic cerebellar degeneration, however, inflammatory findings in CSF examination and severe cerebellar atrophy in MR imaging may occur soon after. Cerebellar degeneration is the most resistant paraneoplastic syndromes to treatment, but fast and effective treatment can prevent progression of symptoms. It occurs as a result of a developing an autoimmune response against the P / Q-type VGCC channels in the presynaptic membrane of the neuromuscular junction. This antibody is found in 95% of cases and there is a correlation between antibody level and severity of clinical signs of the disease. Patients usually suffer from proximal muscle weakness, reduced or lost deep tendon reflexes and

autonomic dysfunction (dry mouth, orthostatic hypotension, and blurred vision due to abnormal pupil functions). Approximately 50-60% of cases with LEMS are diagnosed with cancer, and almost all the cancer cases with LEMS have SCLC, while a minority of other types of cancer, primarily lymphoma, is also detected (13).

LEMS occurs in 3% of cases of SCLC. In 43% of the SCLC cases with LEMS, there are antibodies called antiglial nuclear antibody (AGNA) which react with nuclei

of cerebellar Bergmann glial cells. Agna linked to SOX1 antigens in SCLC cells cannot be detected in patients with paraneoplastic LEMS. It is highly likely to detect Agna in patients with limbic encephalitis associated with anti-VGCC detection (13).

Our case of paraneoplastic sensorimotor polyneuropathy, is presented as a rare cause of paraneoplasia with cerebellar degeneration and the nerve muscle junction involvement in the etiology of thyroid follicular carcinoma.

References

1. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes: Diagnosis and treatment. *Curr Opin Neurol* 2007;20(6):732-7.
2. Tüzün E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: Classification, diagnosis and treatment. *Neurologist* 2007;13(5):261-71.
3. Cavaletti G, Bogliun G, Marzorati L, Marzola M, Pittelli MR, Tredici G. The incidence and course of paraneoplastic neuropathy in women with epithelial ovarian cancer. *J Neurol* 1991;238(7):371-4.
4. Ivanaj A, Pautier P, Rixe O, Duvillard P, Dubard T. Peripheral neuropathy in association with an ovarian dysgerminoma. *Gynecol Oncol* 2003;89(1):168-70.
5. Camdessanche JP, Antoine JC, Honnorat J, et al. Paraneoplastic peripheral neuropathy associated with anti Hu antibodies. A clinical and electrophysiological study of 20 patients. *Brain* 2002;125(Pt 1):166-75.
6. Poumand R. Paraneoplastic peripheral neuropathies: In: *Neuromuscular Function and Disease*, Brown WF, Bolton CF, Aminoff MJ (eds). Philadelphia, WB Saunders Company, 2002;66:1221-7.
7. Amato AA, Kissel JT, Mendell JR. Neuropathies associated with organ system failure, organ transplantation, metabolic disorders and cancer. In: *Diagnosis and Management of Peripheral Nerve Disorders*, Mendell JR, Kissel JT, Cornblath DR (eds). New York, Oxford University Press; 2001:565-91.
8. Scaravilli F, Shu FA, Groves M, Thom M. The neuropathology of paraneoplastic syndromes. *Brain Pathology* 1999;9(2):251-60.
9. Krarup C, Crone C. Neurophysiological studies in malignant disease with particular reference to involvement of peripheral nerves. *J Neurol* 2002;249(6):651-61.
10. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 2008;7(4):327-40.
11. Ogita S, Llaguna OH, Feldman SM, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration with anti-Yo antibody in a patient with HER2/neu overexpressing breast cancer: A case report with a current literature review. *Breast J* 2008;14(4):382-4.
12. Sutton IJ, Fursdon Davis CJ, Esiri MM, et al. Anti-Yo antibodies and cerebellar degeneration in a man with adenocarcinoma of the esophagus. *Ann Neurol* 2001;49(2):253-7.
13. Graus F, Vincent A, Pozo-Rosich P, et al. Anti-glial nuclear antibody: Marker of lung cancer-related paraneoplastic neurological syndromes. *J Neuroimmunol* 2005;165(1-2):166-71.

Breast cancer in a male patient with type 1 neurofibromatosis

Tip 1 nörofibromatozisli erkek hastada meme kanseri

Cihan S¹ Atasoy A² Firat U³ Komek H⁴ Akgul Babacan N⁵

¹Okmeydani Training and Research Hospital, Clinic of Medical Oncology, Istanbul, Turkey

²Diyarbakir Training and Research Hospital, Clinic of Medical Oncology, Diyarbakir, Turkey

³Dicle University Faculty of Medicine, Department of Pathology, Diyarbakir, Turkey

⁴Diyarbakir Training and Research Hospital, Clinic of Nuclear Medicine, Diyarbakir, Turkey

⁵Cumhuriyet University Faculty of Medicine, Department of Medical Oncology, Sivas, Turkey

Summary

Neurofibromatosis 1 (NF1) is a neurocutaneous disorder that was known as von Recklinghausen Disease. Patients with NF1 have a propensity to develop malignant and benign nervous system tumors. There are few reported association between male breast cancer and NF1. We herein present the case of a 58-year-old male NF1 patient who presented with breast cancer. The patient is a 58-year-old male who presented with a painful mass in the right breast and back pain. Light microscopic evaluation of the biopsy from the breast mass revealed a malignant component which was considered to be invasive ductal carcinoma. Six cycles of CAF (cyclophosphamide, doxorubicin and 5-Fluorouracil) were administered every three weeks. There are a few cases in the literature about male breast cancer and NF1. Every new breast lump must be carefully examined and if necessary, further evaluation such as mammography, breast USG and breast MRI should be performed.

Key Words: Breast cancer, type 1 neurofibromatosis, male patient.

Özet

Tip 1 nörofibromatozis (NF1) aynı zamanda von Recklinghausen olarak da bilinen nörokutanöz bir hastalıktır. Otozomal dominant geçiş göstermekte olup insidansı 1/2500 ve prevalansı 1/4000 olarak tanımlanmıştır. NF1 hastalarında malign ve benign sinir sistemi tümörleri sık görülür. Meme kanseri NF1 hastalarında nadir görülür. NF1'li erkek hastalarda meme kanseri gelişimi ile ilgili birkaç yayın mevcuttur. Bu makalede meme kanseri gelişen 58 yaşında NF1'li erkek hastayı sunmak istedik. Hasta sağ memede ağrısız bir kitle ve sırt ağrısı ile başvurdu. Tanısal tetkiklerde karaciğer ve multipl kemik metastazları ile sağ memede karsinomu düşündüren kitle tespit edildi. Memedeki kitlenin patolojik değerlendirmesinde invaziv ductal karsinoma tespit edildi. Üç haftada bir 6 kür CAF (siklofosfamid, doxorubicin, 5-fluorourasil) ve kemiklere palyatif radyoterapi uygulandı. NF1'li erkek hastalarda meme kanseri ile ilgili yayınlar sınırlıdır. NF1'li bütün hastalarda memede gelişen her yeni kitle dikkatlice değerlendirilmeli ve gerektiğinde mamografi, meme ultrason ve meme manyetik rezonans görüntülemesi gibi ileri tetkikler yapılmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Meme kanseri, tip 1 nörofibromatozis, erkek hasta.

Introduction

NF1 is characterized most typically by multiple hyperpigmented skin lesions, known as *café au lait* spots, and neurofibromas. Patients with NF1 have a propensity to develop malignant and benign nervous system tumors. There is a greatly increased relative risk of developing gliomas, malignant peripheral nerve sheath tumors, juvenile chronic myelomonocytic leukemia, rhabdomyosarcoma, and pheochromocytoma (1).

However, breast cancer is rarely seen in NF1. There are a few cases about association between male breast cancer and NF1 in the literature.

Case Report

The patient is a 58 year-old male who first presented with a painful mass in the right breast and low back pain. The patient had first noticed the breast mass about a year before the presentation. However, he had initially thought it was similar to other tumors in his body.

Physical examination revealed a 5x4 cm mass that was hyperemic and partly ulcerated. There had extensive tumoral masses over his body, which were consisted with neurofibromas (Figure-1).

Corresponding Author: Sener CIHAN

Okmeydani Training and Research Hospital, Clinic of Medical Oncology, Istanbul, Turkey

Received: 09.10.2013 Accepted: 31.10.2013



Figure-1. Photo shows the patient with typical clinical signs of type 1 neurofibromatosis.

Mammography could not be performed since the lesion was significantly painful. Breast ultrasound revealed a lesion with irregular borders, an echogenic halo and a posterior shadow within the right breast. An abdominal ultrasound revealed multiple liver masses. The 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography with computed tomography (PET-CT) study showed pathologic FDG uptake in the right breast lesion, multiple liver masses, bilateral axillary and mediastinal lymph nodes, thoracolumbar vertebrae and other skeletal structures (Figure-2).



Figure-2. PET-CT demonstrates multiple bony and liver metastases.

Palliative radiotherapy was initiated urgently while awaiting pathology results due to the significantly increased risk of fracture in the lumbar vertebrae.

Light microscopic evaluation revealed a malignant component which was considered to be invasive ductal carcinoma (Figure-3), and a second component which was thought to be consistent with a neurofibroma. Immunohistochemical studies showed strong estrogen receptor positivity (90%), a scattered positivity for GCDPF-15, and c-Erb-B2 negativity.

Volume 53 Issue 3, September 2014 / Cilt 53 Sayı 3, Eylül 2014

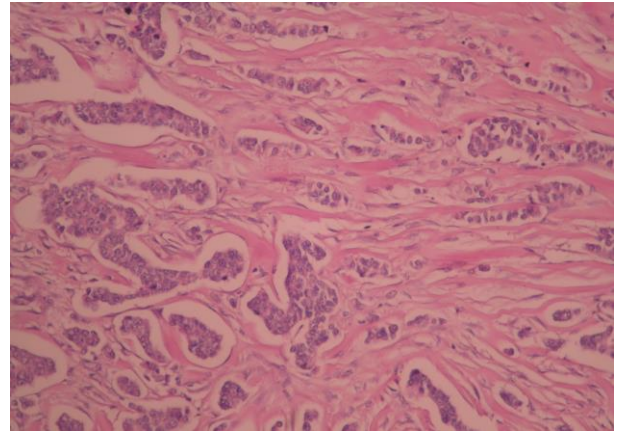


Figure-3. Atypical pleomorphic epithelial tumor cells in solid and adenoid-like structures in a desmoplastic stroma (H&E, x200).

A diagnosis of metastatic breast cancer was made with the findings described above. As first line therapy, 6 cycles of CAF (cyclophosphamide 600mg/m² on day 1, doxorubicin 60mg/m² on day 1 and 5-Fluorouracil 600mg/m² on day 1) were administered every three weeks. Post-treatment PET-CT showed only minimal uptake in the bony lesions. There was no FDG uptake in the liver masses, axillary or mediastinal lymph nodes. The patient benefited from systemic chemotherapy clinically, as well. Following chemotherapy, hormonal therapy was initiated with tamoxifen at 10mg twice a day. At the time of manuscript submission, the patient still alive and there was no progression in disease.

Discussion

The diagnosis of NF1 is made when a patient has at least two of the following characteristics: cafe' au lait macules, skin-fold freckles, optic glioma, iris Lisch nodules, specific osseous dysplastic lesions and a family history positive for NF1 in a first-degree relative. Since the isolation of the gene responsible for NF1 in 1990, molecular diagnosis can now be made (2). In a total of 212 patients followed up over 42 years, Sorensen et al. reported a relative risk of malignancy of 4.0 (CI 2.8–5.6). In a group of 70 patients with NF1, an overall cancer incidence four times higher than expected in the general population was reported. Other data have indicated overall additional malignancy risks in NF1 of between 5 and 15% (3,4). According to the American Society of Clinical Oncology, the overall lifetime risk of developing cancer in patients with neurofibromatosis type 1 is 7%, about twice the risk of that seen in the general population.

NF1 is a tumor suppressor gene. The NF1 gene product, neurofibromin, stimulates the intrinsic hydrolysis of Ras-GTP to Ras-GDP to diminish signaling through the Ras-MAPK pathway. In the absence of neurofibromin, the active (GTP-bound) form of Ras drives cell proliferation, an important step in tumorigenesis (5).

Breast cancer has also been shown to be associated with NF1. The association of NF1 with breast cancer is rare in the literature (6,7). Compared with breast cancer rates from the general population, women with NF1 had a fivefold increased risk of being diagnosed with breast cancer. A prospective study of cancer incidence in 448 individuals (221 male and 227 female) with NF1 found only five males with breast cancer. Breast cancer was not detected in any male patient in this study. There have been numerous case reports in the literature of patients with NF1 who presented with ductal-type breast carcinomas, including a male patient who was diagnosed with bilateral ductal carcinoma at age 18 (6).

Male breast cancer (MBC) is rare (8). To our knowledge there are few published data and relationship between male breast cancer and NF1 in the literature.

Breast cancer screening guidelines have been established for the general population and for women with known genetic risk factors for breast cancer such

as BRCA1 and PTEN syndromes in an effort to decrease mortality from breast cancer through early diagnosis. There are currently no such guidelines for patients with NF1 and general male population.

Most of the patients, like our case, may not be aware of their breast cancer. Manifestations of neurofibromatosis obscure the signs of breast cancer. In conclusion, it should be noted that multiple neurofibromas may obscure breast masses during palpation, however, clinical physicians should always keep the possibility of a coexisting malignancy in mind to men as much as to women.

We report the possibly increased risk of men with Von Recklinghausen's disease for development of breast cancer and we emphasize difficulties in diagnosis. Every new breast lump must be carefully examined and if necessary further evaluation such as mammography, breast USG and breast MRI should be performed.

References

1. Pastar Z, Lipozencic J, Budimcic D, Tomljanovic-Veselski M. Neurofibromatosis - review of literature and case report. *Acta Dermatovenerol Croat* 2006;14(3):167-71.
2. Viskochil D, Buchberg AM, Xu G, et al. Deletions and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus. *Cell* 1990;62(1):187-92.
3. Huson SM, Harper PS, Compston DA. Von Recklinghausen neurofibromatosis: a clinical and population study in South-East Wales. *Brain* 1988;111(6):1355-81.
4. Baptiste M, Nasca P, Metzger B, et al. Neurofibromatosis and other disorders among children with CNS tumours and their families. *Neurology* 1989;39(4):487-92.
5. Riccardi VM. Neurofibromatosis type 1 is a disorder of dysplasia: The importance of distinguishing features, consequences, and complications. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010;88(1):9-14.
6. Wilson CH, Griffith CD, Shrimankar J, Douglas F. Gynaecomastia, neurofibromatosis and breast cancer. *The Breast* 2004;13(1):77-9.
7. Posada JG, Chakmakjian CG. Images in clinical medicine. Von Recklinghausen's disease and breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352(17):1799.
8. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins G, Hortobagyi GN. Breast carcinoma in men: A population-based study. *Cancer* 2004;101(1):51-7.

Morgagni hernisine bağlı mekanik barsak obstrüksiyonu

Mechanical intestinal obstruction due to Morgagni hernia

Üstün M Yoldaş T Akgün E

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Morgagni hernisi erişkinlerde nadir görülen ve karın içi organların retrosternal olarak toraksa yer değiştirdiği bir konjenital diyafram hernisidir. Burada mekanik barsak obstrüksiyonu tablosu ile acil servise başvuran Morgagni hernili bir olgu bildirilmiştir. Yapılan tetkikler sonrasında Morgagni hernisine bağlı mekanik barsak obstrüksiyonu saptandı. Hastaya acil laparotomi sonrasında redüksiyon uygulandı ve defekt primer onarıldı. Mekanik barsak obstrüksiyonu ayırıcı tanısında, ender bir sebep de olsa, Morgagni hernisi akılda tutulmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Diyafram hernisi, obstrüksiyon, laparotomi.

Summary

Morgagni hernia, is a congenital diaphragmatic type hernia which is rare in adults and contains the displacement of the abdominal organs to the thorax the retrosternal space. We report on a case which was admitted to the emergency department with a mechanical intestinal obstruction. After medical examinations, a mechanical intestinal obstruction due to Morgagni hernia was diagnosed. The patient underwent emergency laparotomy and a reduction and primary repair of the defect was performed. In the differential diagnosis of mechanical intestinal obstruction, a Morgagni hernia should be kept in mind although it is a rare cause.

Key Words: Diaphragmatic hernia, obstruction, laparotomy.

Giriş

Embriyolojik dönemin 3. ve 12. haftaları arasında barsakların karna göçü ve diyafram oluşumu gerçekleşir. Bu dönemde gerçekleşecek bir anomali ya da gecikme sonucu konjenital diyafram hernileri meydana gelir (1). Morgagni hernisi çok nadir görülen bir konjenital diyafram hernisi türüdür. Tüm konjenital diyafram hernileri 5000 doğumda 1 görülürken bunlardan %2 sini Morgagni hernisi oluşturur (2). Morgagni hernisi, diyaframda anteromedial lokalizasyonlu bir defekt sonucu meydana gelir (1,3). Defekt, diyafram kruslarının kondral ve sternal komponentlerinin gelişmemesi sonucu oluşmaktadır ve genellikle sağ taraf yerleşimlidir. Nadir olarak sol tarafta ya da bilateral olabilmektedir (4). Hemen hepsi fıtık kesesi içerir. Kese içerisinde en sık omentum, ardından kolon, bazen de ince barsaklar ve diğer karın içi organlar bulunur (4). Morgagni hernisi klinik olarak genellikle asemptomatiktir ve tesadüfen radyolojik tetkikler esnasında saptanır.

Fıtık kesesinin büyüklüğüne bağlı olarak göğüs ağrısı ya da nefes darlığına neden olabilir. Daha nadir olarak ta fıtık kesesi içindeki barsak ansının sıkışması nedeniyle mekanik barsak obstrüksiyonu tablosu ile karşımıza çıkabilir. Bu yazıda, mekanik barsak obstrüksiyonu tablosu ile başvurup opere edilen Morgagni hernisi olgusu sunulmuştur.

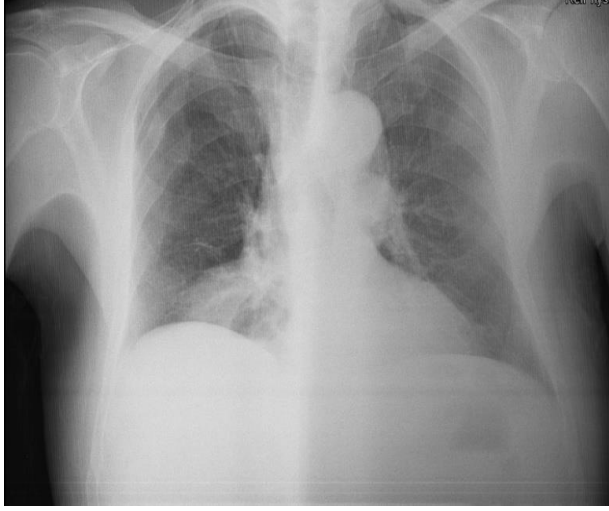
Olgu Sunumu

80 yaşında erkek hasta 3 gündür devam eden karın ağrısı, gaz-gaita çıkaramama yakınması ile Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servise başvurdu. Başvuru anında vital fonksiyonları olağandı. Hastanın yandaş ek hastalığı ve geçirilmiş cerrahisi bulunmamaktaydı. Hastanın yapılan fizik muayenesinde; karın minimal distandü görünümdeydi, barsak sesleri metalik vasıftaydı. Epigastrik bölgede hassasiyet, defans, rebound mevcuttu. Kardiyak muayenesi olağandı. Solunum sistemi muayenesinde, oskültasyonda, sağ hemitoraksta solunum sesleri kısmen azalmıştı. Akciğer grafisinde sağ alt zonda dansite artışı mevcuttu (Şekil-1). Ayakta direkt karın grafisinde ince barsak düzeyinde hava-sıvı seviyeleri izlendi (Şekil-2).

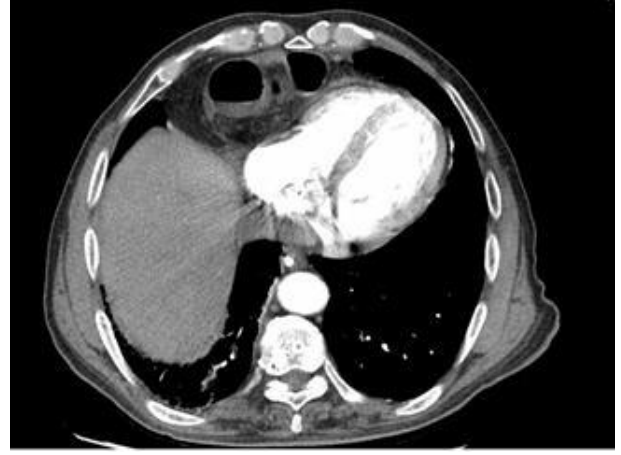
Yazışma Adresi: Mehmet ÜSTÜN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 10.11.2013 Kabul Tarihi: 03.02.2014



Şekil-1. Sağ alt zonda opasite.



Şekil-3. Toraksa herniye olmuş ince barsak.



Şekil-2. İnce barsak düzeyinde hava sıvı seviyeleri.



Şekil-4. Karından defektin görünümü.

Hastanın laboratuvar değerleri, CRP:3,4 mg/dL ve lökosit: 13.600/mm³ dışında normal sınırlardaydı. Mekanik barsak obstrüksiyonunun etiyojisini aydınlatmak için bilgisayarlı tomografi (BT) uygulandı. BT'de Morgagni hernisi ile uyumlu diyaframda defekt ve defekt içerisinde sıkışmış ince barsak ansı görüldü (Şekil-3). Hasta acil şartlarda operasyona alındı. Median superior insizyonla karına girildi. Eksplozyonda diyafram anteriorunda, sağ tarafta retrosternal alanda yaklaşık 4 cm'lik defekt mevcuttu (Şekil-4) ve 10 cm'lik jejunum ansının inkarsere olduğu görüldü. İnce barsak redükte edildi ve sıkışan ince barsak ansında herhangi bir iskemi ya da nekroz görülmediğinden rezeksiyon uygulanmadı. Diyaframdaki defekt primer onarıldı. Hastada operasyon sonrası herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Hasta postoperatif 5. günde şifa ile taburcu edildi.

Tartışma

Erişkinde Morgagni hernisi nadir görülen ve genellikle asemptomatik seyreden konjenital bir diyafram hernisidir (5-6). Semptomatik olgularda, semptomlar, defektin büyüklüğüne, defekt içerisinde yer alan organa ve bu organın sıkışmasına bağlı olarak değişir (2,3). Semptomlar solunum sıkıntısı ile ilgili olabileceği gibi, karın içi organlar ile ilişkili de olabilir. Bizim sunduğumuz olgu, mekanik barsak obstrüksiyonu tablosu ile başvurdu. Solunum sistemi ile ilgili yakınması mevcut değildi.

Tanıda görüntüleme yöntemlerinden direkt grafiler yardımcıdır. Direkt grafilerde toraksta opasite ve karında hava sıvı seviyelerinin olması önemli bulgulardır. Lümenli bir organ herniasyonu yoksa hava sıvı seviyesi görülmez. Yine fıtıklaşma aralıklı oluyor ise akciğer grafisi olağan olabilir. Şüpheli varsa intravenöz ve oral opaklı tomografiler tanıda oldukça faydalıdır (3,6).

Semptomatik Morgagni hernisi tanısı alan tüm erişkinler cerrahi olarak tedavi edilmelidir. Çocuklar da ise tanı anında herhangi bir semptom görülmesi dahi cerrahi

önerilmektedir. Asemptomatik olan ve tesadüfen tanı alan erişkin hastaların cerrahi tedavisi tartışmalıdır (2). Bazı yazarlar inkarasyon ve strangülasyon riskinden dolayı asemptomatik olgularda da cerrahi önermektedirler (2). Herniye olan organın kolon olduğu durumlarda inkarasyon ve strangülasyon riski daha yüksek olduğundan cerrahi tedavi daha sık önerilmektedir (8). Bizim olgumuz obstrüksiyon tablosu ile başvurduğundan acil şartlarda opere edilmiştir.

Morgagni hernisi, diğer bir konjenital diyafragma hernisi olan Bochdalek hernisinin aksine, genellikle bir fitik kesesine sahiptir (1). Operasyon anında fitik kesesinin çıkarılıp çıkarılmaması tartışmalı bir konudur. Bir kısım yazar gelişebilecek masif pnömomediastinum riskinden

dolayı fitik kesesinin çıkarılmaması gerektiğini savunurken (9), bir kısım yazar toraksta yer kaplayıcı lezyon kalmaması açısından fitik kesesinin eksize edilmesi gerektiğini savunmuşlardır (10). Bizim olgumuzda fitik kesesi küçük olduğundan ve hastanın solunum fonksiyonları etkilenmediğinden eksize edilmemiştir.

Sonuç olarak, mekanik barsak obstrüksiyonu tablosu ile başvuran ve solunum sistemi ile ilgili yakınması olan hastalarda Morgagni hernisi ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Karın içi organlar ile ilgili semptomu olan hastalarda cerrahi gerekmektedir, strangülasyon riskinden dolayı asemptomatik erişkin olgularda da tanı anında cerrahi tedavi uygulanmasını önermekteyiz.

Kaynaklar

1. Shields TW. Embryology and anatomy of the diaphragm. In: Shields TW, (ed). General Thoracic Surgery. 4th ed. Malvern, PA: Williams and Wilkins; 1994: 41-56.
2. Barut I, Tahran OR, Cerci C, Akdeniz Y, Bulbul M. Intestinal obstruction caused by a strangulated Morgagni hernia in an adult patient. J Thorac Imaging 2005;20(3):220-2.
3. Bragg WD, Bumpers H, Flynn W, Hsu HK, Hoover EL. Morgagni hernias: A common cause of chest masses in adults. Am Fam Physician 1996;54(6):2021-4.
4. Okutan H, Uçan ES, Silistireli E, Oto Ö. Erişkin Morgagni hernisinde transtorasik yaklaşım. Toraks Dergisi 2000;1(1):79-81.
5. Swain JM, Klaus A, Achen SR, Hinder RA. Congenital diaphragmatic hernia in adults. Semin Laparosc Surg 2001;8(4):246-55.
6. Kilic D, Nadir A, Doner E, et al. Transthoracic approach in surgical management of Morgagni hernia. Eur J Cardiothorac Surg 2001;20(5):1016-9.
7. Fornero G, Roseto L, Coluccio G. Intestinal occlusion caused by Morgagni-Larrey diaphragmatic hernia. Minerva Chir 1998;53(1-2):57-60.
8. Loong TP, Kocher HM. Clinical presentation and operative repair of hernia of Morgagni. Postgrad Med J 2005;81(951):41-4.
9. Kuster GG, Kline LE, Garzo G. Diaphragmatic hernia through the foramen of Morgagni: Laparoscopic repair case report. J Laparoend Surg 1992;2(2):93-100.
10. Rau HG, Schardey HM, Lange V. Laparoscopic repair of a Morgagni hernia. Surg Endosc 1994;8(12):1439-42.

Nadir bir prostat kanseri: Primer taşlı yüzük hücreli adenokarsinom

A rare prostate cancer: Primary signet ring cell adenocarcinoma

Türk H¹ Ün S² Koca O³ Yoldaş M¹ Tarhan H¹

¹Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

³Horasan Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Erzurum, Türkiye

Özet

Prostatın primer taşlı yüzük hücreli karsinomu nadir görülen bir histolojik varyanttır. Genellikle mide, kolon, pankreas ve daha nadir olarak mesaneden kaynaklanır. Klasik prostat adenokarsinomlarına göre daha kötü prognoza sahiptir. Primer prostatın taşlı yüzük hücreli adenokarsinom tanısını koymadan önce, bu adenokarsinomu taklit eden bazı durumların dışlanması gerekir. Bu yazıda, kısa sürede yükselen prostat spesifik antijen (PSA) nedeniyle kemoterapi başlanan prostatın taşlı yüzük hücreli adenokarsinomu olgusu sunulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Prostat karsinomu, taşlı yüzük hücreli adenokarsinom.

Summary

Primary signet ring cell adenocarcinoma of the prostate is a rare histologic variant. It usually originates from stomach, colon, pancreas and rarely from the bladder. Compared with usual adenocarcinoma of prostate, it has a worse prognosis. Before diagnosing signet ring cell adenocarcinoma of the prostate, we need to eliminate some conditions that imitate adenocarcinoma. In this article, a patient with primary signet ring cell adenocarcinoma of the prostate is presented in which chemotherapy was given due to the rapid rising prostate specific antigen (PSA) level.

Key Words: Prostate carcinoma, signet ring cell adenocarcinoma

Giriş

Prostatın primer taşlı yüzük hücreli karsinomu nadir görülen bir histolojik varyanttır. Taşlı yüzük hücreli karsinom, adenokarsinomun müsin salgılayan bir alt tipidir. Salgılanan müsin nedeniyle nükleusun periferite itilmesiyle oluşan yüzük görüntüsünden dolayı bu isimle anılırlar. Müsin salgılamayan tipleri de vardır (1). Genellikle mide, kolon, pankreas ve daha nadir olarak mesaneden kaynaklanır (mide karsinomlarının %3.4'ü) (2). Prostatda nadir görülürler ve tanı konulduğu anda genellikle ileri evrededirler. İlk defa prostatda 1979 yılında tanımlanmıştır. O günden beri 69 olgu bildirilmiş ve bu bildirilen olgularda ortalama sağkalım 28 ay olarak tesbit edilmiştir (3,4). Bu hastaların yaş ortalaması 68.2 yıldır (1). Klasik prostat adenokarsinoma göre daha kötü prognoza sahiptirler (5). Bu yazıda, tespit edildiğinde ileri evrede olan, klasik adenokarsinomda uygulanan antihormonal tedaviye çok iyi yanıt vermeyen ve kısa sürede yükselen prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi nedeniyle kemoterapi başlanan prostatın taşlı yüzük hücreli adenokarsinomu olgusu sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

Zorlanarak idrar yapma şikayetleriyle başvuran 66 yaşındaki erkek hastada, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ve diabetes mellitus (DM) mevcuttu. Özgeçmiş ve soygeçmişinde kanser öyküsü yoktu. PSA değeri >100 ng/dL olması üzerine prostat biyopsisi yapıldı. Gleason skoru 4+5=9 adenokarsinom, tüm odaklarda pozitif olarak raporlandı. Direkt akciğer grafisi normal, batın tomografisinde bilateral hidronefroz, paraaortik, parailiak multiple lenfadenopatileri mevcuttu, kemik sintigrafisinde multipl kemik metastazları gözlemlendi. Titrimetrik PSA değeri 6658 ng/dL olan hastaya leuprolid asetat (LHRH) analogu başlandı. Torakolumbal veretebrelarda multiple metastazları olması ve kompresyon fraktürü riski nedeni ile acil radyoterapi yapıldı. Hastanın akut üriner retansiyonları olması nedeniyle pasaj transüretal rezeksiyon (TUR) yapıldı. Patolojisi taşlı yüzük hücreli komponent içeren az diferansiye adenokarsinom (WHO Grade III, Gleason skoru 5+5=10) olarak raporlandı. Taşlı yüzük hücreli komponenti nedeniyle primer başka odak araştırıldı ancak bulunamadı. PSA düzeyi önce 441 ng/dL'ye kadar geriledi, kemik sintigrafisinde metastaza ait bulgular azaldı. Kısa bir süre sonra PSA değeri hızla yükseldi.

Yazışma Adresi: Hakan TÜRK

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

Makalenin Geliş Tarihi: 16.01.2014 Kabul Tarihi: 25.02.2014

Hastaya 50 mg antiandrojen (bicalutamid) eklendi ancak yanıt alınmadı. Kastrasyon dirençli prostat kanseri kabul edilerek dozetaksel (75 mg/m²) tedavisine başlandı. Dozetaksel tedavisine rağmen PSA yanıtı alınmadı ancak kısmen ağrı şikayetleri azaldı. Kemoterapiden çok iyi yanıt alamadığı için abireteron planlandı ancak hasta genel durum bozukluğu ve sonrasında gelişen ürosepsis nedeniyle tanıdan 22 ay sonra exitus oldu.

Tartışma

Klinik olarak primer prostatın taşlı yüzük hücreli adenokarsinomu klasik prostatın adenokarsinomlarına benzer olarak obstrüktif ve irritatif şikayetlerle ortaya çıkabildiği gibi metastaza ait semptomlar da verebilir. Olgumuzda obstrüktif şikayetlerle başvurmuş ve tanı konulmuştur. Bu hastaların yaklaşık %42'si tanı anında T4 evresindedirler. Bu da taşlı yüzük hücreli adenokarsinomun agresifliğini gösterir (1,2).

Taşlı yüzük hücreli tanımı karsinom hücrelerinin stoplazmik geniş vokuollerinin hücre çekirdeklerini periferite itmesi sonucu ortaya çıkan görüntüden dolayıdır (1). Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom genellikle kolon, pankreas ve memeden kaynaklanır, primeri prostat olan taşlı yüzük hücreli adenokarsinom nadir bir durumdur. Primer prostatın taşlı yüzük hücreli adenokarsinom tanısını koymadan önce bu adenokarsinomu taklit eden bazı durumların dışlanması gerekir. Lenfositlere infiltrat prostat lenfoması, radyoterapi ve antihormonal tedavi sonrası düz kas hücrelerinin görünümü taşlı yüzük hücreleri taklit edebilir (1,2). Olgumuzda da LHRH uygulandıktan altı ay sonra yapılan pasaj TUR patolojisi taşlı yüzük hücreli adenokarsinom gelmesi, bizleri de antihormonal tedaviye bağlı bir durum olabileceğini düşündürdü ancak yapılan immünohistokimyasal boyama ile bu durum dışlandı. *Leucocyte common antigen* (LCA), *alpha-smooth muscle actin* (ASMA), sitokeratin 7 ve 20'nin negatif ve PSA'nın pozitif olması tanıyı güçlendirir (3-6). *Carcinoembryonic antigen* (CEA), literatürdeki vakaların %20'sinde pozitif olarak bulunmuştur (10).

PSA ve *prostate specific acid phosphatase* (PSAP) vakaların %87'sinde pozitif bulunmaktadır (10). Yine

bildirilen olgularda *periodic acid-schiff stain* (PAS) %60, *alcain blue* %60, *mucicarmin* %50 pozitif olarak bulunulmuştur (11). Bazı yazarlar taşlı yüzük hücrelerinin tümör dokusunda %20'den fazla bulunması gerektiğini vurgulamışlardır (10,11). Olgumuzda da PSA, PAS, PSAP, *alcain blue* gibi immünohistokimyasal belirleyiciler kullanılmış ve pozitif bulunmuştur. Ayrıca LCA, ASMA, CEA ve sitokeratin 7 ve 20 de negatif olarak belirlendiğinden olgumuzun patolojisi taşlı yüzük hücreli adenokarsinom olarak rapor edildi.

Primer prostat taşlı yüzük hücreli adenokarsinom tanısındaki güçlüklerden biri de diğer organlardan metastaz ihtimalini dışlamaktır. Gastrointestinal sistemde bir tümör odağı olup olmadığı radyolojik ve endoskopik olarak dışlanmalıdır (3). Olgumuzda kolorektal ve gastroözafajiyal endoskopi ile gastrointestinal sistem taranmış ve başka bir odak bulunamamıştır.

Prostatın primer taşlı yüzük hücreli adenokarsinomu klasik prostat adenokarsinomuna göre agresif, tedaviye rağmen kötü prognozudur. 3 yıllık sağkalım %55, 5 yıllık sağkalım %12 civarındadır. Olgumuzun sağkalımı 22 aydır. Literatürde bildirilen olguların antihormonal tedaviye yanıtı kötüdür (7,9). Olgumuzda da kısa süreli LHRH tedavisine yanıt alınmış ancak sonrasında bu tedaviye direnç gelişmiştir. Bir çalışmada kolorektal kanserlerde kullanılan kemoterapi ile (oxaliptin, 5-FU, leucovorin) tama yakın cevap alındığı bildirilmiştir (8). Yapılan çalışmalarda prognozun tanı anındaki evresi ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir (8).

Primer prostatik taşlı yüzük hücreli adenokarsinomu nadir görülen bir histopatolojik varyanttır. Primer olduğunu göstermek için gastrointestinal sistem taranmalı ve başka odak olmadığı gösterilmelidir. Diğer taşlı yüzük hücreli karsinomların aksine prostatik taşlı yüzük hücreli adenokarsinom, klasik adenokarsinom gibi tedavi edilir. Nadir görülen bir durum olması, agresif bir tümör olması ve tanı anında genellikle ileri evre olması nedeniyle prognozu kötüdür. Verilen tedavilere rağmen yeterli yanıt alınmaması bu konu ile ilgili araştırma ve yeni tedavi modaliteleri ihtiyacını doğurmaktadır. Bu hastalar kombine tedavilerle agresif olarak tedavi edilmeli ve yakın izleme alınmalıdır.

Kaynaklar

1. Fujita K, Sugao H, Gotoh T, Yokomizo S, Itoh Y. Primary signet ring cell carcinoma of the prostate: Report and review of 42 cases. *Int J Urol* 2004;11(3):178-81.
2. Kwon W, Oh TH, Ahn SH, Lee JW, Park SC. Primary signet ring cell carcinoma of the prostate. *Can Urol Assoc J* 2013;7(11-12):768-71.
3. Skodras G, Wang J, Kragel PJ. Primary prostatic signet-ring cell carcinoma. *Urology* 1993;42(3):338-42.
4. Smith C, Feddersen RM, Dressler L, McConnell T, Milroy T, Smith AY. Signet ring cell adenocarcinoma of prostate. *Urology* 1994;43(3):397-400.
5. Kuroda N, Yamasaki I, Nakayama H, et al. Prostatic signet-ring cell carcinoma: Case report and literature review. *Pathol Int* 1999;49(5):457-61.
6. Guerin D, Hasan N, Keen CE. Signet ring cell differentiation in adenocarcinoma of the prostate: Study of five cases. *Histopathology* 1993;22(4):367-71.

7. Akagashi K, Tanda H, Kato S, et al. Signet-ring cell carcinoma of the prostate effectively treated with maximal androgen blockade. *Int J Urol* 2003;10(8):456-8.
8. Roldán AM, Núñez NF, Grande E, García AA, Antón-Aparicio LM. Primary signet ring cell carcinoma of the prostate with bone metastasis with impressive response to folfox and cetuximab. *Clin Gen Cancer* 2012;10(3):199-201.
9. Lilleby W, Axcrona K, Alfsen GC, Urnes T, Hole KH. Diagnosis and treatment of primary signet-ring cell carcinoma of the prostate. *Acta Oncol* 2007;46(8):1195-7.
10. Randolph TL, Amin MB, Ro JY, Ayala AG. Histologic variants of adenocarcinoma and other carcinomas of prostate: Pathologic criteria and clinical significance. *Mod Pathol* 1997;10(6):612-29.
11. Torbenson M, Dhir R, Nangia A, Becich MJ, Kapadia SB. Prostatic carcinoma with signet ring cells: A clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 12 cases, with review of the literature. *Mod Pathol* 1998;11(6):552-9.

Pediyatrik kalp cerrahisinde ekstrakorporeal membran oksijenasyonu kullanımı

Use of extracorporeal membrane oxygenation in pediatric cardiac surgery

Ayık M F¹ Işık O¹ Akyüz M¹ Atay Y¹

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

Özet

Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO), geleneksel tedavi yöntemlerine yanıt vermeyen tüm yaş gruplarında kalp veya solunum yetmezliği olan hastalarda kanıtlanmış bir tedavidir. Komplike konjenital kalp hastalıklı yenidoğan ve infantlarda artan kompleks kalp cerrahisi sonucunda ECMO kullanımı da artmaktadır. Belirgin mortalite ve morbiditeye sahip bu hasta grubunda ortalama sağkalım yaklaşık olarak %40 civarındadır. Hasta seçimi ECMO kullanım başarısı için çok önemlidir. ECMO'nun kullanımında başarının anahtarı deneyimli ve multidisipliner ekip çalışmasıdır. Pediyatrik kalp cerrahisinde ECMO yaygın kullanım alanları; standart tedavilere yanıtız kardiyorespiratuvar yetmezlik, kardiyopulmoner *bypass*tan ayrılama ve düşük kardiyak output sendromu sayılabilir. Bu yazıda pediyatrik kalp cerrahisinde ECMO'nun endikasyonları ve uygulama alanları değerlendirildi.

Anahtar Sözcükler: Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu, kardiyak cerrahi, konjenital kalp hastalıkları.

Summary

Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is a proven therapy for patients with cardiac or respiratory failure across all age groups who do not respond to conventional treatment modalities. Increasing complex repairs in neonates and infants with complicated congenital heart diseases have led to the increased use of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support. Use of ECMO in such a high-risk population is associated with significant morbidity and mortality, with an overall survival rate remaining at approximately 40%. Patient selection is important to the success of usage of ECMO. The key to successful outcomes in usage of ECMO is experienced and multidisciplinary teamwork. In pediatric cardiac surgery, common indications for ECMO include cardiorespiratory failure, lack of response to standard treatment, failure to separate from cardiopulmonary bypass and low cardiac output syndrome. In this article, the indications and applications of ECMO are evaluated in pediatric cardiac surgery.

Key Words: Extracorporeal membrane oxygenation, cardiac surgery, congenital heart diseases.

Giriş

Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) çocuklarda iskemik kalp hasarı veya kalp cerrahisi sonrası iyileşme periyodunda, son dönem kardiyomiyopati hastalarında dolaşım desteği sağlanmasında, 'tedavi modellerine köprü' ve 'transplantasyona köprü' tedavilerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. ECMO miyokardiyal hasarlı bu hasta gruplarında kabul edilebilir mortalite oranlarıyla kullanılmaktadır. Günümüzde ECMO kullanımı; medikal tedavi seçeneklerine ve resüstasyona cevabı olmayan kardiyopulmoner yetmezlikli çocuk hastalarda son şans olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

Komplike konjenital kalp hastalıklı yenidoğan ve infantlarda artan kompleks kalp cerrahisi sonucunda paralel olarak ECMO kullanımı da artmaktadır. Pediyatrik kalp cerrahileri açısından ise ECMO; kardiyopulmoner *bypass*tan (KPBP) ayrılma sırasında gelişen kardiyopulmoner yetmezlik ile mücadelede çözüm yoludur. Belirgin mortalite ve morbiditeye sahip bu hasta grubunda ortalama sağkalım yaklaşık olarak %40 civarındadır (1).

Tarihçe

İlk kez 1953 yılında Gibbon, artifisyel oksijenasyon ve perfüzyonu sağlayarak başarılı açık kalp cerrahisini gerçekleştirmiştir (2). Takip eden 1954 yılında Lillehei, belirli kalp anomalilerini düzeltmek amacıyla gönüllü erişkinleri kardiyopulmoner *bypass* makinesi olarak kullandığı ve *cross circulation* olarak adlandırdığı tekniğini açıklamıştır (3). 1955 yılında ise Kirklin ve ark. (4), Gibbon tarafından icat edilen makinenin geliştirilmiş bir versiyonunu kullanarak başarılı şekilde onardıkları atriyal septal defekt vakasını yayınlamışlardır.

Yazışma Adresi: Muhammet AKYÜZ

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

Makalenin Geliş Tarihi: 10.01.2014 Kabul Tarihi: 21.01.2014

Kardiyopulmoner *bypass* makinesinin rutin kullanıma girmesinin ardından da devam eden çalışmalar ve gelişmeler sonrasında 1975 yılında ECMO nedeysel son halini Bartlett tarafından ciddi solunum yetmezliği olan yenidoğanlarda kullanımıyla almıştır (5). Bartlett ilk hayata döndürdüğü hastasına *esperanza* (umut) ismini vermiştir.

ECMO Desteği için Endikasyonlar

Günümüzde pediatrik kalp cerrahisinde ECMO desteği ihtiyacı genellikle postoperatif dönemde gerekli olmaktadır. Ancak genel durumu ileri derece bozuk ve an itibarıyla tam düzeltim ameliyatı çok riskli olarak değerlendirilen hastalarda ise ameliyat öncesi dönemde stabilizasyon sağlamak amacıyla kullanımı da bildirilmiştir (6). Pediatrik kalp cerrahisinde ECMO kullanımına ilişkin henüz yayınlanmış herhangi bir kılavuz bulunmamaktadır (7). Ancak, ameliyat sonrası ECMO kullanımını gerektiren genel endikasyonlar; KPBP'den ayrılmada güçlük veya ayrılamama, ameliyat sonrası düşük kardiyak output sendromu, izole sağ veya sol ventrikül yetmezliği, ağır pulmoner hipertansiyon, malign karakterli aritmiler, olarak sayılabilir.

Büyük arter transpozisyonlu yenidoğanlarda ameliyat öncesi dönemde stabilizasyon amaçlı ECMO kullanımında yazarlar arası tartışma devam etmektedir. Kimi yazarlar preoperatif dönemde dolaşımı düzeltmesine karşın önyük azalmasına neden olduğundan sol ventrikülde kondisyon düşüklüğü yarattığını düşünmektedir (8). Bu nedenle ise ameliyat öncesi ECMO desteğinin 3 günü aşmamasını ve ameliyat sonrası dönemde ise hızlı bir ECMO ayrılma prosedürü uygulanmasını savunmaktadırlar. Bu durumun tersini savunan yazarlar ise ameliyat öncesi dönemde 1 haftalık ECMO desteği sağladıkları hastalardaki ekokardiyografik (EKO) izlem ve ölçümlerde sol ventrikül kondisyon düşüklüğüne dair bir bulgu elde edemediklerini belirtmişlerdir (9).

Postkardiyotomide ECMO Kullanımı

Postoperatif dönemde KPBP'den ayrılmada güçlük olduğunda, periferik perfüzyonu bozabilecek dozda inotropik ilaç desteği gerektiğinde, ayrılma sonrası düşük kardiyak debi sendromu geliştiğinde KPBP boyunca kullanılan kanüller ile ECMO sistemine geçiş yapılabilir. Amaç normal vücut ısısı sağlanması ve 2.4 L/dk/m²lik oksijene arteriyel akım sağlamaktır (10). Genellikle KPBP'ye benzer olan veno-arteriyel ECMO kullanılır. KPBP sonrası ECMO desteğine geçildiğinde aortadaki arteriyel kanül ile devam edilebilir ancak venöz kanülasyon bi-kaval olarak yapılmış ise venöz dönüşü arttırmak amacıyla *two-stage* venöz kanüle geçiş yapılmalıdır. Daha sonrasında masaya alınan steril setler ile bağlantı sağlanabilir (11).

Çeşitli firmaların ECMO için uyarlanmış tüp setleri, sentrifugal pompaları, membran oksijenatörleri ve arteriyel filtreleri bulunmaktadır. Bu sistemlerin çalışma prensipleri aynı olmakla birlikte avantajları ve dezavantajlarının tartışılması bu yazının amacının dışında tutulmuştur. Tüp set seçiminde genellikle vücut ağırlığı 15 kg'a kadar olan infant ve çocuklarda 1/4; 15 kg'dan daha büyük çocuklarda ise 3/8 hatlar kullanılmaktadır. Prime solüsyonu hazırlığında farklı kliniklerin kullandığı farklı formüller bulunmakla birlikte genellikle %20 albümin, taze donmuş plazma, sodyum bikarbonat, kristalloid solüsyonu, eritrosit süspansiyonu kullanılır. Prime işlemi tamamlandıktan sonra solüsyonun pH düzeyi, oksijen ve karbondioksit içeriği ölçülmelidir. Prime solüsyonunun pH düzeyinin, osmotik dengesinin, hematokrit düzeyinin fizyolojik parametrelere uygunluğu hastanın metabolik durumu ve kardiyak performansı açısından öneme sahiptir. Prime solüsyonu hazırlandıktan sonra ECMO ısıtıcısı çalıştırılır ve sistem normal vücut sıcaklığına eriştiğinde hazır kabul edilir. Hastaya ECMO desteği başlandığında mevcut klinik durum kötüleşmesi yaşanmadan mümkün olan en iyi faydayı sağlamak amacıyla iyi hazırlanmış prime solüsyonu çok önemli bir yer tutmaktadır.

ECMO akımı 0.2-3.5 L/dk veya 60-250 mL/kg/dk arasında ayarlanabilir. Bu akım sentrifugal pompanın dakikadaki dönüş sayısının (RPM) ayarlanmasıyla kontrol edilir. Akım miktarı hastanın kalp fonksiyonu, fizyolojisi, serum laktat düzeyi ve mikst-venöz oksijen satürasyonu göz önünde bulundurularak yapılabilir. Ayrıca oksijenatöre giren kanın (preoksijenatör mikst venöz kan örneğini temsil eder) pH ve oksijen içeriği açısından tetkik edilmesi uygun perfüzyon hakkında bilgi verir. Oksijen içeriği 37-40 mmHg ve oksijen satürasyonu %65-70 değerlerinde olması uygun akımın sağlandığının göstergesidir. Bu durum veno-arteriyel ECMO uygulamasında uygun iken venö-venöz uygulamada resirkülasyondan dolayı doğru bilgi vermeyebilir. Düşük perfüzyonun diğer belirteçleri arasında persistan metabolik asidoz, oligüri, konvülsiyon, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme ve hipotansiyon sayılabilir (12).

ECMO sisteminde kanın oksijenlenmesi kanın silikon membran zarf yapısının etrafına yönlendirilmesi sayesinde difüzyon kurallarıyla gerçekleşir. Hipokapniden kaçınmak amacıyla oksijen akışına bir miktar da karbondioksit ilave edilmektedir. Oksijenatör membranının durumu uzun dönem destek gereken hastalarda kritiktir. Membran alanında trombüs formasyonu oluşması membran difüzyon alanında azalma ve dolayısıyla oksijenlenmede azalma olarak karşımıza çıkar. Bu durum kan akımında rezistansa, oksijenatör içi tıkanıklıklara ve gaz embolilerine sebep olabilir. Postoksijenatör oksijen basıncı 200 mmHg altına

düştüğünde ve preoksijenatör hat basıncı 400 mmHg civarına yükseldiğinde oksijenatörün değiştirilmesi gereklidir (12).

ECMO desteğindeki hastalarda hipotermi uygulanmaz ve genellikle normal vücut ısısında destek devam ettirilir. Mediastinal drenaj kontrol edilene kadar minimal sistemik heparinizasyon ile devam edilir. Drenaj kontrolünden sonra aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (ACTs) 180-220 sn arasında olacak şekilde antikoagülasyon uygulanır (13).

ECMO desteğine geçildiğinde inotropik desteklerin yönetimi hastaya göre değişiklik göstermektedir. Eğer invaziv arteriyel monitörizasyonda arteriyel basınç trasesi görülüyorsa EKO planlanmalıdır. EKO'da sol ventrikül distansiyonu ve vent edilmesinin gerekli olup olmadığı değerlendirilir. Bu hastalarda inotropik desteğin devam edilmesi sol ventrikül açısından önemlidir. Fakat ventrikül distansiyonunun olmadığı hastalarda kan basıncı kontrol edilerek inotropik desteklerden ayrılma sağlanmalıdır. ECMO sonlandırılmadan önce tekrar başlanabilir. Ayrıca ECMO desteğine başlandıktan sonra 1 veya 2 gün içerisinde düzeltilebilir defektler açısından detaylı bir EKO tetkiki planlanmalıdır. Imamura ve ark. (14), anormal sol koroner arterin pulmoner arterden kaynaklandığı hasta serilerinde tam düzeltim sonrası ECMO desteği kullandıkları tecrübelerinde EKO ile izlemin önemini vurgulamışlardır. Yazarlar sol ventrikül kondisyonunun düzeldiği fakat ECMO desteğinden ayrılamayan hastalarının tümünde müdahale gerektiren mitral kapak yetersizliğinin devam ettiğini belirlemişlerdir.

Mekanik ventilatör yönetimi ECMO desteği başlandıktan sonra "ECMO dinlenme ayarları" olarak adlandırılan disipline göre yapılır. Bu disiplinde genellikle dakikadaki solunum sayısı 10, pozitif ekspirasyon sonu basıncı 10, oksijen konsantrasyonu %40 olarak ayarlanır (15). Mekanik destekteki pediyatrik hastalarda nöromuskuler bloker ilaçlar, benzodiazepinler ve narkotik analjezikler ile derin bir sedasyon sağlanması önerilir. Fakat yenidoğan hasta grubunda morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni intrakraniyal kanama olduğu için nöromuskuler blokajdan kaçınılarak hastaların nörolojik durumunun sıkı takibi önerilir. Bu amaçla transfontanel USG ile takip kullanılabilir(16).

Klinik gidiş, invaziv arteriyel basınç trasesinin izlemi ve EKO sonucu veriler değerlendirilerek gereğinde ECMO desteği kademeli olarak azaltılabilir. Bu ayrılma sürecinde maksimal akımın %25'ine ulaşıldığında hastaya giden arter ve ven hattı klemplenir. Bu işlemle eş zamanlı olarak ventilatör desteği ve inotropik destek de arttırılmalıdır. Arteriyel ve venöz hat arasındaki köprü açılır, ECMO sisteminin kendi içinde dönmesine izin verilir. Aksi takdirde sistem içinde pıhtılar oluşabilir ve tekrar hasta desteği gerektiğinde hatların, oksijenatörün

hatta tüm sistemin değiştirilmesi gerekebilir. ECMO sisteminin hasta hatları klempe edildikten sonra; hasta hemodinamik stabilite, idrar çıkışı, doku perfüzyonu, kan gazı tetkiki, laktat düzeyi ve baz defisiti açısından yaklaşık 1 saat kadar dikkatli bir izlemden geçirilir. Bu aşamada transözefajiyal EKO'dan yararlanılabilir. Uygun bulunursa hasta dekanüle edilebilir, kese ağzı dikişler sıkılarak yerinde bırakılır. Sternum açık bırakılacak şekilde hasta kapatılır (17).

Tek ventrikül fizyolojisindeki hastalarda ECMO stratejisi halen tartışmalıdır. Bu tartışma hipoplastik sol kalp sendromlu (HSKS) hastaların Norwood evre 1 palyasyonundan sonraki dönemde ECMO kullanımında daha özellikli bir yere sahiptir. Bu hasta grubunda standart veno-arteriyel ECMO kullanımında sistemik-pulmoner şanttan pulmoner sistemin fazla perfüze edilmesinin kötü klinik sonuçları görülür. Bunlar pulmoner akımın sistemik akımdan çalması, sağ ventrikül yapısındaki tek ventrikülün toparlanmasının gecikmesidir (18). Bu durumu engellemek amacıyla geçici olarak ECMO desteği boyunca sistemik-pulmoner şantın oklüzyonu yararlı olabilir. Şant ECMO'da ayrılmadan önce tekrar açılmalıdır. Fakat fazla pulmoner akımın ventrikül iyileşmesini desteklediği savunan yazarlar da vardır (19). Bu fizyolojideki hastaları yönetmek amacıyla doğru stratejiye ulaşmada daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu aşikardır. Tedavisinde yaklaşım sepsis ve mediastinite yaklaşımdan farklı değildir. Tedavi başarılı olma oranı düşüktür.

ECMO Desteğinde Komplikasyonlar

Postkardiyotomi sendromu tanısıyla ECMO yapılan hastalarda en sık karşılaşılan komplikasyonların başında kanama gelmektedir. Hastaların yaklaşık %50'si ECMO perfüzyonu devam ederken kanama nedeniyle re-eksplore edilmesi gerekmektedir (20). Mediastinal re-eksplozasyon ameliyathaneye transport esnasında kanüllerin çıkma tehlikesi ve tamponad gelişme riskini göze almamak amacıyla steril koşullar sağlanarak yoğun bakım ünitesinde gerçekleştirilir.

Serebral hemoraji yenidoğanlarda daha sık bir komplikasyon olmakla birlikte daha büyük çocuklarda da görülebilir. Görüldüğünde çoğu zaman ana mortalite nedeni olan, kötü seyirli bir komplikasyondur (21). Bu komplikasyonu önlemek amacıyla heparin kaplı setlerin kullanımı, daha iyi bir antikoagülasyon yönetim rejimi seçimi (tromboelastografi, trombosit agregasyon testleri) önerilebilir.

Renal yetmezlik bir komplikasyon olarak ECMO seyri boyunca görülebilir. Genellikle nadiren rastlanan bir komplikasyondur (22). Ultrafiltrasyon veya diyaliz nadiren gerekli olmaktadır.

Uzamış ECMO kullanımının beraberinde taşıdığı bir komplikasyon da sepsis veya mediastinitis. Bu hastalarda enfeksiyona meyil yaratan durumların başında düşük kardiyak debi, renal yetmezlik gelişmesi, birçok intravasküler kateter bulunması, ECMO kanüllerinin mediasten boşluğuyla direk ilişkisi, kanama nedeniyle yapılan revizyonlar sayılabilir (23,24).

Sonuç

ECMO kullanımı pediatrik kalp cerrahisinin elektif veya acil şartlarda başvurduğu, kimi zaman tedavi kimi zaman ise transplantasyon ve diğer köprü tedavilere olanak sağlayan, kullanımı gittikçe yaygınlaşan bir yöntemdir. Kullanımı arttıkça sorunlara ilişkin çalışmalar artacak ve ileri gelişmelerle morbidite ve mortalitesi daha da azalacaktır.

Kaynaklar

1. Conrad SA, Rycus PT, Dalton H. Extracorporeal life support registry report 2004. *ASAIO J* 2005;51(1):4-10.
2. Gibbon JH Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 1954;37(3):171-85.
3. Lillehei CW. A personalized history of extracorporeal circulation. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1982;28:5-16.
4. Kirklin JW, Donald DE, Harshbarger HG, Hetzel PS, Patrick RT, Swan HJ. Studies in extracorporeal circulation. I. Applicability of Gibbon-type pump-oxygenator to human intracardiac surgery: 40 cases. *Ann Surg* 1956;144(1):2-8.
5. Bartlett RH, Gazzaniga AB, Jefferies MR, Huxtable RF, Haiduc NJ, Fong SW. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) cardiopulmonary support in infancy. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1976;22:80-93.
6. Trittenwein G, Fürst G, Golej J, et al. Preoperative ECMO in congenital cyanotic heart disease using the AREC system. *Ann Thorac Surg* 1997;63(5):1298-302.
7. Itoh H, Kasahara S, Sano S. Risk factor analysis of cardiac ECMO for congenital heart disease. *Membrane Oxygenator* 2009;32(1):43-6.
8. Luciani GB, Chang AC, Starnes VA. Surgical repair of transposition of the great arteries in neonates with persistent pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 1996;61(3):800-5.
9. Jaillard S, Belli E, Rakza T, et al. Preoperative ECMO in transposition of the great arteries with persistent pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 2005;79(6):2155-8.
10. Hetzer R, Stiller B. Technology insight: Use of ventricular assist devices in children. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3(7):377-86.
11. Shah SA, Shankar V, Churchwell KB, et al. Clinical outcomes of 84 children with congenital heart disease managed with extracorporeal membrane oxygenation after cardiac surgery. *ASAIO J* 2005;51(5):517-21.
12. Kim ES, Stolar CJ. ECMO in the newborn. *Am J Perinatol* 2000;17(7):345-56.
13. Aharon AS, Drinkwater DC Jr, Churchwell KB, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in children after repair of congenital cardiac lesion. *Ann Thorac Surg* 2001;72(6):2095-102.
14. Imamura M, Dossey AM, Jaquiss RD. Reoperation and mechanical circulatory support after repair of anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery: A twenty-year experience. *Ann Thorac Surg* 2011;92(1):167-73.
15. Keszler M, Subramanian KN, Smith YA, et al. Pulmonary management during extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Med* 1989;17(6):495-500.
16. Sell LL, Cullen ML, Whittlesey GC, et al. Hemorrhagic complications during extracorporeal membrane oxygenation: Prevention and treatment. *J Pediatr Surg* 1986;21(12):1087-91.
17. Delmo Walter EM, Stiller B, Hetzer R, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for perioperative cardiac support in children I: Experience at the German Heart Institute Berlin (1987–2005). *ASAIO J* 2007;53(2):246-54.
18. Jagers JJ, Forbess JM, Shah AS, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for infant postcardiotomy support: Significance of shunt management. *Ann Thorac Surg* 2000;69(5):1476-83.
19. Mehta U, Laks H, Sadeghi A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for cardiac support in pediatric patients. *Am Surg* 2000;66(9):879-86.
20. Stiller B, Lemmer J, Merkle F, et al. Consumption of blood products during mechanical circulatory support in children: Comparison between ECMO and a pulsatile ventricular assist device. *Intensive Care Med* 2004;30(9):1814-20.
21. Drews T, Stiller B, Huebler M, Weng Y, Berger F, Hetzer R. Coagulation management in pediatric mechanical circulatory support. *ASAIO J* 2007;53(5):640-5.
22. Duncan BW. Mechanical cardiac support in the young. Short-term support: ECMO. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Ann* 2006;9:75-82.
23. Del Nido PJ. Extracorporeal membrane oxygenation for cardiac support in children. *Ann Thorac Surg* 1996;61(1):336-41.
24. Black MD, Coles JG, Williams WG, et al. Determinants of success in pediatric cardiac patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Thorac Surg* 1995;60(1):133-8.

Tıbbi hatalar tüketici haklarına dönüşürken**Medical errors are transformed into consumer rights**

Üstün Ç Demirci N

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Sayın Editör,

Sağlığın uluslararası evrensel etik ilkeler açısından bir hak olduğu gerçeğinin yıllardır yadsınarak, adeta bir hizmet şeklinde yürütülmeye devam etmesi beraberinde pek çok sorunu getirmektedir. Aynı şekilde Türkiye'de son on yılda Sağlıkta Dönüşüm Projesi kapsamında sağlık hizmeti vurgusunun ön plana çıkmasıyla, *hak* ile *hizmet* arasındaki farkın ayırt edilemez bir noktaya geldiği görülmektedir. Hizmet dediğimiz zaman, bunun nitelik ve niceliğinin de değerlendirilmesi söz konusu olmaktadır. Burada belirleyici rolü olan hastanın sağlık hakkını hizmet şeklinde almasından doğan sıkıntılar, konunun hukuki boyutunun daha ön plana çıkmasına neden olmaktadır. Basına akseden son haberlere göre, ülkemizde serbest çalışan veya özel hastanelerde görev yapan hekimler ile hastalar arasındaki hizmet ve tedavi kusurundan doğan hatalara ilişkin davaların Tüketici Mahkemeleri tarafından bakılmasının gündeme gelmesi bunun bir sonucudur (1). Haberde Kasım 2013'ün sonuna doğru Resmi Gazete'de yayınlanarak yürürlüğe giren 6502 sayılı Tüketicinin Korunması Hakkındaki Kanunun (2) kapsamına tıbbi müdahalelerden doğan anlaşmazlıkların da girmeye başlayacağı ifade edilmiştir. Bu sayede hak kaybına uğradığını iddia eden bir hastanın dava açma süreci kolay ve hızlı hale gelecek, özel hastaneler ile bağımsız çalışan hekimler tarafından yerine getirilen tıbbi müdahaleler *vekalet* ve *eser sözleşmesine dayalı* bir niteliğe bürünecektir. Böylece tıbbi ve cerrahi girişimler sonucunda belli miktarların üzerindeki anlaşmazlıklarda (2000-3000 TL) Tüketici Mahkemeleri yetkili olacak, bu mahkemelerde açılan davaların harçtan muaf ve genel mahkemelere göre başvurunun kolay, tüketici hakkını korur nitelikte olması sebebiyle hasta lehine bir durum oluşmasının önü açılacaktır. Kamu hastanelerinde uygulanan tıbbi uygulamalardan kaynaklanan hatalarda ve buna bağlı anlaşmazlıklarda ise bir hizmet kusuru varsa idare aleyhine İdare Mahkemesine dava açılması (3), idarenin zararı tazmin ettikten sonra bunu kusuru ortaya çıkaran sağlık personeline yansıtması söz konusu olabilir.

Bu durumda eğer sadece sağlık personeline ait bir kusur varsa, o sağlık personeli hakkında Asliye Hukuk Mahkemesine başvurulması lazımdır.

Hasta Hakları Yönetmeliği ile hastalara tanınmış olan hakların yanı sıra hukuki açıdan da yeni bir dönemin başlamasını sağlayabilecek bu düzenlemenin, özellikle özel ve serbest çalışan hekimlerin meslekî çalışma koşulları üzerinde olumsuz etkileri olacaktır. Bu sayede hekimlerin gerek Hipokrat Yemini gerekse de Tıbbi Deontoloji Tüzüğü ile (4) hastalarına karşı göstermeleri gereken özen ve sorumluluk yükümlülüğünün yerini daha defansif ve daha güvensiz bir anlayışa bırakması söz konusu olabilir.

Bu gelişme her ne kadar serbest çalışan veya özel hastanelerde, kurumlarda görev yapan sağlık çalışanlarını ilgilendiriyor gibi gözükse de, zamanla bunun yaygınlaşması ve kamuda görev yapan sağlık çalışanlarını da kapsamı gündeme gelebilir. Peki, etik açıdan amaç ne olmalıdır? Tıp mesleğinin uygulanmasını güçleştirmek mi, yoksa bundan soğutmak mı? Sağlığın öncel bir kavram olduğunu sorguladığımızda, hukukun sağlık üzerinde oluşturacağı gerilim boyutlarının azaltılmasını, tıbbın etik ilkelerle var olan, hukuki düzenlemelerle işleyişini düzgün sürdüren bir alan halinde kalmasını desteklemek en doğru yaklaşımdır kanısındayız. Esas itibarıyla etik bir metin olan İnsan Hakları Evrensel Beyannamesinin 25. maddesinde de (5) vurgulandığı üzere, sağlık bir *hak* olarak algılanmalı ve ülkeler tarafından bu hakkı ücretsiz sağlamak için çalışmalar başlatılmalıdır. Bu sayede hasta ile sağlık çalışanı arasındaki paraya dayalı maddi unsur ortadan kalkacak ve hatalı tıbbi uygulamaların önüne geçilmesinde önemli bir adım atılmış olacaktır.

Kaynaklar

1. Medimagazin 2014; 656(15):16.
2. Tüketicinin Korunması Hakkındaki Kanun (6502/2013) (<http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2013/11/20131128-1.htm>) Erişim tarihi: 19.03.2014
3. Hukuk Mahkemeleri Kanunu (6100/2011) (<http://www.sayilikanun.com/tag/6100-sayili-kanun>) Erişim tarihi: 19.03.2014
4. Şehsuvaroğlu BN. Tıbbi Deontoloji. İstanbul: Bayda Basım Yayın; 1986;171- 271.
5. İnsan Hakları Evrensel Beynamesi (<http://www.tbmm.gov.tr/komisyon/insanhaklari/pdf01/203-208.pdf>) Erişim tarihi: 19.03.2014.

Yazışma Adresi: Çağatay ÜSTÜN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 19.03.2014 Kabul Tarihi: 27.03.2014

EGE TIP DERGİSİ

YAZARLARA BİLGİ

AMAÇ ve KAPSAM

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

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

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

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

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

Derginin Yazı Dili

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

Yazarlık Kriterleri

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

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

Etik Sorumluluk

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

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

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

YAZI TİPLERİ

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

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

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

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

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

MAKALENİN HAZIRLANMASI

Dergide yayımlanması istenilen yazı için aşağıdaki kurallara uyulmalıdır.

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

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

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

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

Yazının Başlığı

Kısa, kolay anlaşılır ve yazının içeriğini tanımlar özellikte olmalıdır.

Özet

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

Anahtar Sözcükler

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

Metin

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

Kaynaklar

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

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

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

Dergilerdeki yazılar

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

Ek sayı (Supplement)

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

Henüz yayınlanmamış online makale

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

Kitap

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

Kitap bölümü

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

İnternet makalesi

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

Web Sitesi

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

Yazar olarak bir kuruluş

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

Açıklamalar

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

Tablolar

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

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

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

Şekiller

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

Şekil Alt Yazıları

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

Ölçümler ve Kısaltmalar

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

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

İlaçların yazımında jenerik isimleri kullanılmalıdır.

İletişim

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu

Bornova 35100-İZMİR

Tel : 0 232 3903103/232 3903186

Fax : 0 232 3422142

E-mail : editor@egetipdergisi.com.tr

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

Kontrol Listesi

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

EGE JOURNAL OF MEDICINE

INFORMATION FOR AUTHORS

AIMS AND SCOPE

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

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

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

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

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

Language of the Journal

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

Authorship Criteria

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

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

Ethical Responsibility

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

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

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

TYPES OF MANUSCRIPT

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

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

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

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

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

PREPARATION OF MANUSCRIPTS

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

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

Title

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

Summary

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

Key Words

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

Text

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

References

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

References should be listed in the following form:

Journal article

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

Supplement

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

Online article not yet published in an issue

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

Book

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

Chapter in a book

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

Journal article on the Internet

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

Website

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

An organization as an author

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

Acknowledgements

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

Tables

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

Figures

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

Figure Legends

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

Measurements and Abbreviations

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

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

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

Editorial Correspondence

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

Checklist for Manuscripts

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

EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Yayın Alt Kurulu Başkanlığına

Bornova / İZMİR

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

Sayın Editör,

İlişikte gönderdiğimiz

[.....]

.....]

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

ADI / SOYADI

İMZA

1. Yazar

2. Yazar

3. Yazar

4. Yazar

5. Yazar

6. Yazar

7. Yazar

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

ÇALIŞMA İLE İLGİLENECEK YAZARIN

ADRESİ :

.....

Tel iş :

Ev :

Gsm :

FAX :

e-posta :