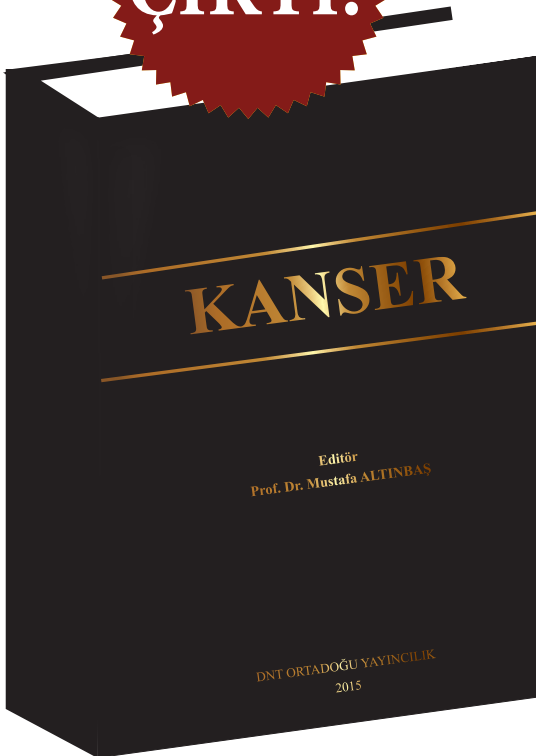


Ortadoğu
Yayincılık

ÇIKTI!



TÜRKİYE'DE BİR İLK!

154 UZMAN DOKTORUN HAZIRLADIĞI

KAYNAK KİTAP

Satış Noktaları

Dost Kitabevi
Nobel Kitabevi
Güneş Kitabevi

SİPARİŞ HATTI: 0 554 571 56 52

ORTADOĞU TIP DERGİSİ

ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL

ONURSAL EDITÖR / HONORARY EDITOR

Dr. Sadi KAYA

BAŞ EDITÖR / EDITORS-IN-CHIEF

Dr. Mustafa ALTINBAŞ

EDITÖR/ EDITOR

Dr. Aydın ÇİFTÇİ

EDITÖR YARDIMCILARI / CO-EDITORS

Dr. Mustafa PAÇ

Dr. Mitat KOZ

Dr. Murat ALBAYRAK

Dr. Salih CESUR

Dr. Remzi SAĞLAM

Dr. Mustafa Sancar ATAÇ

Dr. Serkan TURSUN

YAYIN YÜRÜTME KURULU / EDITORIAL BOARD

Dr. Mustafa ÖZTÜRK

Dr. Mehmet İLERİ

Dr. Süleyman GÖKDUMAN

Dr. Metin ÖZSOY

Dr. Şevki Mustafa DEMİRÖZ

İmtiyaz Sahibi / Franchise Owner

DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş. adına

Dr. Eyüp ÖZEREN

Genel Koordinatör / General Coordinator

Uğur C. SEVİM

Yazı İşleri-Redaksiyon (Redaction)

Dr. Metin ÖZSOY

Grafik Tasarım / Graphic Design

Başak AY KARABAK

Yayına Hazırlayan / Publisher

DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.

Bayındır 2 Sok. No: 63/12 Kızılay / ANKARA

GSM: 0554 571 56 52

www.dntortadoguyayincilik.com

E-posta: dnt.ortadoguyayin@gmail.com

Haziran 2017, Cilt:9 Sayı:2

ÜÇ AYDA BİR YAYINLANIR

DERGİ ABONELİK ÜCRETİ: 120 TL (4 SAYI)

Yazılarınız Dergipark Üzerinden Dikkate Alınacaktır.

Makale Gönderim Adresi

http://dergipark.ulakbim.gov.tr/ortadogutipdergisi

ORTADOĞU TIP DERGİSİ

**TÜRK TIP DİZİNİ, ULAKBİM, EBSCO ve TÜRKİYE ATIF DİZİNİ
KAPSAMINDADIR.**

EDİTÖRDEN / EDITORIAL

Dergimizin 9. Yıl 2. Sayısı ile karşınızdayız. Dergimizde, fark edeceğiniz gibi yönetim- de bazı değişikliklere gittik. Dergi kalitesini artırmak, yazım hatalarını en aza indirmek amacıyla yaptığımız bu yeni yönetsel düzenleme ile yurt dışı indekslerde yer alma hedefine daha kolay ulaşacağımızı ümit etmekteyiz.

Bundan böyle Editör olarak Dr. Aydın Çiftçi görev yapacaktır. Editör yardımcılarını ara- sında da yeni bir düzenlemeyi göreceksiniz. Şimdiye kadar özveri ile görev yapmış olan arkadaşlara teşekkürü bir borç biliyorum. Yeni göreve gelen mesai arkadaşlarıma üstün başarılar diliyorum.

Bu sayımızda aşağıdaki klinik çalışmaları, derleme ve vaka sunumlarını siz okuyucu- larımıza sunuyoruz.

MAKALELER:

1-Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli kültür örneklerinden izole edilen Acinetobacter baumannii suşlarının antibiyotik duyarlılıkları

2-Adölesan varikozel tedavisinde laparoskopik Palomo yöntemi sonuçlarımız

3-Erişkinlerde kronik otitis medianın anksiyete/depresyon üzerine etkisi

4-Yetişkin femur cisim kırıklarında genişleyebilir intramedüller çivi uygulamasının sonuçları

5- Mesane ürotelyal karsinomlarında Siklin D1/p16/Ki-67 belirteçlerinin prognostik önemi

DERLEME:

1-Çocuklarda ambliyopi ve ülkemizdeki görme tarama programı

VAKALAR:

1-Cerrahi girişimlerin Lewy body demansa etkisi: iki olgu sunumu

2-Hirsutizm ile gelen geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi

3-Kırım Kongo kanamalı ateşi ile karışan üriner sistem infeksiyonu olan siroz olgusu

4-Akromegali ve pankreas adenokarsinomunun insidental birlikteliği olan nadir bir vaka;

Olgu sunumu

Dergimize gösterdiğiniz yüksek alaka için çok teşekkür ediyorum. Yeni yayın politi- kamızı desteklediğiniz için de minnettarım. Mali disiplin açısından istemeyerek almış olduğumuz kararı uygulamak ancak sizlerin onaylaması ile mümkün olabilirdi.

Dergimizde yayınladığımız çalışmalar konusunda her zaman görüşlerinizi bekleriz.

Müteakip sayılarda buluşmak ümidiyle esen kalın !

Saygılarımla,

PROF. DR. MUSTAFA ALTINBAŞ
BAŞ EDITÖR



PROGRESYONU GECİKTİR

Metastatik Enteropankreatik Nöroendokrin Tümörlerde Lanreotid

Martyn E. Caplin, D.M., Marianne Pavel, M.D., Jaroslaw B.Ćwikła, M.D., Ph.D., Alexandria T. Phan, M.D., Markus Raderer, M.D., Eva Sedláčková, M.D., Guillaume Cadiot, M.D., Ph.D., Edward M. Wolin, M.D., Jaume Capdevila, M.D., Lucy Wall, M.D., Guido Rindi, M.D., Ph.D., Alison Langley, M.Sc., Séverine Martinez, B.Sc., Joëlle Blumberg, M.D., and Philippe Ruszniewski
N Engl J Med 2014; 371:224-233

Anrezektabl, lokal ileri veya metastatik grad 1 ve grad 2 (Ki67 indeksi %10'a kadar) olan, orta bağırsak, pankreatik veya orijini bilinmeyen (arka bağırsak hariç) gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörleri (GEP-NETler) bulunan yetişkin hastaların tedavisi¹



Somatuline® autogel® 120 mg
birinci basamak anti tümöral
tedavide fark yaratır²

**HEM MİDGUT HEM DE PANKREATİK
TÜMÖR KONTROLÜ İÇİN
ONAYLANAN İLK VE TEK
SOMATOSTATİN ANALOĞU**

1.Somatuline Autogel KÜB
2.Caplin M et al., NEJM 2014, 371(3):224-233

SOMATULINE® AUTOGEL® 60 mg, 90 mg ve 120 mg, uzatılmış salımlı enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır şırınga. **Etkin madde:**60,90,120 mg/lık her bir kullanıma hazır dolu enjektör çözeltinin her miligramında 0.246 mg lanreotide karşılık gelen süper doyurulmuş lanreotid asetat çözeltisi içerir. **Terapötik endikasyonlar:** SOMATULINE® AUTOGEL® ameliyat ve/veya radyoterapi sonrası, kandaki Büyüme Hormonu (GH) ve İnsülin-benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1) düzeyleri normal olmayan akromegali hastalarının tedavisinde veya bu haller dışında medikal tedaviye ihtiyaç duyan hastalarda endikedir. Akromegali tedavisinde amaç, GH ve IGF-1 seviyelerini düşürerek, mümkünse normal değerlere getirmektir. Anrezektabl, lokal ileri veya metastatik grade 1 ve grade 2 (Ki67 indeksi %10'a kadar) olan, orta barsak, pankreatik veya orijini bilinmeyen (arka barsak hariç)gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörleri (GEP-NETler) bulunan yetişkin hastaların tedavisinde endikedir. Nöroendokrin tümörler (özellikle karsinoid) ile ilişkili semptomların tedavisinde endikedir. **Pozoloji ve uygulama şekli:** Akromegali:İlk kez bir somatostatın analogu alacak olan hastalar için önerilen başlangıç dozu her 28 günde bir uygulanan 60 mg SOMATULINE® AUTOGEL®'dir. Doz, tüm hastalar için, hastanın tedaviye verdiği yanıtı göre bireysel olarak belirlenmelidir.(semptomlardaki azalma ve/veya GH ve/veya IGF-1 seviyelerindeki düşüş değerlendirilerek).İstenen yanıt elde edilemiyorsa doz artırılabilir.GH konsantrasyonları 1 ng/mL'nin (yaklaşık 2 mU/L) altında, IGF-1 serum konsantrasyonları normal seviyede olan ve akromegalinin geri dönüşümlü belirtilerinin çoğunun kaybolduğu hastalarda aylık doz düşürülmelidir. Bu, eğer uygunsuzsa, 42-56 günlük artan aralıklarla SOMATULINE® AUTOGEL® 120 mg uygulaması ile gerçekleştirilebilir. Her 28 günde bir uygulanan SOMATULINE® AUTOGEL® 60 mg veya 90 mg ile kontrol altında olan hastalar için (GH konsantrasyonları 2.5 ng/mL'nin (yaklaşık 5 mU/L) altında fakat 1 ng/mL'nin (yaklaşık 2 mU/L) üzerinde olup, IGF-1 seviyeleri normal düzeyde) doz idame ettirilmeli veya alternatif olarak, sırasıyla 56 veya 42 günlük artan aralıklarla SOMATULINE® AUTOGEL® 120 mg verilebilir. Klinik semptomları ve biyokimyasal parametreleri yeterince kontrol edilemeyen (GH konsantrasyonları halen 2.5 ng/mL'nin (yaklaşık 5 mU/L) üzerinde veya IGF-1 değerleri normalin üzerinde (yaşa göre)) hastalarda SOMATULINE® AUTOGEL® dozu, maksimum her 28 günde bir 120 mg olacak şekilde artırılabilir.Semptomlar, GH ve IGF-1 seviyeleri tüm hastalarda düzenli olarak kontrol edilmelidir.Anrezektabl, lokal ileri veya metastatik grade 1 ve grade 2 (Ki67 indeksi %10'a kadar) olan,orta barsak, pankreatik veya orijini bilinmeyen (arka barsak hariç) gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörleri (GEP-NETler) bulunan yetişkin hastaların tedavisi:Önerilen doz, 28 günde bir 120 mg SOMATULINE® AUTOGEL® uygulamasıdır. Tümörün kontrolü için ihtiyaç duyulan süre boyunca SOMATULINE® AUTOGEL® tedavisi sürdürülmelidir. Nöroendokrin tümörlere ilişkin semptomların tedavisi:Önerilen başlangıç dozu, her 28 günde bir uygulanan 60-120 mg'dır. Semptomatik rahatsızlığın derecesine göre doz ayarlanmalıdır. **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:** Pediatrik popülasyon:SOMATULINE® AUTOGEL®'in çocuklar ve adolesanlarda kullanımı ile ilgili yeterli güvenlik ve etkililik verisi olmadığından, çocuklarda ve adolesanlarda SOMATULINE® AUTOGEL® kullanımı önerilmez. Geriyatrik Popülasyon:Lanreotidin geniş bir terapötik pencereye sahip olması sebebiyle, geriyatrik hastalarda özel bir doz ayarlamasına gerek yoktur .Böbrek/karaciğer yetmezliği:Lanreotidin geniş bir terapötik pencereye sahip olması sebebiyle, böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda özel bir doz ayarlamasına gerek yoktur. **Kontrendikasyonlar:** Lanreotid veya ilgili peptidlere karşı veya içeriğindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumlarında kontrendikedir.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri: Lanreotid safra kesesinin motilitesini azaltabilir ve safra taşı oluşumuna yol açabilir.Lanreotid tedavisine başlandığında veya doz değişikliği yapıldığında kan glukoz düzeyleri gözlenmelidir ve tüm antidiyabetik tedaviler buna göre ayarlanmalıdır.Her ne kadar klinik hipotirodizm nadir de (< %1), akromegalisi olan hastaların lanreotid ile tedavisi sırasında tiroid fonksiyonlarında hafif azalmalar görülmüştür. Klinik olarak gerektiğinde tiroid fonksiyon testleri yapılmalıdır. Alta yatan kardiyak problemleri olmayan hastalarda lanreotid, bradikardi eşliğinde ulaşmadan kalp atım hızında azalmaya yol açabilir. Lanreotid tedavisinden önce kardiyak rahatsızlıkları olan hastalarda sinüs bradikardisi oluşabilir. Bradikardisi olan hastalarda lanreotid ile tedavi başlatırken dikkatli olunmalıdır. **Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri:** Lanreotidin farmakolojik gastrointestinal etkileri, eş zamanlı uygulanan ilaçların (siklosporin de dahil) intestinal emilimini azaltabilir. Siklosporinin lanreotid ile eş zamanlı uygulaması,siklosporinin bağıl biyoyararlanımını azaltabilir; bu da terapötik seviyeleri idame ettirebilmek amacıyla siklosporin doz ayarlamasını zorunlu kılabılır. İnsülin, glitazonlar, repaglinid, sülfonilüreler ile beraber kullanımda hipoglisemi veya hiperglisemi riski bulunmaktadır. Endojen glukagon salgısındaki azalmaya veya artmaya takiben antidiyabetik tedaviyi ihtiyacı azaltabilir veya artırabilir. Hasta hipoglisemi riski nedeniyle bilgilendirilmelidir. Kendi kendine yapılan glisemik gözlem desteklenmeli ve lanreotid ile tedavi sırasında antidiyabetik tedavinin doz adapte edilmelidir. Bradikardi indükleyici ilaçların (örneğin beta blokerler) eş zamanlı uygulanması, lanreotid ile ilişkili kalp atım hızındaki hafif azalmanın üzerinde aditif etki yapabilir. Bu eş zamanlı ilaç tedavilerinde doz ayarlaması gerekli olabilir. Yayınlanmış mevcut sınırlı veriler somatostatın analoglarının, sitokrom P450 enzimleri ile metabolize olduğu bilinen bileşiklerin metabolik klerensini azaltabileceğini belirtmektedir. Bu durum büyüme hormonunun baskılanmasına bağlı olabilir. Lanreotidin bu etkiye sahip olabileceği hariç tutulduğundan, başlıca CYP3A4 ile metabolize olan ve düşük terapötik indekse sahip olan (örneğin kinidin, terfenadin) diğer ilaçlar ile dikkatli kullanılması gerekir. **Gebelik ve laktasyon:** **Gebelikte kategorisi: C.** Laktasyon Dönemi:SOMATULINE® AUTOGEL®'in insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Birçok ilacın insan sütüyle atılması sebebiyle, laktasyon süresince lanreotid uygulamasında dikkatli olunmalıdır. **Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler:**SOMATULINE® AUTOGEL®'in araç ve makine kullanımı üzerine düşük veya orta dereceli etkisi bulunmaktadır. Araç ve makine kullanımı üzerine etkisine ilişkin herhangi bir çalışma yapılmamıştır fakat SOMATULINE® AUTOGEL® ile baş dönmesi rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Eger hasta etkilenmişse araç veya makine kullanmamalıdır. **İstenmeyen etkiler:** Lanreotid ile tedaviyi takiben beklenen en yaygın advers etkiler gastrointestinal bozukluklar (en yaygın rapor edilenler diyare ve karın ağrısıdır, bu etkiler genellikle hafif veya orta dereceli olup geçicidir), kolelitiazis (genellikle asemptomatik) ve enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarıdır (ağrı, nodüller ve endürasyon). Bağırsık sistemi hastalıkları:Bilinmeyen: Alerjik reaksiyon (anjioödem, anafaksi, hipersensitivite).Metabolizma ve beslenme hastalıkları:Yağın: Hipoglisemi, iştah kaybı, hiperglisemi, şeker hastalığı (DM).Sinir sistemi hastalıkları:Yağın: Baş dönmesi, baş ağrısı, halsizlik.Kardiyak hastalıklar:Yağın: Sinüs bradikardisi.Gastrointestinal hastalıklar:Çok yaygın: Diyare, karın ağrısı, yumuşak gaita.Yağın: Bulantı, kusma, kabızlık, gaz, karın şişliği, karın rahatsızlığı, hazımsızlık, steator.Hepato-bilier hastalıklar:Çok yaygın: Kolelitiazis (safra kesesi taş oluşumu)Yağın: Safra kesesi genişlemesi.Deri ve deri altı doku hastalıkları:Yağın: Saç dökülmesi, hipotrikoz.Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları:Yağın: Musküloskeletal ağrı, kas ağrısı.Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar Yağın: Kuvvetsizlik, yorgunluk, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (ağrı, kitle, sertlik, nodül,kaşıntı)Laboratuvar bulguları:Yağın: Artmış ALT, anormal AST, anormal ALT, artmış kan bilirubin, artmış kan glukoz düzeyi, artmış glukozize hemoglobin, kilo kaybı, pankreas enzimlerinde azalma. **Saklamaya yönelik özel tedbirler:** Orijinal ambalajı içinde +2 °C ile +8 °C arasında (buzdolabında) saklanmalıdır. Orijinal ambalajında saklayınız. **Ambalajın niteliği ve içeriği:** SOMATULINE® AUTOGEL®, paslanmaz çelik iğne, plastik iğne kılıfı (LDPE) ve piston tapa (bromobutil kauçuk) ile otomatik güvenlik sistemli kullanıma hazır şırınga (seffaf polipropilen) içinde temin edilir. Bir kutu, otomatik güvenlik sistemli 0.5 mL kullanıma hazır şırınga ve bir iğne (1.2 mm x 20mm) içermektedir. Ticari takdim şekli ve (KDV dahil) perakende satış fiyatı: 1.887,85 TL (60 mg), 2.284,16 TL (90 mg), 2.781,93 TL (120 mg) (20.02.2017). Sosyal Güvenlik Kurumlarına geri ödemesi yapılmaktadır. Ruhsat sahibi: GEN İLAÇ VE SAĞLIK ÜRÜNLERİ SAN. ve TİC. A.Ş. Mustafa Kemal Mah. 2119. Sokak No:3 D.2-3 06520 Çankaya Ankara Tel: (0312) 219 62 19 Üretici Firma: İPSEN PHARMA BIOTECH, Parc d'Activités du Plateau de Signes, Chemin départemental n°402, 83870 Signes, Fransa.Ruhsat tarihi: 13.09.2005. KÜB yenilenme tarihi: 21.12.2015 Ruhsat no: 118/39 (60mg), 118/40 (90mg), 118/41 (120mg). Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz. Reçete ile satılır. www.genilac.com.tr

İÇİNDEKİLER

INDEX

EDİTÖRDEN

Orijinal Makale (Original Article)

Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli kültür örneklerinden izole edilen Acinetobacter baumannii suşlarının antibiyotik duyarlılıkları.....51

The antibiotic susceptibilities of Acinetobacter baumannii strains isolated from various culture samples of intensive care patients

Salih Cesur, Hasan Irmak, Ata Nevzat Yalçın, Mustafa Berktaş, Betil Özhak Baysan, Sami Kınıklı, Ali Pekcan Demiröz

Adölesan varikosel tedavisinde laparoskopik Palomo yöntemi sonuçlarımız.....56

Our results of laparoscopic Palomo procedure in the treatment of adolescent varicocele

Serkan Arslan, Erol Basuguy, Hikmet Zeytun, Mehmet Serif Arslan, Bahattin Aydoğdu, Salih Bayram, Mehmet Hanifi Okur, Abdurrahman Onen

Erişkinlerde kronik otitis medianın anksiyete/depresyon üzerine etkisi.....61

Effect of chronic otitis media on anxiety/depression in adults

Ferit Akıl, Eşref Araç, Ayhan Kaydu, Muhammed Ayrıl, Serkan Dedeoğlu, Erhan Gökçek, Ahmet Üzer, Bilal Hamarat

Yetişkin femur cisim kırıklarında genişleyebilir intramedüller çivi uygulamasının sonuçları.....66

Results of expandable intramedullary nailing in femoral shaft fractures

Sinan Zehir, Ercan Şahin, Serkan Sipahioğlu

Mesane ürotelyal karsinomlarında Siklin D1/p16/Ki-67 belirteçlerinin prognostik önemi.....73

The prognostic significance of the Cyclin D1/p16/Ki-67 markers in bladder urothelial carcinomas

İlyas Sayar

Derleme (Review)

Çocuklarda ambliyopi ve ülkemizdeki görme tarama programı.....79

Amblyopia in children and vision screening program in our country

Tayfun Şahin, Yelda Buyru Özkurt

Vaka Sunumu (Case Report)

Cerrahi girişimlerin Lewy body demansa etkisi: iki olgu sunumu.....88

Impact of surgery on Lewy body dementia: two cases presentation

Bekir Enes Demiryürek, Bilgehan Atılğan Acar, Mustafa Ceylan, Esra Demiryürek, Selçuk Yaylaci

Hirsutizm ile gelen geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi.....92

Late onset congenital adrenal hyperplasia with incoming hirsutism

Engin Eren Kavak, Serkan Tursun, Şenay Arıkan Durmaz, Aydın Çifci

Kırım Kongo kanamalı ateşi ile karışan üriner sistem infeksiyonu olan siroz olgusu.....95

An overlap of urinary tract infection case in patients with cirrhosis looks as if Crimean Congo hemorrhagic fever

Taliha Karakök, Cemal Bulut, Salih Cesur, Pınar Gürkaynak, Çiğdem Ataman Hatipoğlu, Esra Kaya Kılıç, Sami Kınıklı, Ali Pekcan Demiröz

Akromegali ve pankreas adenokarsinomunun insidental birlikteliği olan nadir bir vaka; olgu sunumu.....98

A rare case with incidental coexistence of acromegaly and pancreatic adenocarcinoma; case report

Aşkın Güngüneş, Şenay Arıkan Durmaz, Dilek Oğuz, Selim Yalçın, Nesrin Turhan, Aydın Çifci

Dergi Yazım Kuralları (Instruction)

DANIŞMA KURULU / ADVISORY BOARD

Dr. Cengiz AKALAN	Dr. Osman Nuri DİLEK	Dr. Muhammad Amanullah KHAN	Dr. Murat SÖNMEZER
Dr. Hüseyin AKAN	Dr. Ömer DİZDAR	Dr. Muzaffer KIRIŞ	Dr. Ömer ŞAKRAK
Dr. Hakan AKBULUT	Dr. İbrahim DOĞAN	Dr. Hakan KORKMAZ	Dr. Mustafa ŞAHİN
Dr. İbrahim AKDAĞ	Dr. Ayşenur DOSTBİL	Dr. Faruk KÖSE	Dr. Şaziye ŞAHİN
Dr. Ramazan AKDEMİR	Dr. Emir DÖNDER	Dr. Tankut KÖSEOĞLU	Dr. İrfan ŞENCAN
Dr. İstemihan AKIN	Dr. Murat DURANAY	Dr. Bahadır KÜLAH	Dr. Dilek ŞENEN
Dr. Mehmet Ali AKKUŞ	Dr. Engin DURSUN	Dr. Sayoki G. MFINANGA	Dr. İrfan TAŞTEPE
Dr. Duygu AKSOY	Dr. Şamil ECİRLİ	Dr. Aysel MİLANLIOĞLU	Dr. Oğuz TEKİN
Dr. Didem ALİEFENDİOĞLU	Dr. Yahya Cem ERBAŞ	Dr. Jamal MUSAYEV	Dr. Ali Teoman TELLİOĞLU
Dr. Murat ALBAYRAK	Dr. Behzat Rüchan ERGÜN	Dr. Nermin MUTLUER	Dr. Yasin TOKLU
Dr. Murat ALPER	Dr. Fikret ERGÜNGÖR	Dr. Öner ODABAŞ	Dr. Ahmet TOLU
Dr. Mehmet Akif ALTINBAŞ	Dr. Salim ERKAYA	Dr. Dilek KOŞAN OĞUZ	Dr. Murat TULMAÇ
Dr. Şadıman KIYKAÇ ALTINBAŞ	Dr. Kuddusi ERKILIÇ	Dr. Abdurrahman OĞUZHAN	Dr. Sualp TURAN
Dr. Mustafa ALTINDIŞ	Dr. Mikhail EROPKIN	Dr. Harika OKUTAN	Dr. Sualp TURGUT
Dr. Ayşe Gül KOÇAK ALTINTAŞ	Dr. Hamit ERSOY	Dr. Metin ORHAN	Dr. Serkan TURSUN
Dr. Ömer ANLAR	Dr. Gülfem ERSÖZ	Dr. Mustafa ÖVDEN	Dr. Necla TÜLEK
Dr. Rajae El AOUAD	Dr. Ertuğrul ERTAŞ	Dr. İbrahim ÖZCAN	Dr. Hakan TÜRKÇAPAR
Dr. Turgut ANUK	Dr. Elif Gül YAPAR EYİ	Dr. Kürşat Murat ÖZCAN	Dr. Ahmet UÇANER
Dr. Levent ARAL	Dr. Lanfranco FATTORINI	Dr. Fatih ÖZCAN	Dr. Engin UÇAR
Dr. Ferda ARTÜZ	Dr. Ethem GELİR	Dr. Arif ÖZDEMİR	Dr. Mehmet Emin ULUDAĞ
Dr. Doğan ATLIHAN	Dr. Faysal GÖK	Dr. Ahmet ÖZET	Dr. Vasfi ULUSOY
Dr. Metin AYDIN	Dr. Erol GÖKA	Dr. Füsün ÖZMEN	Dr. Selman ÜNVERDİ
Dr. Nursel AYDIN	Dr. Ülker GÜL	Dr. Onur ÖZLÜ	Dr. Yaprak ÜSTÜN
Dr. Mehmet Deniz AYLI	Dr. Mustafa GÜLŞEN	Dr. Ayşe Gül YILMAZ ÖZPOLAT	Dr. Hakan YAKUPOĞLU
Dr. Murat BAVBEK	Dr. Mehmet GÜMÜŞ	Dr. Berkant ÖZPOLAT	Dr. Bülent YALÇIN
Dr. Fahri BAYRAM	Dr. Hamit HANCI	Dr. Cihan ÖZTOPÇU	Dr. Samet YALÇIN
Dr. Ünal BAYIZ	Dr. Şamil HIZLI	Dr. Adnan ÖZTÜRK	Dr. Ayşe Filiz YAVUZ
Dr. Aydın BİLGİN	Dr. Abdurrahim İMAMOĞLU	Dr. Faruk ÖZTÜRK	Dr. Metin YILDIRIMKAYA
Dr. Cemal BULUT	Dr. Levent İNAN	Dr. Figen ÖZTÜRK	Dr. Nesligül YILDIRIM
Dr. Mustafa CENGİZ	Dr. Mehmet İLERİ	Dr. Gülay ÖZTÜRK	Dr. Derviş YILMAZ
Dr. Mehmet CITIRIK	Dr. İsmail İŞLEK	Dr. Ayşenur PAÇ	Dr. Nezih YILMAZ
Dr. Abdurrahman COŞKUN	Dr. Seyed Mohammad JAZAYERİ	Dr. Janusz Tadeusz PAWESKA	Dr. Ömer YILMAZ
Dr. Mustafa ÇETİN	Dr. Defne KALAYCI	Dr. Ömer Faruk RECEP	Dr. Özcan YILMAZ
Dr. Aydın ÇİFCİ	Dr. Süleyman KALMAN	Dr. Remzi SAĞLAM	Dr. Sinan YOL
Dr. S. Selçuk ÇOMOĞLU	Dr. Sefa KAPICIOĞLU	Dr. Sinan SARICAOĞLU	Dr. Tahir YOLDAŞ
Dr. Aliye ESMAOĞLU ÇORUH	Dr. Alp KARDEMİR	Dr. Hikmet SARIKATIPOĞLU	Dr. Fulden YUMUK
Dr. Nevzat DABAK	Dr. Nurettin KARAOĞLANOĞLU	Dr. Pathom SAWANPANYALERT	Dr. Yüksel YUTTAŞ
Dr. Bülent DEMİRBEK	Dr. Mustafa KARAOĞLANOĞLU	Dr. Meral SAYGUN	Dr. Nazmi ZENGİN
Dr. Birol DEMİREL	Dr. Erkan KAPTANOĞLU	Dr. İbrahim Serdar SERİN	Dr. Nurullah ZENGİN
Dr. Özgür DEREN	Dr. M. Evvah KARAKILIÇ	Dr. Birgül Asuman SEVİN	
Dr. Nesrin DİLBAZ	Dr. Oskay KAYA	Dr. Tezcan SEZGİN	

Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli kültür örneklerinden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları

The antibiotic susceptibilities of Acinetobacter baumannii strains isolated from various culture samples of intensive care patients

Salih Cesur¹, Hasan Irmak², Ata Nevzat Yalçın³, Mustafa Berktaş⁴, Betül Özhak Baysan⁵, Sami Kınıklı¹, Ali Pekcan Demiröz¹

¹ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

² Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Ankara, Türkiye

³ Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

⁴ Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye

⁵ Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Geliş tarihi: 26.09.2016

Kabul tarihi: 20.10.2016

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.291062

Öz

Amaç: Bu çalışmada, üç farklı merkezde, yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen 80 *Acinetobacter baumannii* (*A.baumannii*) suşunun farklı antibiyotik gruplarına direnç oranlarının E-test veya disk difüzyon yöntemleriyle belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 2010-2012 yılları arasında Ankara, Antalya ve Van illerindeki üç merkezde yoğun bakım ünitesinde yatan toplam 80 hastanın tek bir klinik örneğinden izole edilen 80 *A.baumannii* suşu dahil edildi. Suşların 34'ü derin trakeal aspirat, 16'sı yara, 14'ü idrar, 10'u kan, 2'si kateter, 2'si balgam, 2'i ise beyin-omurilik sıvısı örneğinden izole edildi. *A. baumannii* suşlarında kolistin (CO), tigesiklin (TG), doripenem (DOR), piperasiline-tazobaktam (TZP) ve sefoperazon-sulbaktam (CES) duyarlılıkları E-test yöntemiyle, imipenem (IMP), meropenem (MEM), tikarsiline-klavunat (TIM), siprofloksasin (CIP), sefepim (FEB), ampisiline-sulbaktam (SAM), tobramisin (TOB), netilmisin (NET), amikasin (AK) duyarlılıkları ise disk-difüzyon yöntemiyle Klinik ve Laboratuvar Standartları Kurumu (CLSI) önerileri doğrultusunda çalışıldı.

Bulgular: Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardan izole edilen 80 *A.baumannii* suşunun çoklu ilaca dirençli (ÇİD) olduğu saptandı. İzole edilen çoklu ilaca dirençli *A.baumannii* suşlarında E-test yöntemiyle CO direnci saptanmazken, TG'ne %6 oranında, DOR'e %87, TZP'ye %92, CES'a %89 oranında direnç saptandı. Kirby-Bauer disk-difüzyon yöntemiyle saptanan direnç oranları ise; IMP'e %94, MEM'e %90, TIM'a %95, CIP'e %100, FEB'e %97, SAM'ne %91, NET'e %79, AK'e %82, TOB'ne %90 idi. İzole edilen suşlarda CO, TG, DOR, CPS ve TZP için MİK50 ve MİK90 değerleri sırasıyla; 0.125,0.75; 0.75,24; 24, 128; 32,128; 128,256 olarak belirlendi.

Sonuç: Çalışmada yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli örneklerinden izole edilen ÇİD *A.baumannii* suşlarında MİK50 ve MİK90 değerleri göz önüne alındığında en etkili antibiyotikler sırasıyla; kolistin ve tigesiklin olarak belirlendi. Karbapenemlere (DOR, MEM ve IMP), TZP ve CES'e ve diğer antibiyotiklere yüksek oranlarda direnç saptanması dikkat çekiciydi.

Sonuç olarak yoğun bakım ünitelerinde ÇİD-*A.baumannii* enfeksiyonlarının önlenmesi için enfeksiyon kontrol önlemlerinin titizlikle uygulanması ve akılcı antibiyotik tedavisi ve antibiyotik direnç oranlarının izlenmesi gereklidir.

Anahtar Kelimeler: *Acinetobacter baumannii*, antibiyotik duyarlılığı, E-test, disk-difüzyon yöntemi

Abstract

Aim: In this study, we aim to evaluate the antibiotic susceptibilities by using E-test and disc diffusion methods in 80 *Acinetobacter baumannii* (A. baumannii) strains against to different antibiotics groups that were isolated from various clinical samples of patients hospitalized in intensive care units at three different centers.

Material and Method: We included 80 strains of A. baumannii that were isolated from one clinical samples of 80 hospitalized patients in Intensive Care Units of Ankara, Antalya and Van provinces in between 2010 and 2012. Of those 80 strains, 34 were obtained from endotracheal aspirate, 16 from wound, 14 from urine, 10 from blood, 2 from catheters, 2 from sputum and 2 from cerebrospinal fluid. The antibiotic susceptibilities for colistin (CO), tigecycline (TG), doripenem (DOR), piperacillin-tazobactam (TZP), cefoperazone-sulbactam (CES) were determined by E-test method whereas disc-diffusion method was used for imipenem (IMP), meropenem (MEM), ticarcillin-clavunate (TIM), ciprofloxacin (CIP), cefepime (FEB), ampicillin-sulbactam (SAM), tobramycin (TOB), netilmicin (NET), and amikacin (AK) according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) recommendations.

Results: All A. baumannii strains isolated from the patients in intensive care units were found to be multidrug resistant. Varying proportion of antibiotic resistance were determined in multidrug resistant A.baumannii strains. There was no resistance to colistin whereas the resistance rate for tigecycline was 6%. The resistance rates were found to be %87 DOR, %92 for TZP, and %89 for CES by E-test. The resistance rates were found to be %94 for IMP, %90 for MEM, %95 for TIM, %100 for CIP, %97 for FEB, %91 for SAM %91, %79 for NET, %82 for AK and %90 for TOB by Kirby-Bauer disk diffusion method. The minimum inhibitory concentration (MIC) 50 and MIC90 values of isolated strains to CO, TG, DOR, CPS and TZP were ; 0.125,0.75; 0.75,24; 24, 128; 32,128 ; 128,256, respectively.

Conclusion: Considering to the MIC50 and MIC90 values, colistin and tigecycline were determined to most effective antibiotics for MDR A.baumannii strains isolated from various culture samples of intensive care unit patients. The high antibiotic resistance rates for carbapenems, TZP and CES were remarkable As a result, to prevent MDR A. baumannii infections in intensive care units infection control measures to be implemented carefully, monitoring of rational antibiotic therapy and antibiotic resistance rates are required.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, antibiotic susceptibility, E-test, disc-diffusion method

Giriş

Acinetobacter baumannii (A. baumannii) bir çok antimikrobiyal sınıfa direnç geliştiren, bütün dünyada, çoğunlukla yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde olmak üzere sağlık kurumlarında hastane kaynaklı infeksiyonların önde gelen etkenlerinden biridir. Çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter* türlerinin tanımı üç veya daha fazla antibiyotik grubuna dirençli suşlar olarak tanımlanmaktadır [1,2].

Bu çalışmanın amacı, Ankara, Antalya ve Van illeri olmak üzere üç farklı ilde YBÜ'nde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen A.baumannii suşlarının farklı antibiyotik gruplarına direnç oranlarının E-test veya disk difüzyon yöntemiyle belirlenmesiydi.

Gereç ve Yöntem

Çalışma 2010-2012 yılları arasında Ankara (Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi), Antalya (Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi) ve Van (Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi) illeri olmak üzere üç merkezde YBÜ'nde yatan toplam 80 hastanın tek bir klinik örneğinden izole edilen 80 A.baumannii suşu dahil edildi.

İzole edilen suşların klinik örneklere göre dağılımı Tablo 1'de gösterildi. Örneklerin büyük çoğunluğunu (%45) solunum örnekleri oluşturmaktaydı.

Örnek türü	Sayı (%)
Derin trakeal aspirat	34 (42,5)
Yara	16 (20)
İdrar	14 (17,5)
Kan	10 (12,5)
Kateter	2 (2,5)
Beyin-omurilik sıvısı	2 (2,5)
Balgam	2 (2,5)
Toplam	80 (100)

Yöntemler: Çalışmaya alınan toplam 80 A .baumanniisuşunda kolistin (CO), tigesiklin (TG), doripenem (DOR), piperasilin-tazobaktam (TZP) ve

sefoperazon-sulbaktam (CES) duyarlılıkları E-test yöntemiyle (bioMérieux, Fransa) belirlendi. imipenem (IMP), meropenem (MEM), tikarsilin-klavunat (TIM), siprofloksasin (CIP), Sefepim (FEB), ampisilin-sulbaktam (SAM), Tobramisin (TOB), netilmisin (NET), amikasin (AK) duyarlılıkları ise (Oxoid, İngiltere) disk-difüzyon yöntemiyle Klinik ve Laboratuvar Standartları Kurumu (CLSI) önerileri doğrultusunda çalışıldı [3].

Kolistin için minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ ise duyarlı, ≥ 4 ise dirençli olarak kabul edildi. Tigesiklin için CLSI sınır MİK değerleri olmadığından FDA ve önceki çalışmaların sınır değerleri esas alınarak; MİK $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ ise duyarlı, MİK değeri 4-6 $\mu\text{g/ml}$ orta duyarlı . MİK $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ dirençli olarak kabul edildi [4].

E-testin uygulanması: Bakteri süspansiyonu 0.5 McFarland standardı bulanıklığında Mueller-Hinton agar besiyerine ekilerek üzerlerine CO, TG, DOR, TZP ve CES E-test stripleri yerleştirildi. Besiyeri 37 0C'de 24 saat süreyle inkübe edildi. E-test stribi etrafında oluşan inhibisyon elipsinin strip üzerindeki ölçekle keşiştiği değer MİK değeri olarak belirlendi. Elips içinde üreme olması dirençli olarak kabul edildi.

Disk difüzyon testinin uygulanması: Bakteri süspansiyonu 0.5 McFarland standardı bulanıklığında steril bir eküvyon ile Mueller-Hinton agar besiyeri yüzeyine ekildi. Çeşitli antibiyotikleri içeren diskler steril bir pens yardımıyla agar yüzeyine yerleştirildi. Diskler arasındaki mesafenin 22 mm uzaklıkta olmasına dikkat edildi. Besiyerleri 37 0C'de 24 saat süreyle inkübe edildi. Ertesi gün oluşan inhibisyon zonları CLSI önerileri doğrultusunda değerlendirildi [3].

Bulgular

Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardan izole edilen 80 *A.baumannii* suşunun çoklu ilaca dirençli (ÇİD, üç ve daha fazla antibiyotik grubuna dirençli) olduğu saptandı. Bu hastalardan izole edilen *A.baumannii* suşlarının antibiyotik direnç oranları ve bazı antibiyotikler için MİK50 ve MİK90 değerleri Tablo 2'de gösterildi.

Tablo 2. YBÜ'nden izole edilen *A.baumannii* suşlarının antibiyotik direnç oranları

Anti-biyotikler	Duyarlı sayı (%)	Dirençli sayı (5)	MİK50 ($\mu\text{g/ml}$)	MİK90 ($\mu\text{g/ml}$)
CO	86 (100)	0	0.125	0.75
TG	75 /80 (93,7)	5/80 (6)	0.75	24
DOR	10 /80 (12,5)	70 /80 (87)	24	128
TZP	6/80 (7,5)	74/80 (92)	128	256
CES	9 /80 (11,25)	71/80 (89)	32	128
IMP	5/80 (6)	75/80 (94)		
MEM	8/80 (10)	72/80 (90)		
TIM	4/80 (%5)	76/80 (95)		
CIP	0 /80 (0)	80/80 (100)		
FEB	2/80 (2,5)	78/80 (97)		
SAM	7/80 (8,7)	73/80 (91)		
TOB	10/80 (10)	72 /80 (90)		
NET	17 /80 (21)	63/80 (79)		
AK	14 /80 (17,5)	66/80 (82)		

Tartışma

A.baumannii) ülkemizde pekçok hastanede özellikle YBÜ'nde nozokomiyal infeksiyon etkenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. *A.baumannii* YBÜ'nde ventilatörle ilişkili pnömoni, bakteriyemi, sekonder menenjit, üriner sistem infeksiyonları gibi sağlık bakımı ile ilişkili (nozokomiyal) infeksiyonların etkeni olarak sıklıkla izole edilmektedir [4]. Bu bakterinin karbapenemler dahil olmak üzere bir çok antibiyotik grubuna direnç göstermesi tedavi seçeneklerini sınırlandırmaktadır [1,2,5].

Sunduğumuz çalışmada ülkemizde üç farklı ildede YBÜ'nde yatan hastaların çeşitli örneklerinden izole edilen ÇİD *A.baumannii* suşlarında kolistine direnç saptanmazken, tigesikline %6.25 oranında direnç saptandı. Karbapenemlere (DOR, MEM ve IMP) , TZP ve CES'e ve diğer antibiyotiklere yüksek oranlarda direnç saptanması dikkat çekiciydi.

Kurtoğlu ve ark [6] 322 *A.baumannii* suşunun antibiyotik duyarlılıklarını Phoenix 100 otomatize identifikasyon sistemi ve disk difüzyon yöntemi ile çalışmışlardır. Çalışmada tigesiklin ve sefoperazon-sulbaktam duyarlılıkları disk difüzyon yöntemiyle diğer antibiyotik duyarlılıkları ise otomatize sistemle belirlenmiştir. Suşların büyük kısmı (%65'i) YBÜ'nden gönderilen örneklerden ve balgam örneğinden (suşların %42'si) izole edilmiştir. *A.baumannii* suşlarında antibiyotik direnç oranları; kolistine % 5, tigesikline %16, sefoperazon-sulbaktama %28, amikasine % 52, trimetoprim-sulfametoksazole % 67, karbapenemlere ve tetrasikline % 70-72, diğer antibiyotiklere ise % 82-94 oranında direnç bildirilmiştir. Sunduğumuz çalışmada kolitsine direnç saptanmadı, tigesikline saptadığımız %6 direnç oranı Kurtoğlu ve ark. bildirdikleri direnç oranından daha düşüktü.

Çıkman ve ark. [7] 130 *A. baumannii* suşunda E-test yöntemiyle yaptıkları çalışmada tigesikline direnç oranını %14 olarak belirlemişlerdir. Aynı çalışmada suşların %50'sinin imipeneme dirençli olduğu gözlenmiştir. İmipeneme duyarlı suşlarda 12, dirençli suşlarda ise 6 tigesiklin direnci saptanmıştır. Diğer antibiyotiklere direnç oranları ise tetrasikline %19, trimetoprim/sulfametoksazole %41, levofloksasine %75, amikasine %78, gentamisine %87, piperasilin/tazobaktama %90, siprofloksasine %92, seftotaksime %93, sefepime %94, seftazidime %95 ve aztreonama %100 olarak saptanmıştır.

Zer ve ark. [8] YBÜ yatan hastalardan izole edilen 62 *A. baumannii* suşunda tigesiklin duyarlılığını E-test yöntemiyle araştırmışlardır. Çalışmada suşların 50'si (%80.6) tigesikline duyarlı (MİK \leq 2 μ g/ml), sekizi (%12,9) orta derecede duyarlı (MİK 4-6 μ g/ml) ve dördüde (%6.4) dirençli (MİK \geq 8 μ g/ml) olarak belirlenmiştir. Suşların tigesiklin için MİK50 ve MİK90 değerleri sırasıyla 1 μ g/ml ve 4 μ g/ml olarak bildirilmiştir.

Akıncı ve ark. [9] 98 nozokomiyal infeksiyondan izole edilen *A. baumannii* suşunda, E-test yöntemiyle tigesiklinin duyarlılıklarını araştırdıkları çalışmada suşların 79 (%80)'unu duyarlı (MİK \leq 2 μ g/ml) olarak tespit etmişlerdir. Bu çalışmada suşların 3'ü (%3) tigesikline dirençli (MİK değeri \geq 8 μ g/ml), 16 (%16)'sı orta duyarlı (MİK aralığı 4-6 μ g/ml) olarak belirlenmiştir.

Kuşcu ve ark. [11] çoğul antibiyotik dirençli 121 *A. baumannii* izolatında E-test yöntemiyle tigesiklinin duyarlılığını araştırdıkları çalışmada izolatların 96'sı (%79) tigesikline duyarlı, 19'u (%16) orta derecede duyarlı, altısı (%5) ise dirençli olarak rapor edilmiştir.

Tigesiklin için MİK50, 1,5 μ g/ml; MİK90 ise 4 μ g/ml olarak belirlenmiştir. Karbapenem dirençli suşların %74'ünün tigesikline duyarlı olduğu bildirilmiştir. Sunduğumuz çalışmada 80 *A.baumannii* suşunun hepsi karbapeneme dirençli ve ÇİD-A. *baumannii* suşu idi. Çalışmamızda tigesiklin direnci Kuşcu ve ark. [10] ve Zer ve ark. [8]'nın bildirdikleri direnç oranı ile benzerdi. Çalışmamızda tigesiklin MİK50 ve MİK90 değerleri sırasıyla; 0.75 μ g/ml ile 24 μ g/ml olarak belirlendi. Çalışmamızda ÇİD *A. baumannii* suşlarında MİK50 ve MİK90 değerleri göz önüne alındığında en etkili antibiyotikler sırasıyla; kolistin ve tigesiklin olarak belirlendi. Tigesiklin için MİK50 ve MİK90 değerleri arasındaki farklılık suşların farklı bölgelerden izole edilen suşlar olması ve antibiyotik direncinin bölgeler, aynı bölgedeki sağlık kuruluşları hatat aynı hastanedeki klinikler arasında farklılıklar göstermesinden kaynaklanabilir.

Şanal ve Kılıç [11] YBÜ'nden izole edilen 100 *A. baumannii* suşunda antibiyotik duyarlılıklarını VITEK 2 otomatize sistemi ve konvansiyonel yöntemlerle değerlendirmişlerdir. Çalışma sonuçlarında *A. baumannii* suşları için direnç oranları, ampisillin/sulbaktama %96, trimetoprim/sulfametoksazole %64, tetrasikline %35, netilmisine %12, amikasine %44, sefepime %94, gentamisine %20, piperasiline %96, seftazidime %96, tigesikline %13, piperasilin/tazobaktama %96, sefaperazon sulbaktama %66, siprofloksasine %89, levofloksasine %92, imipeneme %94, meropeneme %94 olarak rapor edilmiştir. *A. baumannii* suşlarında kolistine direnç saptanmamıştır. Kolistinden sonra izole edilen suşlara in-vitro etkinliği en yüksek antibiyotikler sırasıyla netilmisin ve tigesiklin olduğu bildirilmiştir. Sunduğumuz çalışmada da kolistin direnci saptanmadı, direnç oranları göz önüne alındığında kolitsinden sonra en etkili antibiyotikler sırasıyla tigesiklin (direnç oranı %6) ve netilmisin (direnç oranı %79) olarak belirlendi.

Akın ve ark. [12] 95 çoğul dirençli *A.baumannii* suşunun disk difüzyon, E-test ve buyyon mikrodilüsyon yöntemleri ile kolistine direnç bildirmemişlerdir. Çalışmada tigesikline direnç oranı ise her üç yöntemle sırasıyla %12,6, %17,9 ve %5,3 olarak belirlenmiştir.

Yolbaş ve ark. [13] 270 hastadan izole edilen *A. baumannii* suşunda çeşitli antibiyotiklere karşı direnç oranlarını Klasik yöntemler ve otomatize sistem (BD Phoenix) ile araştırmışlardır.

Çalışmada amikasin %76, ampisillin/sulbaktama % 94, aztreonama % 96, sefepime %95, seftazidime % 95, siprofloksasine %93, imipeneme %87, meropeneme

%87, piperasillin/tazobaktam %92, tetrasikline %84, trimetoprim/sulfametoksazole %82, kolitsine kolistin %6 oranında direnç bildirmişlerdir. Sunduğumuz çalışmada kolistine direnç saptanmazken, karbapenem grubu ve diğer beta-laktam antibiyotiklere (CES, TZP, SAM, TIM) ve CIP'e karşı saptadığımız direnç oranları Yolbaş ve ark. [9] bildirdiğine benzer şekilde oldukça yüksekti.

Sunduğumuz çalışmada üç farklı bölgeden izole edilen ÇİD *A.baumannii* suşlarında kolistin ve tigesiklin dışındaki antibiyotik gruplarına yüksek oranda direnç saptanması endişe vericidir. Çoklu ilaca dirençli bakteriyel enfeksiyonların kontrolünde enfeksiyon kontrol önlemlerinin titizlikle uygulanması ve akılcı antibiyotik kullanımı politikalarının geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Bu nedenle, YBÜ'nde ÇİD-*A.baumannii* enfeksiyonlarının önlenmesi için enfeksiyon kontrol önlemlerinin titizlikle uygulanması, akılcı antibiyotik kullanımının yönetimi ve antibiyotik direnç oranlarının izlenmesi gereklidir.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkarı dayalı bir ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Liu Q, Li W, Du X, Li W, Zhong T, Tang Y. Risk and Prognostic Factors for Multidrug-Resistant *Acinetobacter Baumannii* Complex Bacteremia: A Retrospective Study in a Tertiary Hospital of West China. *PLoS ONE* 2015; 10: e0130701.
2. Ushizawa H, Yahata Y, Endo T, Iwashima T, Misawa M, Sonobe M, et al. An epidemiological investigation of a nosocomial outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a critical care center in Japan, 2011–2012. *Jpn J Infect Dis.* 2016; 69:143-8.
3. Clinical Laboratory Standards Institute (Çeviri ed. D.Gür). Antimikrobik Duyarlılık Testleri için Uygulama Standartları; 19. Bilgi Eki, M100-S19, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2009.
4. Navon Venezia S, Leavitt A, Carmeli Y. High tigecycline resistance in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 772-4.
5. Lisa L. Maragakis and Trish M. Perl. *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, Antimicrobial Resistance, and Treatment Options. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46:1254–63.

6. Kurtoglu MG, Opus A, Kaya M, Keşli R, Güzelant A, Yüksekaya Ş. Bir eğitim ve araştırma hastanesinde klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter baumannii* suşlarında antibakteriyel direnç (2008-2010). *ANKEM Derg* 2011; 25:35-41.
7. Çıkman A, Parlak M, Gültepe B, Güdücüoğlu H, Berkeş M. Hastanekökenli *Acinetobacter baumannii* izolatlarında tigesiklin duyarlılığının E-test yöntemiyle araştırılması. *ANKEM Derg* 2011; 25:79-83.
8. Zer Y, Akın FEÖ, Namıduru M. *Acinetobacter baumannii* suşlarında tigesiklin etkinliğinin araştırılması. *enfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)* 2007; 21:193-196
9. Akıncı E, Mumcuoğlu İ, Öngörü P, et al. In vitro activity of tigecycline against *Acinetobacter baumannii* strains isolated from nosocomial infections. *Turk J Med Sci* 2008; 38: 583-6.
10. Kuşcu F, Öztürk B, Tütüncü E, Uslu M, Gürbüz Y, Gülen G, Şencan İ. Çoğul antibiyotik direnci *Acinetobacter baumannii* izolatlarında tigesiklin duyarlılık oranlarının E-test yöntemiyle araştırılması. *Klinik Dergisi* 2009; 22: 48-51.
11. Şanal L, Kılıç H. Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastaların Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Acinetobacter baumannii* Suşlarında Antimikrobiyal Direnç. *Ortadoğu Tıp Dergisi* 2014; 3: 105- 110.
12. Akın FEÖ, Bayram A, Balcı İ. Çoğul dirençli *Acinetobacter baumannii* izolatlarında kolistin, polimiksin b ve tigesiklin direncinin saptanmasında disk difüzyon, E-test ve buyyon mikrodilüsyon yöntemlerinin karşılaştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2010; 44: 203-210.
13. Yolbaş İ, Tekin R, Güneş A, Kelekçi S, Şen V, Tan İ, Uluca Ü. Bir üniversite hastanesindeki *Acinetobacter baumannii* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *Journal of Clinical and Experimental Investigations.* 2013; 4: 318-321.

Sorumlu Yazar: Dr. Salih Cesur,

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ulucanlar Cad. Altındağ-Ankara, Türkiye

E-mail: scesur89@yahoo.com

Adölesan varikozel tedavisinde laparoskopik Palomo yöntemi sonuçlarımız

Our results of laparoscopic Palomo procedure in the treatment of adolescent varicocele

Serkan Arslan^a, Erol Basuguy, Hikmet Zeytun, Mehmet Serif Arslan, Bahattin Aydoğdu, Salih Bayram, Mehmet Hanifi Okur, Abdurrahman Onen

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahi Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Geliş Tarihi: 03.11.2016

Kabul Tarihi: 14.03.2017

Doi: 1 0.21601/ortadogutipdergisi.263866

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı adölesan yaş grubunda varikozel nedeniyle cerrahi tedavi yapılan hastaların sonuçlarını sunmaktır.

Gereç ve Yöntem: Şubat 2012- Şubat 2016 tarihleri arasında varikozel nedeniyle ameliyat edilen hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hastalar, demografik verileri, klinik şikâyetleri, fizik muayene bulguları ve radyolojik olarak skrotal renkli doppler ultrasonografi (US) sonuçları ile değerlendirildi. Varikozel, Hoekstra ve ark. yaptığı dilate ven çapının değerlendirildiği sınıflamaya göre evrelendirildi. Semptomatik evre 2-3 varikozel ve testis boyutlarında küçülme olan hastalara cerrahi yapıldı. Tedavi sonuçları ve komplikasyonları kaydedildi.

Bulgular: Yaş ortalaması 13±2 (10-16) olan 14 hasta değerlendirildi. Hastaların tamamı skrotumda ağrı ve şişlik şikâyetleri ile başvurmuşlardı. Hastaların tümünde varikozel sol tarafta idi. Hastaların 7'si (%50) evre 2, 7'si (%50) evre 3 idi. Cerrahi yöntem olarak laparoskopik Palomo yöntemi uygulandı. Ortalama ameliyat süresi 28±4 (20-45) dakika. Ameliyat sırasında hiçbir hastada komplikasyon yaşanmadı. Ortalama hastanede kalış süresi 2 gün (1-3) idi. Ortalama ameliyat sonrası izlem 12±9 (3-48) ay idi. Kontrolde hastaların 11'inde varikozel düzeldi, 3 hastada ise evre 3'ten evre 1'e geriledi. Nüks görülmedi. Sadece bir hastada (%7) hidrosel gelişti.

Sonuç: Laparoskopik Palomo yöntemini yüksek başarı, düşük komplikasyon oranı, daha az ağrı, kısa sürede sosyal yaşama dönüş, iyi kozmetik sonuç gibi faydaları sebebiyle avantajlı bir yöntemdir. Ayrıca single port laparoskopide ise eldiven yardımı ile hazırlanan torakoport düşük maliyet ve kolay ulaşılabilir olması sebebiyle tercih edilebilir.

Anahtar kelimeler: Palomo, varikozel, adölesan, laparoskopi

Abstract

Aim: In this study, we aimed to present results of patients operated for varicocele in adolescent age group.

Material and method: Files of patients who treated for varicocele were retrospectively investigated between February 2012 and February 2016. Patients were evaluated according to demographic data, clinical complaints, physical examination findings and scrotal color doppler ultrasonography outcomes. Varicoceles were staged according to the classification to assess the diameters of dilated veins which described by Hoekstra et al. Patients who symptomatic Stage 2-3 varicocele and reduced testicle size were operated. Outcomes and complications of treatment were recorded.

Results: Fourteen patients with a mean age of 13 ± 2 (10-16) were evaluated. All patients presented with scrotal pain and swelling. Varicocele was at the left side in all patients. Seven (50%) patients were stage 2 and 7 (50%) stage 3. The surgery was performed with laparoscopic Palomo method. Mean operational time was 28 ± 4 (20-45) minutes. None of the patients developed complication during surgery. Mean duration of hospitalization was 2 days (1-3) and mean follow-up was 12 ± 9 (3-48) months. Varicoceles were resolved in 11 and regressed to stage 1 from 3 in 3 patients. No recurrence occurred. Only one patient (7%) developed hydrocele.

Conclusion: Laparoscopic Palomo is an advantageous method with high success, low complications, less pain, early return to social life and good cosmetic results. Furthermore, thoracoport prepared using a glove in single port laparoscopy can be preferred due to low cost and easy accessibility.

Keywords: Palomo, varicocele, adolescents, laparoscopy

Giriş

Varikozel, pampiniform plexus venlerinin dilatasyonu sonucu oluşur. Spermatik venlerdeki genişleme sonucunda testis ve skrotumda ısı artışı oluşmaktadır. Bu artan ısı sonucunda testis ve epididimiste ilerleyici disfonksiyon ve infertilite gelişebilir [1]. Varikozel erkek infertilitesinin en yaygın sebeplerinden biri olup infertil erkeklerin 1/3'ünden sorumludur. Aynı zamanda testiküler atrofi ve anormal seminal faktörlerden de sorumludur. Varikozelin çocuklarda ve adölesanlarda insidansı % 10-15 iken, infertilite kliniklerinde bu oran % 20-40'a kadar çıkabilmektedir [2].

Tedavide spermatik ven skleroterapisi, embolizasyonu veya açık ligasyonu, mikroskopik varikozektomi gibi çeşitli tedavi seçenekleri uygulanmaktadır. Son zamanlarda laparoskopik varikozektominin adölesan hastalarda güvenli, etkili ve minimal invaziv bir yaklaşım olduğu bildirilmektedir. Ancak günümüzde, varikozel tedavisinde ideal cerrahi yöntem konusunda tartışmalar hala devam etmektedir [1,3,4].

Bu çalışmada adölesan yaş grubunda varikozel nedeniyle cerrahi yapılan hastaların sonuçlarını sunmayı amaçladık.

Materyal ve Metod

Şubat 2012- Şubat 2016 tarihleri arasında varikozel nedeniyle ameliyat edilen hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların, demografik verileri, klinik şikâyetleri, fizik muayene bulguları ve radyolojik olarak skrotal renkli doppler ultrasonografi (US) sonuçları değerlendirildi. Varikozel, Hoekstra ve ark. yaptığı dilate ven çapının değerlendirildiği sınıflamaya

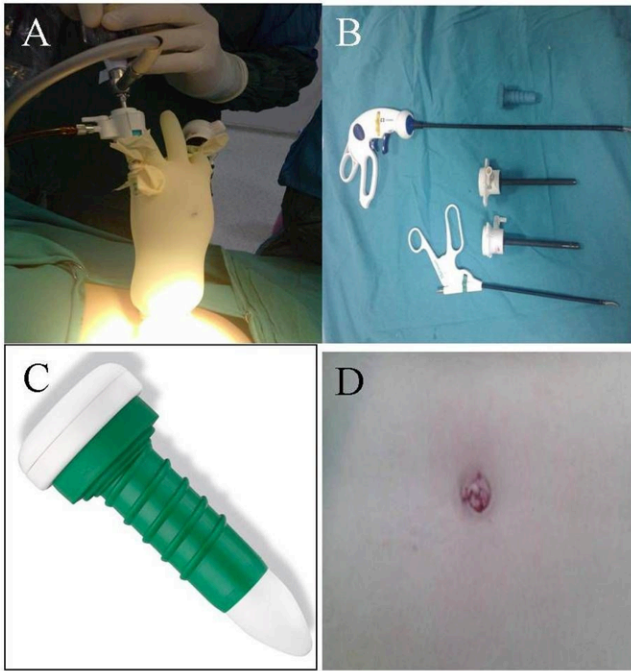
göre evrelendirildi (Tablo 1) [5]. Semptomatik Evre 2-3 varikozel ve testis boyutlarında küçülme olan hastalara cerrahi yapıldı. Tedavi sonuçları ve komplikasyonları kaydedildi.

Tablo 1: Classification by Hoekstra et al. (15)

Grade 0: Absence of venous dilation
Grade 1: Venous dilation ≤ 2.5 mm without reflux during the Valsalva maneuver
Grade 2: Venous dilation and tortuosity ranging from 2.5 to 3.5 mm with reflux during the Valsalva maneuver
Grade 3: Venous dilation and tortuosity

Ameliyat tekniği

Genel anestezi altında tüm hastalara göbekten 10 mm'lik torakoport ile girildi. Pudrasız eldivenin bilek kısmı torakoporta, iki parmağına da 5 mm'lik trokar yerleştirilip bağlandı. Daha sonra 5 mm'lik trokarın birinden CO₂ gazı çocuğun yaşına göre 10-12 mm'lik basınç ve 2 mm /L akım hızı ile batına verildi. Batın yeterince gaz ile doldurulduktan sonra 5 mm'lik trokarın birinden teleskop diğerinden el aletleri ile batına girildi (Resim 1 A, B, C). Sol testiküler arter ve ven görülüp üzerindeki periton hook ve disektör ile açılarak ligasure/clip kullanılarak internal inguinal kanalın 3-4 cm proksimalinden kesildi. Genel yaklaşım olarak tek port tercih edilmesine rağmen bazı vakalarda cerrahın tercihinine bağlı olarak 2. ve 3. port kullanıldı. Hastalar postoperatif 1. gün taburcu edilip 3,6 ve 12 ay sonra dopler USG ile takip edildi.



Resim 1 A. Eldiven yardımı ile hazırlanan torakoport ile single port laparoskopisi görüntüsü

Resim 1 B. Single port laparoskopide kullanılan cerrahi enstrümanlar

Resim 1 C. Torakoport

Resim 1 D. Cerrahi sonrası göbeğin görünümü

Çalışma verileri Excel (Microsoft Corp, Redmond, WA, USA) programında kayıt altına alındı. Verilerin istatistik analizinde SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA version 15.0) programı kullanıldı. Verilerin tanımlanmasında sürekli değişkenler için ortalama (ort) ve \pm standart sapma (SS), kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%) kullanıldı. Çalışma için etik kurul onayı Dicle Etik Kurulu'nun 13.07.2016 tarihli toplantısında 293 numaralı karar ile alındı.

Bulgular

Yaş ortalaması 13 ± 2 (10-16) olan 14 hasta değerlendirildi. Hastaların tamamı skrotumda ağrı ve şişlik şikayetleri ile başvurmuşlardı. Hastaların tümünde varikozel sol tarafta idi. Hastaların 7'si (%50) evre 2, 7'si (%50) evre 3 idi. Yapılan US'lerde ek bir patoloji tespit edilmedi. Cerrahi yöntem olarak laparoskopik Palomo yöntemi uygulandı. Ortalama ameliyat süresi 28 ± 4 (20-45) dk idi. Ameliyat sırasında hiçbir hastada komplikasyon yaşanmadı. Ortalama hastanede kalış süresi 2 gün (1-3) idi. Ortalama ameliyat sonrası izlem 12 ± 9 (3-48) ay idi. Kontrolde hastaların 11'inde varikozel düzeldi, 3 hastada ise evre 3'ten evre 1'e geriledi. Nüks görülmedi. Sadece bir hastada (%7) hidrosel gelişti (Tablo 2).

Tablo 2: Hastaların demografik ve klinik özellikleri.

Hastalar	Yaş	Şikayeti	Taraf	Evre	Port Sayısı	Ameliyat Süresi (dk)	Hastanede Yatış (gün)	Postop USG	Postop Şikayeti	Hidrosel/ Atrofi/ İkinci cerrahi	Takip süresi (Ay)
1	14	Şişlik-Ağrı	Sol	2	1	22	2	Normal	Yok	Yok	3
2	12	Şişlik-Ağrı	Sol	2	1	25	2	Normal	Yok	Yok	22
3	15	Şişlik-Ağrı	Sol	3	1	28	1	Normal	Yok	Yok	3
4	14	Şişlik-Ağrı	Sol	2	1	25	2	Normal	Yok	Yok	3
5	13	Şişlik-Ağrı	Sol	2	1	35	2	Normal	Yok	Yok	9
6	16	Şişlik-Ağrı	Sol	3	1	22	1	Evre 1	Yok	Yok	24
7	15	Şişlik-Ağrı	Sol	3	1	28	1	Normal	Yok	Yok	3
8	12	Şişlik-Ağrı	Sol	3	3	34	2	Evre 1	Ağrı	Yok	4
9	16	Şişlik-Ağrı	Sol	2	3	26	2	Normal	Yok	Yok	48
10	12	Şişlik-Ağrı	Sol	2	2	25	3	Normal	Yok	Yok	4
11	12	Şişlik-Ağrı	Sol	3	3	30	3	Normal	Yok	Yok	7
12	14	Şişlik-Ağrı	Sol	2	3	25	2	Evre 2	Yok	Yok	5
13	12	Şişlik-Ağrı	Sol	3	3	32	1	Normal	Yok	Yok	4
14	10	Şişlik-Ağrı	Sol	2	2	36	1	Normal.	Yok	Yok	36

Tartışma

Varikozel, testis atrofi ve infertiliteye yol açabileceğinden için önemli bir sağlık problemidir. Diğer inguinal patolojilere göre nispeten az görüldüğü için çocuklarda cerrahi endikasyonlar ve uygulanan teknikler konusunda tartışmalar mevcuttur. Varikozel anatomik nedenlerden dolayı daha çok sol tarafta sık görülmektedir. Solda %80-90, sağda %1-7 oranında görülmektedir [6,7]. Bizim çalışmamızda hastaların tamamında varikozel solda tespit edildi.

Adölesanlarda varikozel olguları genellikle skrotumda ağrı ve damarlardaki belirginleşmeyle oluşan şişlik nedeniyle fark edilir. Sosyal yaşamı olumsuz etkileyen ağrı ve testis boyutunda küçülme cerrahi endikasyonlar olarak kabul edilir [2]. Bizim çalışmamızda en sık görülen semptomlar skrotumda şişlik ve ağrı idi.

Varikozel sınıflamasında klinik ve US ile yapılan evrelendirmeler kullanılmaktadır. Klinik olarak görsel ve palpasyon ile evrelendirmede yapılmaktadır. US ile yapılan sınıflandırmada ise valsalva manevrası sırasında oluşan kan akım değişiklikleri ve venöz çapın ölçümüne göre yapılan sınıflandırmalar sık kullanılmaktadır [5,8-10]. Bizim çalışmamızda ise Hoekstra ve ark.'nın tariflediği sınıflandırma kullanılmıştır.

Varikozel tedavisinde Ivanissevich tarafından tanımlanan inguinal yaklaşımla tüm venöz damarların ligasyonu yıllardır standart prosedür olarak kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemde testis atrofi, nüks, sekonder hidrosel gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir, bu yüzden arterin ve lenfatiklerin korunduğu mikrocerrahi veya laparoskopik alternatif yöntemler uygulanmıştır [7,11]. Laparoskopik varikozektomi; testiküler damarların transperitoneal olarak laparoskopik bağlanmasıdır [12-14].

Borruto ve ark. çalışmalarında açık ve laparoskopik varikozektomilerde total nüks %5, hidrosel ise %10 olarak bildirilmiş. Modifiye Ivanissevich prosedüründe %16 nüks görülmüştür [1]. Bir başka çalışmada ise Palomo prosedürü ile damar ligasyonu yapılan hiçbir hastada testiküler atrofi veya nüks görülmediği bildirilmiştir [2].

Yılmaz ve ark. çalışmalarında bir hastada minimal hidrosel (%8) görüldüğü belirtilmiştir [1]. Birçok yazar arter ligasyonu yapılmadığında nüks riskinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Literatürde laparoskopik görüş altında arter ve venin bağlanması nüks riskini azalttığı belirtilmektedir [12-15]. Çalışmamızda laparoskopi yapıldıktan sonra damarlar izole edilerek arter ve ven birlikte bağlandı, komplikasyon olarak bir hastada literatüre göre düşük oranda hidrosel (%7) görüldü, nüks görülmedi ve testis atrofi gelişmedi. Bu verile ışığında laparoskopik Palomo yönteminin varikozel cerrahisinde etkili bir yöntem olduğunu değerlendiriyoruz.

Laparoskopik yaklaşım cerrahların tercihine bağlı olarak 1, 2 ya da 3 port kullanılmaktadır. Single incision laparoskopik surgery (SILS) ile yapılan laparoskopinin daha iyi kozmetik görünüm, daha az stres, daha az ağrı gibi avantajları yanında yüksek maliyeti olması dezavantajıdır [13-15]. Single port laparoskopide kullanılan SILS port (Covidien, Mansfield, MA, USA) and the TriPort Access System (Olympus KeyMed, Southend, UK) gibi enstrümanların maliyetli olması en önemli dezavantajıdır [16]. Biz eldiven ile hazırladığımız torakoportu (Resim 1 C) kullandık. Bu teknikle uygulanan torakoportun, diğer enstrümanlara göre hem oldukça ucuz hem de her yerde kolayca ulaşılabilir olması önemli avantajları olarak göze çarpmaktadır.

Sonuç

Laparoskopik Palomo yöntemini yüksek başarı, düşük komplikasyon oranı, daha az ağrı, kısa sürede sosyal yaşama dönüş, iyi kozmetik sonuç gibi faydaları sebebi ile avantajlı bir yöntemdir. Ayrıca single port laparoskopide eldiven yardımı ile hazırlanan torakoport, düşük maliyet ve kolay ulaşılabilir olması sebebi ile tercih edilebilir. Ancak varikozel tedavisinde daha net sonuçlar elde etmek için laparoskopinin diğer yöntemler ile karşılaştırılmasına ihtiyaç vardır.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkarı dayalı bir ilişkisi yoktur.



Kaynaklar

1. Borruto FA, Impellizzeri P, Antonuccio P, et al. Laparoscopic vs open varicocelectomy in children and adolescents: review of the recent literature and meta-analysis. *J Pediatr Surg.* 2010;45: 2464-9.
2. Arnold G. Coran. *Pediatric Surgery.* 7. Edition, Vol:2, Philadelphia: Elsevier, 2012: P: 1003-1020, 2012.
3. Palomo A. Radical cure of varicocele by a new technique; preliminary report. *J Urol.* 1949;61: 604-7.
4. Ivanissevich O. Left varicocele due to reflux; experience with 4,470 operative cases in forty-two years. *J Int Coll Surg.* 1960; 34: 742-55.
5. Hoekstra T, Witt MA. The correlation of internal spermatic vein palpability with ultrasonographic diameter and reversal of venous flow. *J Urol.* 1995; 153:82-4.
6. Pini Prato A, MacKinlay GA. Is the laparoscopic Palomo procedure for pediatric varicocele safe and effective? Nine years of unicentric experience. *Surg Endosc.* 2006; 20: 660-4.
7. Schiff J, Kelly C, Goldstein M, Schlegel P, Poppas D. Managing varicoceles in children: results with microsurgical varicocelectomy. *BJU Int.* 2005; 95: 399-402.
8. Hirsh AV, Cameron KM, Tyler JP, et al. The Doppler assessment of varicoceles and internal spermatic vein reflux. *Br J Urol* 1980; 52: 50-56.
9. Oyen RH. Scrotal ultrasound. *Eur Radiol* 2002; 12: 19-24.
10. Valentino M, Bertolotto M, Derchi L, et al. Children and adults varicocele: diagnostic issues and therapeutical strategies. *J Ultrasound.* 2014; 8; 17: 185-93.
11. Höllwarth ME. Varicocele. Puri P, Höllwarth M (eds): *Pediatric Surgery.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2006, p: 569-4. Liguori.
12. VanderBrink BA, Palmer LS, Gitlin J, et al. Lymphatic-sparing laparoscopic varicocelectomy versus microscopic varicocelectomy: is there a difference? *Urology.* 2007;70: 1207-10.
13. Yılmaz E, Hızlı F, Afşarlar ÇE, et al. Adölesanlarda tek port yöntemi ile laparoskopik Palomo varikoselektomi. *Çocuk Cerrahisi Dergisi* 2015; 29: 72-6.
14. Hao W, Chan IH, Liu X, et al. Early post-operative interleukin-6 and tumor necrosis factor- α levels after single-port laparoscopic varicocelectomy in children. *Pediatr Surg Int* 2012; 28: 281-6.
15. Chen Q, Zhong L, Wu S, et al. Laparoscopic Varicocelectomy with Single Incision in Children. *Urol J.* 2015; 23;12: 2400-3.
16. Uygun I, Okur MH, Aydogdu B, et al. Transumbilical scarless surgery with thoracic trocar: easy and low-cost. *J Korean Surg Soc.* 2013;84: 360-6.

Sorumlu Yazar: Dr. Serkan Arslan, Dicle
Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahi Anabilim Dalı,
Diyarbakır, Türkiye,
E-mail: drserkanarslan@hotmail.com

Erişkinlerde kronik otitis medianın anksiyete/depresyon üzerine etkisi

Effect of chronic otitis media on anxiety/depression in adults

Ferit Akıl¹, Eşref Araç², Ayhan Kaydu³, Muhammed Ayrıl⁴, Serkan Dedeoğlu⁴, Erhan Gökçek³, Ahmet Üzer⁵, Bilal Hamarat⁶

¹Diyarbakır Selahaddin Eyyubi Devlet Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği, Türkiye

²Gazi Yaşargil Eğitim Araştırma Hastanesi Dahiliye Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

³Diyarbakır Selahaddin Eyyubi Devlet Hastanesi Anestezi kliniği, Diyarbakır, Türkiye

⁴Gazi Yaşargil Eğitim Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

⁵Çorum Eğitim Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Çorum, Türkiye

⁶Artvin Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği, Artvin, Türkiye

Geliş Tarihi: 11.12.2016

Kabul Tarihi: 16.02.2017

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.275269

Öz

Amaç: Toplumda sık görülen kronik otitis media ve anksiyete/depresyon ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya ileri işitme kaybı ve tinnitusu olmayan kronik otitis media'lı 50 erkek ve 50 kadın ile kontrol grubu olarak da 25 erkek ve 25 kadın alındı. Erkek ve kadınlar kendi aralarında değerlendirildi. Grup 1 kontrol grubu grup 2 ise kronik otitli hastalar olarak değerlendirildi. Değerlendirme Beck anksiyete (BAS)/depresyon (BDS) skalaları ile yapıldı.

Bulgular: Erkek cinsiyet için grup 1 de BDS' den alınan ortalama skor 11.37±6.3 grup 2' de 19,50±2,82 olarak saptandı (p<0.05). Grup 1 BAS' dan alınan ortalama skor 12,33±6,23 grup 2' de 15,69±24,73 olarak saptandı (p<0.05). Kadın cinsiyet için grup 1 de BDS' den alınan ortalama skor 10,42±9,13 grup 2' de 19,14±2,12 olarak saptandı (p<0.05). Grup 1 BAS' dan alınan ortalama skor 11,64 ±5,66 grup 2' de 18,25±9,69 olarak saptandı (p<0.05). Her iki cinsiyette de hem BDS hem de BAS' dan alınan ortalama skorlar grup 2' de grup 1' e göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı.

Tartışma: Çalışmamızda kronik otitis media hastalarında anksiyete ve depresyon yüksek oranda görüldüğünü belirledik. Literatür incelemelerinde kronik otitis medianın işitme kaybı ve tinnitus gibi birçok semptomu ile yaşam kaliteleri ve anksiyete/depresyon ilişkilerini inceleyen çalışmalar olmasına rağmen pür kronik otitis media ve anksiyete/depresyon ilişkisini incelediğimiz çalışmamızın bu konuda yapılmış ilk çalışma olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç: Kronik otitis medialı hastaların takibinde, bu hastalığın anksiyete ve depresyon ile ilişkili olabileceği de dikkate alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Kronik otitis media, anksiyete, depresyon, Beck skalası, işitme kaybı ve tinnitus

Abstract

Aim: To determine whether chronic otitis media, highly prevalent in community, is associated with anxiety/depression.

Material and Method: After IRB approval, the patients were divided into 2 groups: 50 male and 50 female patients with chronic otitis media, whom did not have advanced hearing loss and tinnitus, as group 2 and 25 male, 25 female patients as control group group 1. The male and females were evaluated between each other. Beck depression and Beck anxiety scales were used to evaluate depression and anxiety. Student's T-test was performed for parametric data. A P level of $< 0,05$ was taken as statistically significant.

Results: The median score of BDS was 11.37 ± 6.3 in group 1 and 19.50 ± 2.82 in group 2 in male patients ($p < 0.05$). The median score of BAS was 12.33 ± 6.23 in group 1 and 15.69 ± 24.73 in group 2 in male patients ($p < 0.05$). The median score of BAS in female patients was 11.64 ± 5.66 versus 18.25 ± 9.69 in group 1 and group 2 ($p < 0.05$). Group 2 female patients showed significantly higher results in BDS test than group 1 female patients, $p < 0.05$.

Discussion: The result of this study showed that chronic otitis media had negative effects on anxiety and depression. Despite there are many studies on the relationship between chronic otitis media accompanied with hearing loss, tinnitus and anxiety/depression; our article is the first article in literature evaluating the effect of pure chronic otitis media on anxiety/depression.

Conclusion: It should also be noted that following chronic otitis media patients, this disease may be associated with anxiety and depression.

Keywords: Chronic otitis media, anxiety, depression, Beck scale, hearing loss and tinnitus

Giriş

Kronik otitis media populasyonun yaklaşık %2 sini etkileyen işitme kaybı, kulak akıntısı, tinnitus, diziness şikayetleri ile kendini gösteren yaygın bir kronik hastalıktır [1]. Diğer kronik hastalıklar gibi psikolojik rahatsızlıkları tetikleyebilir. Sebep olduğu şikayetlerden işitme kaybı ve tinnitusun bir çok çalışmada psikolojik rahatsızlıklar veya yaşam kalitesi ile ilişkisi irdelenmiş ve ortaya konulmuştur. Başlı başına kronik otitis media ise bir çok açıdan ayrıntılı incelenmesine rağmen psikolojik rahatsızlıklar ile ilişkisi çok az çalışmaya konu olmuştur [2]. Anksiyete ve depresyon toplumu en yaygın etkileyen psikolojik rahatsızlıklardandır [3]. Aynı şekilde kronik otitis media da toplumda yaygın bulunan kronik kulak hastalıklarındandır. İşitme kaybı, tinnitus, kulak akıntısı, diziness, ağrı, gibi şikayetlerle kendini gösteren kronik otitis mediyayı biz bu çalışmada literatürde üzerinde sıkça çalışılmış ileri işitme kaybı ve tinnitusun psikolojik distress üzerine etkisini ortadan kaldırmak amacıyla çalışmada tinnitus ve derin işitme kayıplı hastaları çalışma dışında tuttuk. Bu şekilde pür kronik otitis medianın anksiyete ve depresyon üzerine etkisini irdelemeye çalıştık. Biz çalışmaya aldığımız hastaların psikolojik değerlendirmesini daha önce bu konu ile ilgili yapılmış çalışmalardan [2,4] farklı olarak

Beck depresyon ve anxiety ölçeğinin Türk toplumuna uyarlanmış versiyonunu kullandık. Bu şekilde çalışmaya hasta grubundan 50 erkek ve 50 kadın ile sağlıklı gruptan 25 erkek ve 25 kadını erkek ve kadınları birbirleriyle ayrı ayrı kıyaslamak üzere çalışmayı planladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Gazi Yaşargil Eğitim Araştırma Hastanesine başvuran kronik otitli hastalara hastaların rızaları alınarak doldurtulan Beck depresyon ve anksiyete formlarının incelenmesi sonucu yapılan bir çalışmadır. Bu çalışmanın etik kurul onayı Gazi Yaşargil Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır. Bütün hastalardan imzalı onay alınmıştır.

Hasta Belirlenmesi Kriterleri: Bu çalışmaya 18-40 yaş arası, 40 desibelden daha az işitme kaybı olan, bilinen başka bir kronik hastalık veya psikiyatrik hastalığı bulunmayan, gebelik ve emzirme dönemlerinde olmayan ve tinnitusu bulunmayan nonopere kronik otitis medialı 50 erkek ve 50 kadın çalışmaya dahil edildi. Hastalara kronik otitis media tanısı orta kulak ve mastoid hücrelerde en az 3 aydır var olan orta kulak veya mastoid hücrelerde mukozal hasar veya enfeksiyon olarak konuldu [1]. Erkek ve kadınlarda grup 1 kontrol grubu, grup 2 ise kronik otitli grup olarak belirlendi.

Psikiyatrik Değerlendirme: Depresyon şiddeti Beck ve ark. [5] tarafından geliştirilen 21 soruluk ve sorulara verilen cevaplara göre 0 ile 3 arasında puanlamanın olduğu BDS (Beck Depresyon Skalası) kullanılarak değerlendirildi. 0 dan 3'e doğru artan puanlar değerlendirilen parametredeki şiddet ile orantılıdır. Total puanlar ise 0 ile 63 arasında değişmektedir. Daha yüksek puanlar depresyon şiddeti ile koreledir. Türk toplumuna göre BDS' den alınan 17 toplam puanı orta ve şiddetli depresyonları ayıran cut-off değeri olarak saptanmış [6,7]. BDS'nin Türk toplumundaki geçerliliği ve doğruluğu Hisli ve ark. tarafından ortaya konulmuştur [8].

Anksiyete şiddeti Beck ve ark. [9] tarafından geliştirilen 21 soruluk ve sorulara verilen cevaplara göre 0 ile 3 arasında puanlamanın olduğu BAS (Beck Anksiyete Skalası) kullanılarak değerlendirildi. Her bir soru için 0 dan 3'e doğru artan puanlar değerlendirilen parametredeki şiddet ile orantılıdır. Total puanlar ise 0 ile 63 arasında değişmektedir. Daha yüksek puanlar anksiyete şiddeti ile koreledir. Türk toplumuna göre BAS'dan alınan 16 toplam puanı yüksek anksiyete seviyelerini ayıran cut-off değeri olarak saptanmış [6,7]. BAS'ın Türk toplumundaki geçerliliği ve doğruluğu Ulusoy ve arkadaşları tarafından ortaya konulmuştur [10].

İstatiksel Analiz: İstatiksel analiz SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ve bağımsız t test ile yapıldı. İstatiksel analiz yapılırken hasta ve kontrol gruplarının Beck depresyon ve anksiyete skalalarından aldıkları toplam puanlarının kıyaslanması ile yapıldı. Erkekler ve kadınlar kendi içlerinde değerlendirildi, $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Erkek cinsiyette: Grup 1'de ortalama yaş $32,16 \pm 9,5$, grup 2'de $36,32 \pm 13,51$ olarak saptandı. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p < 0.174$).

Beck depresyon skalasından alınan toplam skorlar grup 1'de $11,37 \pm 6,3$ iken; grup 2'de $19,50 \pm 2,82$ olarak saptandı. Toplam skor ortalamaları açısından grup 2 grup 1'e göre anlamlı oranda yüksek bulundu ($p < 0.001$). Beck anksiyete skalasından alınan toplam puanların ortalamasına bakınca grup 1'de $12,33 \pm 6,23$ iken grup 2'de $15,69 \pm 24,73$ olarak saptandı. Gruplar arasında Beck anksiyete skalasından alınan toplam puan ortalamaları açısından anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.047$) (Tablo 1).

Kadın cinsiyette: Grup 1'de ortalama yaş $35,23 \pm 12,14$ grup 2'de $38,24 \pm 9,56$ olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p < 0.307$).

Beck depresyon skalasından alınan toplam skorlar grup 1'de $10,42 \pm 9,13$ iken; grup 2'de $19,14 \pm 2,12$ olarak saptandı. Toplam skorlar açısından grup 2 grup 1'e göre anlamlı oranda yüksek bulundu ($p < 0.001$). Beck anksiyete skalasından alınan toplam puanlara bakılınca grup 1'de $11,64 \pm 5,66$ iken grup 2'de $18,25 \pm 9,69$ olarak saptandı. Gruplar arasında Beck anksiyete skalasından alınan toplam puanlar açısından anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.001$).

Tablo 1. Erkek ve kadınlarda Beck depresyon ve anksiyete skalalarından alınan toplam puan ortalamaları ve bu ortalamaların erkek ve kadınlarda gruplar arasında istatistiksel kıyaslanması

	Grup 1 ortalama	Grup 2 ortalama	P değeri
Erkek BDS	$11,37 \pm 6,3$	$19,50 \pm 2,82$	$p < 0.001$
Erkek BAS	$12,33 \pm 6,23$	$15,69 \pm 24,73$	$p < 0.047$
Kadın BDS	$10,42 \pm 9,13$	$19,14 \pm 2,12$	$p < 0.001$
Kadın BAS	$11,64 \pm 5,66$	$18,25 \pm 9,69$	$p < 0.001$

Tartışma

Kronik otitis media ve anksiyete/depresyon toplumda yaygın bulunan hastalıklar olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu iki olgunun birbirileri ile olan ilişkisi 01.11.2016 tarihli yaptığımız google scholar, pubmed vb. taraması sonucu literatürde tam aydınlatılmamış olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu konuda yapılmış çalışmaların bir kısmında işitme kaybının psikolojik faktörler üzerine etkisi araştırılmışken [11-13]; bir kısmında da cerrahinin yaşam kalitesi üzerine etkileri araştırılmıştır [2,14]. Biz bu çalışmada ileri işitme kayıplı ve tinnituslu hastaların anksiyete ve depresyon üzerine olan etkilerini dışlamak amacıyla ileri işitme kayıplı ve tinnituslu hastaları çalışmaya dahil etmedik. İleri işitme kayıpları ve tinnitustan arındırılmış pür kronik otitin psikolojik faktörler üzerine etkisi ise çok az sayıda çalışmada çalışılmış olarak karşımıza çıkmaktadır [4,15]. Bizim çalışmamız özellikle bu konuda nadir yapılmış çalışmalardan olmakla beraber literatürdeki bu nadir çalışmalar da daha çok yaşam kalitesi ile yapılmış çalışmalar olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle bizim çalışmamızdaki gibi ileri işitme kayıpları ve tinnitusların dahil edilmeksizin pür kronik otitin anksiyete ve depresyon üzerine etkisini direkt inceleyen bir çalışmaya rastlamadık. Bu konuda bizim yaptığımız literatür incelemesine göre

bizim çalışmamızın literatürdeki ilk çalışma özelliğini taşıdığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızın sonuçlarına bakıldığı zaman ise erkeklerde kronik otitli hastalarda hem BDS hem de BAS'den alınan toplam puanlar sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı. Sırasıyla BDS ($p<0.001$), BAS ($p<0.047$). Aynı şekilde kadın grubunda da hem BDS hem de BAS'den alınan toplam puanlar sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı. Sırasıyla BDS ($p<0.001$), BAS ($p<0.001$). Tüm bu sonuçlar hem erkeklerde hem de kadınlarda ileri işitme kaybı ve tinnitustan arındırılmış pür kronik otitin anksiyete ve depresyon üzerinde oldukça etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Pür kronik otitli erişkin hastalarda yapılmış olan literatürdeki çalışmalara baktığımız zaman sonuçlarımızı desteklemekle beraber çalışmanın yapılış özellikleri açısından belirgin farklılıklar göstermektedir.

Bakır S ve ark. [15] çalışmalarında daha çok kronik otitteki işitme kaybının üzerinde durulmuşken bizim çalışmamızda ise 40 desibel ve üzerinde işitme kayıplı hastaların çalışmaya dahil edilmemesi ve bizim çalışmamızda erkek ve kadınların kendi içlerinde ayrı ayrı değerlendirilmiş olması en önemli farklılığı oluşturmaktadır. Yine bizim çalışmamızın da içerdiği şekilde hafif dereceli işitme kayıplarının psikolojik faktörler üzerine etkili olduğunu gösteren Manzani ve ark. [16] çalışmalarında işitme kaybının derecesinin benzerliği ve erişkinlerde yapılmış olması da göz önüne alınınca bizim çalışmamız ile benzerlik göstermek ile beraber sadece işitme kaybının psikolojik faktörler üzerine etkisini almış olması ile bizim çalışmamızdan ayrılmaktadır.

Sonuç

Literatürde bizim çalışmamız ile bazı açılardan benzerlik gösteren çok az sayıda çalışma olmak ile beraber özellikle bizim çalışmamızın ileri işitme kayıplı ve tinnituslu hastaları da dışlayarak pür kronik otitis medianın anksiyete ve depresyon üzerine etkilerini ortaya koyan özellikleri açısından literatürdeki ilk çalışmadır. Kronik otitis media lı hastaların takibinde, bu hastalığın anksiyete ve depresyon ile ilişkili olabileceği de dikkate alınmalıdır.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Nadol JB Jr, Staecker H, Gliklich RE. Outcomes assessment for chronic otitis media: the Chronic EarSurvey. *Laryngoscope* 2000; 110:32-5.
2. Baumann I, Gerendas B, Plinkert PK, Praetorius M (2011). General and disease-specific quality of life in patients with chronic suppurative otitis media-a prospectivestudy. *Health Qual Life Outcomes* 9:48.
3. Martín-Merino, E, Ruiqomez A, Johannson S, et al. "Study of a cohort of patients newly diagnosed with depression in general practice: prevalence, incidence, comorbidity, and treatment patterns." *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2010; 12:1-8.
4. Vlastos, IM, Kandiloros D, Manolopoulos L, et al. "Quality of life in children with chronic suppurative otitis media with or without cholesteatoma." *International j of pediatric otorhinolaryngol* 2009; 73: 363-9.
5. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-71.
6. Vural M, Satiroglu O, Akbas B, Goksel I, Karabay O. Coronary artery disease in association with depression or anxiety among patients undergoing angiography to investigate chestpain. *Tex Heart Inst J*. 2009;36:17-23.
7. Ünal FE. Determining the frequency of depression and anxiety and investigating the sociodemographic factors in Bakirköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital interdoctors. Speciality Thesis, Bakirköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, İstanbul; 2008
8. Hisli N. Validity and accuracy of Beck depression inventory among university students (InTurkish). *Psikoloji Dergisi*. 1989;7:3-13.
9. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*. 1988;56:893-7.
10. Ulusoy M, Sahin NH, Erkmn H. Turkish version of theBeck Anxiety Inventory: psychometric properties. *J Cogn Psychother Int Q*. 1998;12:163-72.

11. Fellingner J, Holzinger D, Dobner U, et al. Mental distress and quality of life in a deaf population. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2005, 40:737-42.
12. Leposavic' L, Leposavic' I, Jasovic-Gasic' M, Milovanovic' S, Nikolic'-Balkoski G. Psychosocial aspects of acquired hearing impairment in the patients with otosclerosis. *Psychiatr Danub* 2006, 18:30-8.
13. Turunen-Taheri, Skagestrand A, Holström S, Carlson PI. "Patients with severe-to-profound hearing impairment and simultaneous severe vision impairment: a quality-of-life study." *Acta Oto-Laryngologica* 2016: 1-7.
14. Richards, Michele, and Carla Giannoni. "Quality-of-life outcomes after surgical intervention for otitis media." *Archives of Otolaryngology-Head&Neck Surgery* 2002;128: 776-82.
15. Bakir S, Kinis V, Bez Y, et al. "Mental health and quality of life in patients with chronic otitis media." *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2013; 270: 521-6.
16. Monzani D, Galeazzi GM, Genovese E, Marrara A, Martini A. Psychological profile and social behaviour of working adults with mild or moderate hearing loss. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2008, 28:61-6.

Sorumlu Yazar: Dr. Ferit Akıl

Selahaddin Eyyubi Devlet Hastanesi, Diyarbakır, Türkiye,

E-mail: feritakil@gmail.com

Yetişkin femur cisim kırıklarında genişleyebilir intramedüller çivi uygulamasının sonuçları

Results of expandable intramedullary nailing in femoral shaft fractures

Sinan Zehir¹, Ercan Şahin², Serkan Sipahioğlu³

¹Sinan Zehir, Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye

²Ercan Şahin, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

³Serkan Sipahioğlu, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Geliş Tarihi: 05.11.2016

Kabul Tarihi:22.01.2017

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.263896

Öz

Amaç: Çalışmamızda AO-32A ve 32B yetişkin femur cisim kırıklarında genişleyebilir intramedüller çivilerin kullanımı ve sonuçlarını değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem: En az 1 yıllık takipleri olan, AO-32A ve 32B yetişkin femur cisim kırığı nedeniyle genişleyebilir intramedüller çivi tedavisi uygulanmış 71 hasta (25 kadın, 46 erkek; ortalama yaş 37.2 yıl; aralık 17-83 yıl) retrospektif olarak çalışmaya alındı. Ameliyat süreleri ameliyat notlarından kayıt edildi. Hastalar son kontrollerinde klinik olarak Thoresen kriterlerine göre değerlendirildi ve alt ekstremitte uzunluk farkları not edildi. Radyolojik olarak ise kırığın kaynamasına ve redüksiyonun devamlılığına bakıldı.

Bulgular: 64 çivi açık cerrahi yaklaşımla, 7 çivi ise kapalı cerrahi yaklaşımla uygulandı ve ortalama ameliyat süresi 78 dakika (60-135 dakika) olarak bulundu. 63 (%88,7) olguda kaynama gerçekleşti ve ortalama kaynama süresi 18 hafta (13-32 hafta) idi. Son kontrollerde yapılan muayenede Thoresen kriterlerine göre 51 (%71,8) çok iyi, 12 (%16,9) iyi, 6 (%8,4) orta ve 2 (%2,8) olguda kötü sonuç alındı. 1 olguda 3 cm kısalık, 3 olguda 2 cm kısalık, bir olguda 1 cm kısalık ve 2 olguda ise < 1 cm kısalık vardı. 7 olguda diz ön ağrısı gelişti. 3 (%4,2) olguda uygulanan çivi şişirilemedi. 15 (%21,1) olguda çivi uygulandıktan sonra şişirilmeyi takiben kırık hattı etrafında femur medullasının genişleme, bir olguda lateral sirkumfleks femoral arter yaralanması oluştu. 4 (%5,6) olguda yüzeysel enfeksiyon görüldü ve antibiyotik tedavisi ile iyileşme sağlandı.

Sonuç: Genişleyebilir intramedüller çiviler uygulama zorluğu ve sebep olabileceği komplikasyonlar nedeniyle sınırlı endikasyonlarla kullanılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Femur kırıkları, intramedüller çivileme, genişleyebilen çivi

Abstract

Aim: To evaluate the use and results of expandable intramedullary nails applied to adult AO -32A and 32B femoral shaft fractures.

Material and Method: This retrospective study included 71 patients (25 females, 46 males; mean age 37.2 years, range 17-83 years) applied with expandable intramedullary nailing treatment for AO-32A and 32B femoral shaft fractures, with at least a 1-year follow-up period. Operating time was recorded from the operating notes. At the final follow-up examinations, patients were evaluated clinically according to the Thoresen criteria and lower limb length differences were recorded. Bone union and continuity of reduction were examined radiologically.

Results: 64 nails were applied with an open surgical approach and 7 nails with a closed surgical approach. Operating time was mean 78 mins (range, 60-135 mins). In 63 (88.7%) cases, bone union was delayed and the mean time to union was 18 weeks (range, 13-32 weeks). According to the Thoresen criteria at the final follow-up examination, the results were very good in 51 (71.8%) cases, good in 12 (16.9%), fair in 6 (8.4%) and poor in 2 (2.8%). Shortness of 3cm was determined in 1 case, 2cm in 3 cases, 1cm in 1 case and <1cm in 2 cases. Anterior knee pain developed in 7 cases. The nail applied did not expand in 3 (4.2%) cases. In 15 (21.1%) cases, following inflation after application of the nail, expansion of the femur medulla developed around the fracture line and in 1 case this caused injury to the lateral circumflex femoral artery. Superficial infection was observed in 4 (5.6%) cases, which recovered with antibiotic treatment.

Conclusion: As the application of expandable intramedullary nails is difficult and could cause complications, they should be used with limited indications.

Keywords: Femur fractures, intramedullary nailing, expandable nail

Giriş

Femur cisim kırıkları daha çok genç erişkinlerde ve yüksek enerjili travmalar sonucu oluşmaktadır. Teknolojinin ilerlemesi ve sanayileşmenin artması genç yaş grubunda diğer yaralanmalarla birlikte femur cisim kırıklarının artmasına da neden olmaktadır [1]. Yetişkin femur cisim kırıklarının cerrahi tedavisinde çeşitli internal ve eksternal fiksasyon yöntemleri yer almakla birlikte rotasyonel, koranal ve aksiyel stabilitenin sağlanması için minimal oymalı ya da oymasız olarak statik kilitli intramedüller çivi uygulanması önerilmektedir [2,3].

Kilitleme vidasına ihtiyaç olmadan stabilite sağlanabildiği, daha az skopi kullanımı gerektirdiği ve ameliyat süresini kısalttığı gibi avantajlar genişleyebilir intramedüller çiviler için ileri sürülmektedir. Bu noktadan hareketle çalışmamızda yetişkin femur cisim kırıklarında genişleyebilir intramedüller çivilerin kullanımı ve sonuçlarını değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem

Ortopedi ve Travmatoloji kliniğimizde opere edilen, en az 1 yıllık takipleri olan, AO (Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen)-32A ve 32B yetişkin femur cisim kırığı nedeniyle genişleyebilir intramedüller çivi tedavisi uygulanmış 71 hasta (25 kadın, 46 erkek; ortalama yaş 37.2 yıl; aralık 17-83 yıl) retrospektif olarak çalışmaya alındı. Tüm hastalara genişleyebilir intramedüller çivilerle internal tespit uygulandı (Tablo 1).

Tablo 1. AO (Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen) sınıflandırmasına göre kırık tipleri

	1	2	3	Toplam
32 - A1	1	4	2	7
32 - A2	4	10	5	19
32 - A3	4	14	5	23
32 - B1	-	5	-	5
32 - B2	1	7	4	12
32 - B3	-	4	1	5
Toplam	10	44	17	71

Tüm olgular postoperatif 1. günde izometrik quadriseps egzersizlerine, pasif kalça ve diz hareketlerine başlatıldı. Multitramalı olgular hariç tüm hastalara postoperatif ikinci gün çift koltuk değneği ile hareket verildi ve ağrı toleransına göre parsiyel yük verme başlandı. Hastaların takip süresi en az 12 en çok 51 ay olmak üzere ortalama 23 aydı. Ameliyat süreleri ameliyat notlarından kayıt edildi. Hastalar son kontrollerinde klinik olarak Thoresen kriterlerine göre değerlendirildi ve alt ekstremité uzunluk farkları not edildi [4]. Radyolojik olarak ise kırığın kaynamasına ve redüksiyonun devamlılığına bakıldı. İki yönlü grafide en az üç kortekste kallus dokusu görülmesi kaynama olarak değerlendirildi.

Cerrahi teknik

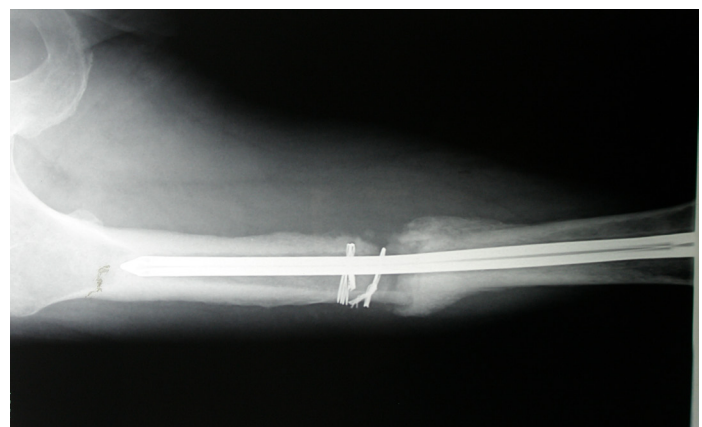
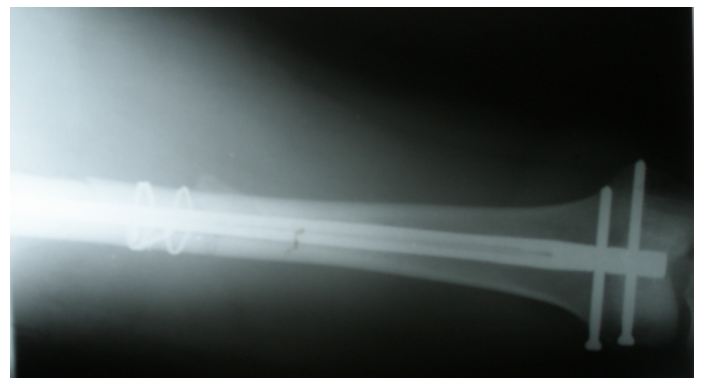
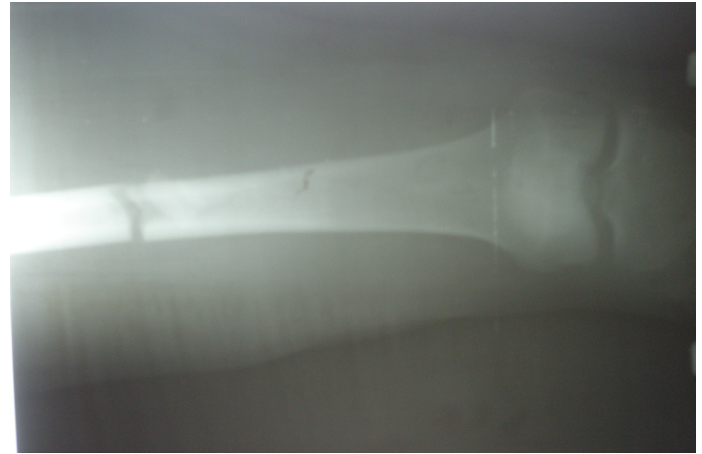
Femur cisim kırıkları için kullanılan genişleyebilen intramedüller çiviler (Fexion intramedüller nail Dsc-O-Tech, İsrail) ortada katlanmış biçimde sıvı haznesi ve bunun etrafında dört adet çelik bar bulunan bir yapıya sahiptir. Çivilerin solid küt bir distal ucu mevcuttur ve çivinin proksimal ucunda hazneye sıvı girişini sağlayan ancak çıkışına izin vermeyen tek yönlü bir valf bulunmaktadır. Sıvı verildikçe ortadaki sıvı haznesi şişmeye başlar ve dört adet çelik bar çivi ile birlikte dışa doğru hareket eder ve bu çelik barlar kansellöz kemiğe gömülür. Femur çivileri 8,5-12 mm kalınlığa sahipken şişirildikten sonra 13,5-19 mm kalınlığa ulaşabilmektedir. Çivi içerisindeki basınç 70 mmHg değerini geçmemelidir. Çivi şişirilince medüllerin şeklini alır ve medüllerin dar olduğu istmus kısmında daha az şişen çivi medüllerin diğer bölümlerinde daha fazla şişerek kum saati görünümü oluşur. Tüm medulla boyunca sıkı temas içinde olan çivinin aksiyel ve rotasyonel stabilizasyon sağladığı ayrıca üç noktadan değil her noktadan fiksasyon sağlayabildiği ileri sürülmektedir.

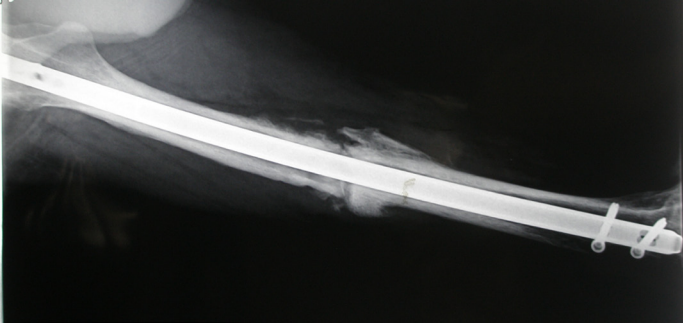
Çivi uygulanırken hiçbir hastada traksiyon masası kullanılmadı. 27 hasta yan pozisyonda opere edilirken 44 hasta supin pozisyonunda opere edildi. 53 çivi antegrad uygulanırken 18 çivi retrograd yöntemle uygulandı. Retrograd yöntemle uygulanan çiviler distalden kılavuz kullanılarak iki adet vida ile kilitlendi. 64 çivi açık yöntemle uygulanırken 7 çivi kapalı yöntemle uygulanabildi. Kapalı uygulanan çivilerin tamamı retrograd uygulama idi. Kaynamama tanısı ile opere edilen hastalarda psödoartroz alanı temizlendikten sonra iliak kanattan alınan otogreft ile greftleme yapıldı. Açık yöntem uygulanan bütün olgularda medüller kanal oyuldu. Parçalı kırıklar da kırık parçalar redükte edilip kablo yardımıyla tespit edildi. Çivi uygun basınçta pompası ve ara modülü yardımıyla izotonik solusyonu ile şişirildi. Kırık hattı ve çivinin medüller kanaldaki durumu skopi ile kontrol edildikten sonra tepe vidası konularak operasyon sonlandırıldı.

Bulgular

64 çivi açık cerrahi yaklaşımla, 7 çivi ise kapalı cerrahi yaklaşımla uygulanmıştı ve ortalama ameliyat süresi 78 dakika (60-135 dakika) olarak bulundu. 63 (%88,7) olguda kaynama gerçekleşti ve ortalama kaynama süresi 18 hafta (13-32 hafta) idi. Kaynama gerçekleşmeyen olguların yedisi akut kırık bir olgu ise kaynamama nedeniyle revizyon yapılan hasta idi. Akut kırık sonrası kaynama

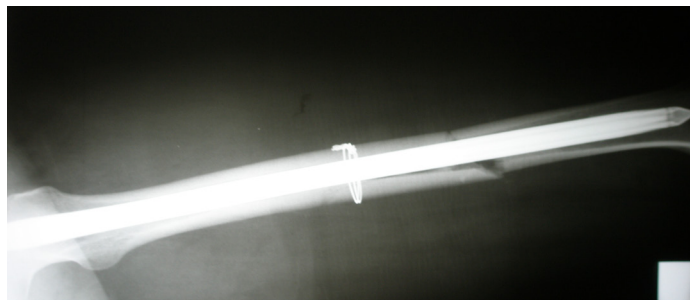
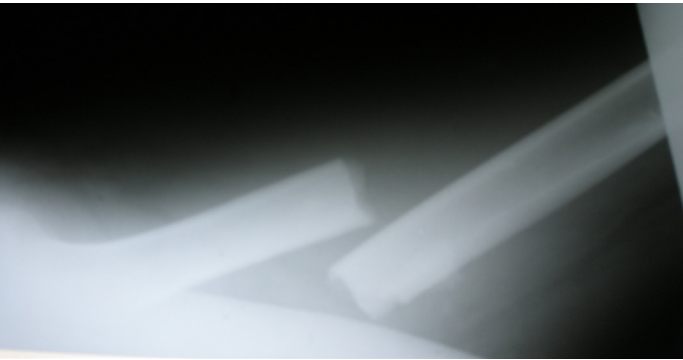
elde edilemeyen olguların tamamı kapalı çivi uygulaması sırasında kırık ucundaki fissür hatlarının ayrışması nedeni ile kırık hattının açıldığı ve ayrışan parçaların kablo ile tespit edildiği olgulardı. Bu olgularda mevcut çivi çıkarıldı ve oymalı statik kilitli intramedüller çivi kullanılarak revize edildi (Resim 1). Ağır sigara kullanıcısı olan bir hastamızda ise oymalı statik kilitli intramedüller çivi ile değiştirilmesine rağmen kaynama sağlanamadı ve kırık hattında çivi migrasyonu gelişti. Sirküler eksternal fiksator kullanılarak yaklaşık 4 cm kısalık ile kaynama sağlanabildi.





Resim 1. A) Femur cisim kırığı B) Kırığın genişleyebilir çivi ile yapılan tespiti C) Kaynamayan kırığın görüntüsü, D) Kilitli intramedüller çivi ile revizyon

Operasyon sırasında 3 (%4,2) olguda uygulanan çivi şişirilemedi ve uygun ebatlarda başka bir genişleyebilir çivi ile değiştirildi. 15 (%21,1) olguda çivi uygulandıktan sonra şişirilmeyi takiben kırık hattı etrafında femur medullasının genişleme oluştu bu olgularda instabilite riski nedeni ile ayrışan parçalar kablo ile tespit edildi (Resim 2). Bir hastamızda açık redüksiyon sırasında lateral sirkumfleks femoral arter yaralanması oldu ve bir damar cerrahı tarafından tamir edildi. Dört (%5,6) hastamızda yara yerinde yüzeysel enfeksiyon görüldü ve parenteral antibiyotik tedavisi uygulandı.



Resim 2. A) Femur orta cisim basit kırığı B) Genişleyebilir çivi ile tespit yapılırken oluşan yeni kırığın serklaj teli ile fiksasyonu

Bir hastamızda 3 cm kısalık, 3 hastamızda 2 cm kısalık, bir hastamızda 1 cm kısalık ve 2 hastamızda ise 1 cm'den az kısalık ölçüldü.

Son takipte hastaların muayenesinde yapılan değerlendirme sonrasında Thoresen kriterlerine göre 51 (%71,8) olguda çok iyi, kısalık nedeni ile 7 ve ağrı nedeni ile 5 olmak üzere 12 (%16,9) olguda iyi, kısalık nedeni ile 4 ve ağrı nedeni ile 2 olmak üzere 6 (%8,4) olguda orta ve kısalık nedeni ile 2 (%2,8) olguda kötü sonuç alındı (Tablo 2) [4].

Tablo 2. Thoresen kriterleri

	Çok iyi	İyi	Orta	Kötü
Aks Bozukluğu				
Varus-Valgus	5°	5°	10°	>10°
Antekurvatum-Rekurvatum	5°	10°	15°	>15°
İç rotasyon	5°	10°	15°	>15°
Dış rotasyon	10°	15°	20°	>20°
Kısalık(cm)	<1	<2	<3	>3
Hareket Açıklığı				
Fleksiyon derecesi	>120°	120°	90°	<90°
Ekstansiyon kısıtlılığı	5°	10°	15°	>15°
Ağrı veya Şişlik	Yok	Az	Önemli	Şiddetli

Tartışma

Femur kırıkları çoğunlukla yüksek enerjili travmalarla oluşan ciddi morbidite ve bazen de mortaliteye neden olan, tedavisi hastanın yaşam kalitesini büyük oranda etkileyen travmatoloji pratiğinde sık karşılaşılan kırıklardır. Kırık tedavisinde amaç ekstremiteye mümkün olduğunca erken hareket vererek kırığın iyileşmesinin yanında; eklem, kas ve diğer dokuların fonksiyonlarını korumaktır.

Femur cisim kırıklarında yüklenmeye izin vermesi nedeniyle intramedüller çivileme tedavide önerilen yöntemdir [2]. Kilitli çivilerin üretilmesi ile proksimal veya distaldeki kırıklar ve parçalı kırıklar femur uzunluğu sağlanarak ve rotasyon kontrol edilerek başarılı şekilde tedavi edilmiştir [2]. Ancak kilitleme ile çivi-kemik temasının stabilite için anlamı kalmamış kemik-vida ve vida-çivi temas yüzeyleri önem kazanmıştır. Kilitleme ile çivi yük paylaşan bir yapıdan çok yük taşıyan bir yapıya dönüşmüştür [1]. Kilitli çivilerin uygulanmasındaki bir başka sorun da distal kilitleme vidalarının yerleştirilmesinin zorluğudur. Proksimal vidalar kılavuz ile uygulanabilirken distal vidalar çivi yerleştirilirken az da olsa bir miktar

deformasyon geliştiğinden, proksimaldeki küçük esnemelerin distalde daha büyük sapmalara neden olması yüzünden kılavuz üzerinden uygulanamamaktadır. Bu nedenle distal vida uygulamasında genel yaklaşım skopi kontrolünde serbest uygulamadır ki bu durumda hastanın ve cerrahi ekibin röntgen ışınlarına maruz kalmasına, cerrahi süresinin artmasına neden olmaktadır [3]. Kilitli çivilerdeki diğer bir problem vidaların kırılmasıdır. Yapılan biyomekanik çalışmalar göstermiştir ki distalde güvenilir bir tespit sağlamak için en az iki vida gerekmektedir [5]. Bu durumda skopi süresi ve kilitleme zamanı uzamaktadır.

Oyma işlemi intramedüller basıncı arttırarak yağ ve medüller artıkların dolaşıma geçmesine neden olup kardiyopulmoner komplikasyonlar oluşturabilmektedir [6]. Pape ve ark. oyma işleminin akciğer fonksiyonlarında bozulmaya neden olduğunu ve torasik kontüzyonu bulunan hastalarda Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS) oranını arttırdığını bildirmişlerdir [7]. Chapman yapmış olduğu çalışmada oyma işlemi sonrasında medüller içeriğin sistemik dolaşıma geçtiğini, korteks kan akımının %30-80 azaldığını, oymasız yapılan teknikte ise endosteal kan akımının korunduğunu ancak oyma işleminin daha stabil bir tespite olanak sağladığını bildirmiştir [8].

Oymalı ve kilitli çivilerin bu dezavantajlarının yanında genişleyebilen intramedüller çivilerin oyma işlemi olmadan uygulanabilmesi, distal kilitlemeye gerek olmaması, dinamik bir sistem olması, yükü paylaşan bir sistem olması, çivi şişirilince kansellöz kemik içine gömülüp temas ettiği her noktada stabilite sağlayabilmesi, cerrahi süresini kısaltması, erken yük vermeye izin vermesi, radyasyon maruziyetini azaltması gibi avantajları ileri sürülerek; genişleyebilen çivilerin uzun kemik kırıklarında kullanılması gündeme gelmiştir.

Femur cisim kırıklarında şişirilebilir intramedüller çivi uygulamasının kısa ameliyat süresi yanında daha düşük oranda radyasyona maruz kalma, distal kilitleme sorunlarıyla karşılaşmama, major komplikasyon olmadan yüksek kaynama oranlarının elde edilebilmesi nedeni ile klasik çivilere alternatif olabileceğini bildiren bir çok çalışma vardır [9-14].

Simith ve ark. 22 femur 27 tibia kırığında genişleyebilir intramedüller çivi uygulaması sonucunda kaynama oranını %75 olduğunu bildirmişler. Çalışmalarında femur kırıkları değerlendirildiğinde bir olguda (%4,5) nonunion, 6 olguda (%27,3) 1 cm ve üzeri kısalık, 4 olguda (%18,1) çivi şişirilirken femur medullasında genişleme ve kırık

uçlarındaki fissür hattında ayrışma bildirmişlerdir [15]. Çalışmamızda ise 61 akut kırık 10 nonunion olmak üzere 71 femur kırığına genişleyebilir çivi uygulandı. Primer olarak uygulanan tüm olgularda önce kapalı redüksiyon denendi ancak kapalı redüksiyon sadece 7 olguda sağlanabildi. 8 (%11,2) olguda nonunion, 6 (%8,4) olguda kaynama gecikmesi, 3 (%4,2) olguda 2 cm kısalık, 4 (%5,6) olguda yüzeysel enfeksiyon, 1 olguda arter yaralanması, 15 (%21,1) olguda kırık hattı etrafında instabiliteye neden olacak şekilde femur medullasında genişleme görüldü. Retrograd çivi uygulanan 5 (%7,04) olguda hafif 2 (%2,8) olguda ise önemli derecede diz ön ağrısı görüldü. 3 (%4,2) olguda çivi şişirilemedi. Akut kırık tanısı ile opere edilen olgularımızda ameliyat süresi ortalama 78 dakika idi.

Yapılan biyomekanik çalışmalarda genişleyebilen İM çiviler ile statik kilitli İM çivileri karşılaştırmış ve bu çalışmaların sonucunda genişleyebilen çivilerin rotasyonel kuvvetlere karşı koyma açısından kilitli çivilere göre daha başarısız olduğunu bildirmiştir [16,17].

Blum ve ark. kadavra humerusunda yapmış oldukları biyomekanik çalışmada genişleyebilir humerus çivisini retrograd olarak uygulamışlar ve çalışma sonucunda çivi üretici firmanın önerilerine göre uygulandığı zaman humerus cisim kırıklarında kilitli çiviler kadar eğilme ve torsiyonel kuvvetlere karşı dayanıklı olduğunu ancak klinikle karşılaştırıldığında rotasyonel kuvvetlere karşı dayanıklılığın yetersiz olduğunu bildirmişlerdir [18]. Biz çalışmamızda hiç rotasyonel malpozisyon ile karşılaşmadık. Genişleyebilen çivilerde göreceli zayıflık olarak bulunan rotasyonel kuvvetlere karşı yetersizlik klinik uygulamaya yansımamıştır.

Yapılan klinik çalışmalarda oymasız intramedüller çivileme sonrası sekonder cerrahi işlemlerin daha fazla olduğu [19], oymalı çivileme sonrası daha yüksek kaynama oranlarının olduğu [20], sınırlı oymanın iyileşme açısından tam oymaya göre bir fark oluşturmadığı [21] ve oyma işleminin implant yetmezliği, kaynamama, pulmoner emboli, enfeksiyon, kompartman sendromu gibi komplikasyonları arttırmadığı bildirilmiştir [22]. Çalışmamızda 7 olgu dışındaki tüm olgularda oyma işlemi uygulanmıştır.

Genişleyebilen çivilerin dinamik bir sistem olması avantaj gibi görülmesine karşın Brumback yaptığı çalışmada statik kilitlemenin kaynama üzerine doğrudan olumsuz etkisinin olmadığını bildirmiştir [23].

Genişleyebilir çiviler kantüle değildir ve klavuz tel olmadan uygulandıkları için çivinin uç kısmında eğilmeler oluşabilmektedir. Ayrıca genişletilemeyen çiviler eğilme ve kaynamama ile sonuçlanabilir [24]. Ameliyatta genişletilen çivilerin takiplerde daralması görülmüştür [25]. Bizim olgularımızda sonradan daralan çivi olmamakla birlikte ameliyat sırasında üç çivinin genişlemediği görülmüş ve başka çivi ile değiştirilmiştir. Çiviler kanüler olmadığından çoğu olguda açık yöntemle geçilmek zorunda kalmıştır.

Genişleyebilen çivilerin aksiyel kompresyona izin vererek kaynamada avantaj sağlayabileceği düşünülse de; bu çiviler parçalı kırıklarda ve distal diyafizer bölgedeki kırıklarda kollaps ve kısalık riski yaratır. Parçalı kırık ve split komponenti bulunan kırıklarda genişleyebilir çiviler fragmanların açılmasına ve stabilizasyon kaybına neden olabilir [26,27]. Olgularımızdan 15'inde çivi genişletilirken kırık hattı etrafındaki femur medullası genişleyerek instabiliteye neden olmuş ve bu olgularda kırık bölgesindeki parçalar serklaj teli ile sabitlendikten sonra çiviler genişletilmiştir.

Çalışmamızdaki komplikasyonların diğer çalışmalara göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu durumun implantın seçilmiş olgularda değil de femur cisim kırıklarının tamamında kullanılmaya çalışılması nedeni ile olduğu düşünülmektedir. Yapılan sistematik bir derleme sonucunda genişletilebilir çivi kullanımının ilk sonuçlarının umut verici olduğu; ancak çalışmaların metodolojik olarak zayıf olduğunu, çalışmalarda küçük hasta gruplarının bulunduğunu ve bağımsız bir değerlendirme eksikliği olduğu bildirilmektedir [28].

Genişleyebilen çiviler uygun endikasyonlarda uzun kemik orta diyafizer bölgenin basit kırıklarında yeterli fiksasyon sağlayabilir. Ancak çivi rehber tel olmadan kullanıldığı için kapalı redüksiyon şansı azalmaktadır. Çivi kanal içinde genişletilirken split kırık fragmanlarının açılmasına yol açıp instabiliteye neden olabilir, bu durumun önlenmesi için kırık fragmanlarının serklaj teli veya kablo ile fiske edilmesi gibi ikincil müdahaleler gerekebilmektedir. Bu durum kaynama ile ilgili sorunlara yol açabilir. Bu çivilerin kapalı olarak uygulanması sırasında ve genişleyip genişlemediğinin gözlenmesi için skopi kontrolü gereklidir. Ayrıca çivinin genişlemesi sırasında medullanın da genişlemesi ek girişimlere neden olduğu için alınan radyasyon miktarı artmaktadır.

Sonuç

Genişleyebilir intramedüller çiviler uygulama zorluğu ve sebep olabileceği komplikasyonlar nedeniyle sınırlı endikasyonlarla kullanılmalı, intramedüller çivilerin genişletilememe olasılığına karşı yedek çivi bulundurulmalı, operasyon sırasında da kablo sistemi veya serklaj teli bulundurulmalı, oluşabilecek komplikasyonlar açısından ise dikkatli olunmalıdır.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Duman E, Ateş Y. Femur Cisim Kırıkları. Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği Dergisi. 2009; 7:1-7.
2. Whittle AP, Wood GW. Fractures of lowerextremity. In: Canale ST, editor Campbell's Operative Orthopaedics. Philadelphia, Pennsylvania; 2003: 2825-59.
3. Höntzsch D. Femur shaft fractures. In: Rüedi TP, Murphy WM, editors AO Principles of Fracture Management. New York: Seventh Avenue; 2000:457-68
4. Thoresen OB, Alho A, Ekeland A. Interlocking Intramedullary Nailing in Femoral Shaft Fractures. J bone Joint Surgery 1985; 67:1313-20
5. Schandelmaier P, Farouk O, Krettek C, et al. Biomechanics of femoral interlocking nails Injury int. J.Care Injured 2000; 31:437-43.
6. Heim D, Regazzoni P, Tsakiris DA, et al. Intramedullary nailing and pulmonary embolism: does unreamed nailing prevent embolization? An invivo study in rabbits. J Trauma 1995; 38:899-906.
7. Pape HC, Regel G, Dwenger A. The risk of early intramedullary nailing long bone fractures in multiply traumatized patients complications. Orthop 1995; 10:15-23.
8. Chapman MW. The effect of reamed and nonreamed intramedullarynailing on fracture healing. Clin Orthop 1998; 355:230-8.
9. Bekmezi T, Tonbul M, Kocabaş R, et al. Early treatment results with expandable intramedullary nails in lower extremity shaft fractures. Ulus Travma Derg. 2004; 10:133-137.
10. Bekmezi T, Baca E, Kaynak H, et al. Early results of treatment with expandable intramedullary nails in femur shaft fractures. Acta Orthop Traumatol Turc 2006; 40:1-5.

11. Cilli F, Mahiroğullari M, Pehlivan O, et al. Treatment of femoral shaft fractures with expandable intramedullary nail. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2009; 15:383-9.
12. Kapoor SK, Kataria H, Boruah T, et al. Expandable self-locking nail in the management of closed diaphyseal fractures of femur and tibia. *Indian J Orthop* 2009; 43: 264–70.
13. Steinberg EL, Elis Y, Shasha N, et al. Early results of retrograde expandable nail fixation of 29 distal femoral fractures. *Surg Innov.* 2011; 18:400-5.
14. Steinberg EL, Keynan O, Sternheim A, et al. Treatment of diaphyseal nonunion of the femur and tibia using an expandable nailing system. *Injury* 2009; 40:309-14.
15. Smith WR, Ziran B, Agudelo JF, et al. Expandable intramedullary nailing for tibial of femoral fractures: a preliminary analysis of peri operative complications. *J Othop Trauma* 2006; 20:310-14;discussion 315-6.
16. Olivera ML, Lemon MA, Mears SC, et al. Biomechanical comparison of expandable and locked intramedullary femoral nails. *J Orthop Trauma* 2008; 22:446-50.
17. Maher SA, Meyers K, Borens O, et al. Biomechanical evaluation of an expandable nail for the fixation of mid shaft frctures . *J Trauma* 2007; 63:103-7.
18. Blum J, Karagül G, Sternstein W, et al. Bending and torsional stiffness in cadaver humeri fixed with a self-locking expandable or interlocking nail system: a mechanical study. *J Orthop Trauma* 2005; 19:535-42.
19. Bone L, Kowalski J, Rohrbacher B, et al. Reamed versus unreamed femoral nailing: A prospective randomized study. *Orthop Trans* 1997-1998; 21:603.
20. The Canadian Orthopaedic Trauma Society. Nonunion following intramedullary nailing of the femur with and without reaming. Results of a multicenter randomized clinical trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2003; 85:2093-6.
21. Hupel TM, Weinberg JA, Aksenov SA. Effects of unreamed, limited reamed and standart reamed intramedullary nailing on cortical bone porosity and new bone formation. *J Orthop Trauma.* 2001; 15:18-27.
22. Bhandari M, Guyatt GH, Tong D. Reamed versus non-reamed intramedullary nailing of lower extremity long bone fractures: A systematic overview and meta-analysis. *J Orthop Trauma* 2000; 14:2-9.
23. Brumback RJ, Uwage-Ero S, Lakatos RP. Intramedullary nailing of the femoral shaft fractures. Part II: Fracture healing with static interlocking femoral fiksation. *J Bone Joint Surg* 1998; 70A:1453-62.
24. Panidis G, Sayegh F, Beletsiotis A, et al. The use of an innovative inflatable self-locking intramedullary nailing in treating and stabilizing long bone fractures. *Technique-preliminaryresults.* *Osteo Trauma Care* 2003; 11:112-8.
25. Smith MG, Canty SJ, Khan SA. Fixion an inflatable or deflatable nail? *Injury* 2004; 35:329-31.
26. Lepore S, Capuano N, Lepore L, et al. Clinical and radiographic results with the fixion intramedullary nail: an inflatable self-locking system for long bone fractures. *Osteo Trauma Care* 2002; 10:32-5.
27. Pascarella R, Nasta G, Nicolini M, et al. The Fixion nail in the lower limb. *Preliminary results.* *Chir Organi Mov* 2002; 87:169-74.
28. Rose DM, Smith TO, Nielsen D, et al. Expandable intramedullary nails in lower limb trauma: a systematic review of clinical and radiological outcomes. *Strategies Trauma Limb Reconstr.* 2013; 8:1-12.

Sorumlu Yazar: Dr. Sinan Zehir,
Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji
Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye,
E-mail: drsinanzehir@gmail.com

Mesane ürotelyal karsinomlarında Siklin D1/p16/Ki-67 belirteçlerinin prognostik önemi

The Prognostic significance of the Cyclin D1/p16/Ki-67 markers in bladder urothelial carcinomas

İlyas Sayar

Department of Pathology, Erzincan University, Faculty of Medicine, Erzincan-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 11.11.2016

Kabul Tarihi:12.12.2016

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.265416

Öz

Amaç: Ürotelyal karsinomların Siklin D1/p16/Ki-67 ekspresyonunu araştıran gerek ayrı ayrı ve gerekse ikili kombinasyonu ile yapılan az sayıda çalışmada sonuçlar farklılık göstermektedir. Bu çalışmada, mesane ürotelyal karsinomlarında Siklin D1/p16/Ki-67 belirteçlerinin patolojik prognostik faktörler ile ilişkisi araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Toplam 149 mesane ürotelyal karsinomu patoloji arşivinden seçildi. Tüm olgularda histopatolojik bulgular tekrar gözden geçirildi ve WHO/ISUP sistemine göre derecelendirme uygulandı. Her olgu için seçilen bir doku bloğuna Siklin D1/p16/Ki-67 için immünohistokimyasal boyama işlemi gerçekleştirildi.

Bulgular: Siklin D1 boyanma oranı ilk pT evresi Ta-T1, düşük grade, rekürrens ve progresyon görülmeyen olgularda daha yüksek bulunmuştur. p16 boyanma oranı; yüksek grade, rekürrens görülen ve mortalite yüksek görülen olgularda anlamlı düzeyde yüksektir. Ki-67 boyanma oranı ise ilk pT evresi Ta-T1, düşük grade, rekürrens ve progresyon görülmeyen olgularda high (skor 3) görülme oranı, ilk pT evresi T2-T4, yüksek grade, rekürrens ve progresyon görülen olgulara göre anlamlı düzeyde düşüktür.

Sonuç: Mesane ürotelyal karsinomlu hastalarda Siklin D1/p16/Ki-67 belirteçlerinin tümörün yüksek gradeliği ve rekürrensiyle istatistiksel olarak anlamlı bir birliktelik vardır. Siklin D1/p16/Ki-67 birlikteliği ürotelyal karsinomların progresyonunda ve diferansiyasy

Anahtar Kelimeler: Ürotelyal karsinom, Siklin D1, p16, Ki-67

Abstract

Aim: The results of a small number of studies on the expression of cyclin D1 / p16 / Ki-67 in urothelial carcinomas, either individually or in combination with each other, differ. In this study, the relationship between Cyclin d1 / p16 / Ki-67 markers in pathologic prognostic factors of bladder urothelial carcinoma was investigated.

Material and Method: A total of 149 bladder urothelial carcinomas were selected from the pathology archive. In all cases, histopathological findings were reviewed and graded according to the WHO / ISUP system. Immunohistochemical staining for Cyclin d1 / p16 / Ki-67 was performed on a selected tissue block for each case.

Results: The rate of cyclin d1 staining was found to be higher in the first pT stage Ta-T1, low grade, recurrence and non-progressive cases. The rate of positivity is significantly higher in cases with high grade p16 staining, recurrence and high mortality. The Ki-67 staining rate is significantly lower than the first pT stage Ta-T1, low grade, high (score 3) incidence in cases without recurrence and progression, first pT stage T2-T4, high grade, recurrence and progression.

Conclusion: Cyclin d1 / p16 / Ki-67 markers in patients with bladder urothelial carcinoma have a statistically significant association with tumor grade and recurrence. Cyclin d1 / p16 / Ki-67 association may play a role in the progression and differentiation of urothelial carcinomas.

Keywords: Urothelial carcinoma, Cyclin D1, Ki- 67, p16

Giriş

Mesane karsinomları dünya çapında erkeklerde en sık görülen dördüncü, kadınlarda yedinci kanserdir ve tedavilerdeki gelişmelere rağmen prognozu halen kötü seyretmektedir(1, 2). Mesane karsinomlarından ürotelyal karsinomlarda yüzeysel formdan invaziv forma ilerledikçe mortalite ve rekürrens oranları artmaktadır(3). Hastaların %70 inde tümör lamina propriaya sınırlıdır. Bu hastaların %50 sinde en az bir kez rekürrens görülebilmekte ve %15 ile %20 kadarında histolojik grade ve invazyon derinliği artmaktadır. Rekürrens ve prognoz belirlenmesinde rutin olarak tümör çapı, grade, stage gibi faktörler kullanılmakta ise de çoğu zaman bu faktörler tümör gidişatının belirlenmesinde yeterli olmamaktadır(4).

Tüm tümör olgularında olduğu gibi mesane karsinomlarında da rekürrens ve prognoz belirlenmesi yolu ile tedavi metodlarının etkinliğinin anlaşılmasına dönük çalışmalar devam etmektedir. Bunun yolu da rekürrens ve prognozu gösteren etkin belirteçlerin kullanılmasından geçmektedir. Bu belirteçlerden olan Siklin D1'in mesane kanserinin ortaya çıkmasında, gelişmesinde ve yaygınlaşmasında çok önemli rol üstlendiği bildirilmiştir(5). Siklin D1 11q13 kromozomunda yer almaktadır. Hücre döngüsünde d1 kısıtlama noktasında bir major düzenleyici olarak anahtar rol oynamaktadır(5,6). Çeşitli kanserlerde Siklin D1 gen ekspresyonu değişmektedir. Bu da Siklin D1 düzensizliğinin tümör oluşumunda katkısı olduğunu düşündürmektedir. Siklin bağımlı kinaz inhibitörü olan p16 tümör, supressör gen olarak tanımlanmaktadır. Birçok kanser türünde p16 geni metilasyon, delesyon, mutasyon gibi yollarla inaktivasyona uğramaktadır(7-11). Ki-67 ise hücre döngüsünün G1, S, G2 fazlarında rol alan nükleer bir antijendir. Ki-67 ekspresyonunun tümöral hücre çoğalması ve tümöral büyüme ile yakın ilişkisi olup patolojik tanısallıkta rutin olarak proliferasyon belirteci olarak kullanılmaktadır(12-14).

Bu çalışmada mesane ürotelyal karsinom nedeniyle transüretal rezeksiyon(TUR) yapılan hastalarda Siklin D1, p16, Ki-67 belirteçlerinin; tümörün ilk evresi, grade, rekürrens, progresyon ve mortalite ile ilişkilerini değerlendirmeyi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya 2007- 2015 tarihleri arasında TUR yapılan ve mesane ürotelyal karsinom tanısı konan 149 hasta dahil edildi. Tüm patolojik kesitlerin orijinal tanıları doğrulandı. Hastalar operasyon öncesi kemoterapi ve/veya radyoterapi almayanlar arasından seçildi. Hasta kayıtlarından cinsiyet, yaş, ilk gradeleri, CIS varlığı ve/veya yokluğu, rekürrens, progresyon, hastanın statüsü not edildi. Hematoksilin eozin kesitleriyle karşılaştırıldıktan sonra parafin blokların uygun yerlerinden 4 mm çapında silindirik örnekler alındı. Bu işlem doku mikro dizin cihazı (Manual Tissue Microarray, Quick Ray, Unitima, Co. Ltd., Seoul, Korea) kullanılarak gerçekleştirildi. Bu doku örnekleri immunhistokimyasal boyama için tekrar parafinli bloklara gömülerek lizinli lamlara 4 µm kalınlığında kesitler alındı. Daha sonra bu lamlar tam otomatik immunhistokimyasal boyama cihazında (Leica Bond-Max, Melbourne, Australia) Şiklin D1 (Thermo Scientific, ER 2, 1/25), p16 (Novocastra, ER 2, 1/100) ve Ki- 67 (Biogenex, ER 2, 1/20) belirteçleri ile işleme tabi tutuldu.

Siklin D1 için tümör hücrelerinin %25 inden fazlasında koyu nükleer immunoaktivite gözlemlenenler pozitif kabul edildi(14). P16 için hem nükleer hem de sitoplazmik boyanma miktarına göre; hiç p16 tutmayanlar 0,0-30% oranında tutulum gösterenler 1, 31-60% oranında tutulum gösterenler 2, 61-90 oranında tutulum gösterenler 3, 91-100% oranında tutulum gösterenler 4 puan olarak değerlendirildi. Ayrıca p16 tutulum yoğunluğuna göre zayıf, orta ve güçlü olmak üzere ikinci bir değerlendirme yapıldı. İstatiksel analiz için bu iki değerlendirme final skorlamasına tabi tutuldu. Final skorlaması neticesinde p16 skoru 0 çıkanlar negatif, 5% den daha yüksek çıkanlar pozitif olarak kabul edildi(15). Ki -67 için nükleer boyanan hücre yüzdelere göre hesaplandı. 400 lük büyütmede her kesit için, 500 ile 1000 arası hücre 5-6 alanlarda sayıldı. Ki 67 boyanma oranı 0-10% arasında ise skor 0, 11-25% arasında ise skor 1, 26-50% arasında ise skor 2, 50% den fazla boyanmış ise skor 3 olarak kabul edildi (16). Mikroskopik değerlendirme için Olympus BX53 mikroskobu (Tokyo, Japonya) kullanıldı. Bu değerlendirmeler semikantitatif olarak gerçekleştirildi.

İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis test ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U Test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi, Fisher's Exact test, Fisher-Freeman-Halton test ve Yates' Continuity Correction test (Yates düzeltilmeli Ki-kare) kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,01$ ve $p < 0,05$ düzeylerinde değerlendirildi

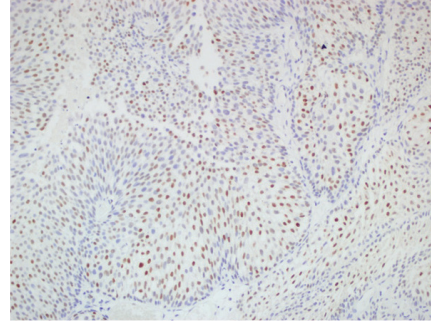
Sonuçlar

Çalışmaya katılan olguların yaşları 37 ile 98 yıl arasında değişmekte olup, ortalama $67,58 \pm 10,89$ yıldır. Çalışmaya katılan olguların %74,5'i erkek, %25,5'i kadındır. Olguların 17 sinde CIS mevcut iken, 132 sinde mevcut değildir. İlk PT evresine göre olguların 107 si Ta-T1 evresinde iken, 42 si T2-T4 evresindedir. 66 olgu düşük grade sahip iken 83 olgu yüksek grade sahiptir. 73 olguda rekürrens, 46 olguda progresyon gözlemlenmiştir. 111 olgu hayatta, 38 olgu ise yaşamlarını kaybetmiştir (Tablo 1).

Tablo 1: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

Yaş (yıl)		Min-Mak	Ort±SS
		37-98	67,58±10,89
		n	%
Cinsiyet	Erkek	111	74,5
	Kadın	38	25,5
Yaş Grupları	< 65 yaş	61	40,9
	≥ 65 yaş	88	59,1
CIS	Yok	132	88,6
	Var	17	11,4
İlk PT	Ta-T1	107	71,8
	T2-T4	42	28,2
Grade	Düşük	66	44,3
	Yüksek	83	55,7
Rekürrens	Rekürrens (-)	76	51,0
	Rekürrens (+)	73	49,0
Progresyon	Progresyon (-)	103	69,1
	Progresyon (+)	46	30,9
Statü	Yaşıyor	111	74,5
	Ex	38	28,5
Gruplar	Rekürrens (+) Progresyon (+)	47	31,5
	Rekürrens (+) Progresyon (-)	33	22,1
	Rekürrens (-) Progresyon (-)	69	46,3

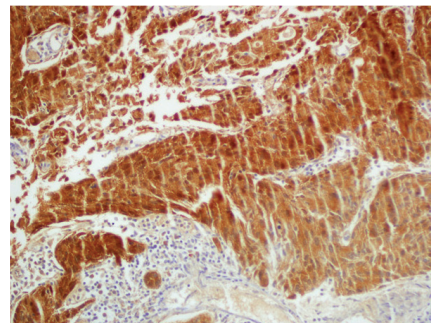
Siklin D1 skorları ilk pT evresi Ta-T1, düşük grade, rekürrens ve progresyon görülmeyen olgularda, ilk pT evresi T2-T4 olan, yüksek grade, rekürrens ve progresyon görülen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif bulunmuştur ($p < 0,01$) (Resim 1).



Resim 1: Düşük gradeli mesane ürotelyal karsinomunda artmış Siklin D1 ekspresyonu (x200)

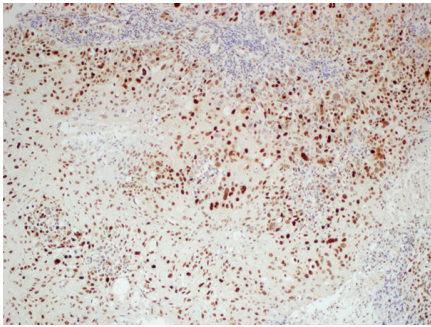
CIS varlığı ve statüye göre ise Siklin D1 skorları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0,05$). Hem rekürrens hem progresyon olan, rekürrens olan progresyon olmayan, ne rekürrens ne de progresyon olmayan olguların Siklin D1 pozitifliğinin karşılaştırıldığı gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,01$). Rekürrens ve progresyon görülmeyen olgularda pozitiflik oranı, diğer olgulara göre anlamlı düzeyde yüksektir (Tablo 2).

P16 skorları yüksek grade (Resim 2), rekürrens görülen ve mortalite yüksek görülen olgularda pozitiflik oranı anlamlı düzeyde yüksektir ($p < 0,01$). İlk pT evresine, CIS varlığına ve progresyon varlığına göre p16 skorları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0,05$). Hem rekürrens hem progresyon olan, rekürrens olan progresyon olmayan, ne rekürrens ne de progresyon olmayan olguların karşılaştırıldığı gruplarda da p16 skorları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0,05$) (Tablo 2).



Resim 2: Yüksek gradeli mesane ürotelyal karsinomunda artmış p16 ekspresyonu (x200)

Ki-67 skorları ilk pT evresi Ta-T1, düşük grade, rekürrens ve progresyon görülmeyen olgularda high (skor 3) görülme oranı, ilk pT evresi T2-T4 olan, yüksek grade (Resim 3), rekürrens ve progresyon görülen olgulara göre anlamlı düzeyde düşüktür ($p < 0,01$). Ex olan olgularda high (skor 3) Ki-67 görülme oranı, yaşayan olgulara göre anlamlı düzeyde yüksektir ($p < 0,01$). Gruplara göre olguların Ki-67 skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 2).



Resim 3: Yüksek gradeli mesane ürotelyal karsinomunda artmış Ki-67 ekspresyonu(x200)

Tablo 2. Tanımlayıcı özelliklerin p16/Ki-67/ Siklin D1 ölçüm değerleri ile ilişkisi

		P16		Ki-67S		iklin D1			
		0	1	0	12		30		1
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
İlk PT Evresi	Ta-T1	36 (33,6)	71 (66,4)	9 (8,4)	48 (44,9)	37 (34,6)	13 (12,1)	37 (34,6)	70 (65,4)
	T2-T4	11 (26,2)	31 (73,8)	0 (0,0)	7 (16,7)	18 (42,9)	17 (40,5)	29 (69,0)	13 (31,0)
	p	*0,493				*0,001**			*0,001**
Grade	Düşük	35 (53,0)	31 (47,0)	7 (10,6)	36 (54,5)	18 (27,3)	5 (7,6)	15 (22,7)	51 (77,3)
	Yüksek	12 (14,5)	71 (85,5)	2 (2,4)	19 (22,9)	37 (44,6)	25 (30,1)	51 (61,4)	32 (38,6)
	p	*0,001**				*0,001**			*0,001**
CIS	Negatif	43 (32,6)	89 (67,4)	9 (6,8)	48 (36,4)	46 (34,8)	29 (22,0)	57 (43,2)	75 (56,8)
	Pozitif	4 (23,5)	13 (76,5)	0 (0,0)	7 (41,2)	9 (52,9)	1 (5,9)	9 (52,9)	8 (47,1)
	p	*0,632				*0,248			*0,615
Rekürrens	Yok	30 (39,5)	46 (60,5)	5 (6,6)	31 (40,8)	32 (42,1)	8 (10,5)	25 (32,9)	51 (67,1)
	Var	17 (23,3)	56 (76,7)	4 (5,5)	24 (32,9)	23 (31,5)	22 (30,1)	41 (56,2)	32 (43,8)
	p	*0,051				*0,026*			*0,004**
Progresyon	Yok	36 (35,0)	67 (65,0)	5 (4,9)	41 (39,8)	46 (44,7)	11 (10,7)	39 (37,9)	64 (62,1)
	Var	1 (23,9)	35 (76,1)	4 (8,7)	14 (30,4)	9 (19,6)	19 (41,3)	27 (58,7)	19 (41,3)
	p	*0,251				*0,001**			*0,029*
Statü (Mortalite)	Yaşıyor	41 (36,9)	70 (63,1)	9 (8,1)	43 (38,7)	46 (41,4)	13 (11,7)	45 (40,5)	66 (59,5)
	Exitus	6 (15,8)	32 (84,2)	0 (0,0)	12 (31,6)	9 (23,7)	17 (44,7)	21 (55,3)	17 (44,7)
	p	*0,026*				*0,001**			*0,165
Gruplar	Rekürrens (+) Progresyon (+)	14 (29,8)	33 (70,2)	4 (8,5)	14 (29,8)	16 (34,0)	13 (27,7)	26 (55,3)	21 (44,7)
	Rekürrens(+) Progresyon (-)	6 (18,2)	27 (81,8)	0 (0,0)	10 (30,3)	14 (42,4)	9 (27,3)	19 (57,6)	14 (42,4)
	Rekürrens(-) Progresyon (-)	27 (39,1)	42 (60,9)	5 (7,2)	31 (44,9)	25 (36,2)	8 (11,6)	21 (30,4)	48 (69,6)
	p	*0,099				*0,109			*0,007**

Tartışma

Son yıllarda düzenleyici moleküllerin sinyal iletim yollarında üstlendikleri yolun tanımlanması hücrel yaşama, apoptoz, çoğalma, metastaz ve invazyon gibi tümöre bağlı süreçleri anlamaktaki ufukumuzu genişletmiştir(17). Ana nedeni mutasyonlar olan apoptoz değişiklikleri karsinogenezde, kanser hücrelerinin hayatlarını devam ettirmede, hastalığın metastaz ve invazyon yapma kapasitelerini belirlemede önemli rol oynarlar(18). Genlerin epitelyal mesenşimal geçiş, apoptozis ve anjiogenesis ile ilişkisi birçok çalışmada incelenmiş olsa da, mesane kanser olgularının gidişatının belirlenmesinde daha köklü, tanısal değeri daha yüksek tanımlamalara ihtiyaç vardır(19-22).

Son yıllarda artan oranlarda mesane kanser olgularında prognostik belirteçler için ciddi harcamalar yapılmaktadır. Bu belirteçlerden biri olan Siklin D1'in mesane kanserinin prognozunu belirlemedeki yerini değerlendirmek için yapılan bir meta-analizde; artmış Siklin D1 boyanmanın iyi prognozla birlikte olduğu ancak bu konuda sınırlı çalışmalar bulunduğu, yeni ve geniş serili çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır(22). Bizim 149 vakalık çalışmamızda; Siklin D1 boyanma oranı ilk pT evresi Ta-T1, düşük grade, rekürrens ve progresyon görülmeyen olgularda, ilk pT evresi T2-T4, yüksek grade, rekürrens ve progresyon görülen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunması(p<0,01) boyanma oranı ile bu prognostik faktörler arasında ki ters ilişkiye dikkat çekmektedir. Diğer bir yandan Siklin D1 negatifliği yüksek rekürrens ve progresyon görülme riski ile birliktelik içermektedir.

P16 hücre siklusunun G1-S kontrol evresinde Rb proteinlerini artırmak suretiyle rol almaktadır. Bu nedenle p16 eksikliği Rb protein eksikliğine yol açar ki buda uygunsuz hücre proliferasyonuna neden olur(6-11). P16/ Siklin D1 /Rb yolunu inaktive olmasının mesanede ürotelyal karsinoma yol açtığı bilinmektedir(5,11). Bizim çalışmamızda; artmış p16 skorları ile yüksek grade, rekürrens görülen ve artmış mortalite olgularda daha anlamlı düzeyde yüksek bulunması daha önce yapılan nadir çalışmalarını desteklemektedir ve önemlidir(p<0,01).

Kas invazyonu olmayan mesane tümörlerinde yapılan çalışmalarda tümör rekürrens ve progresyonunun Ki-67 indexine bağlı olduğu başarıyla gösterilmiştir(12-14). Bizim çalışmamızda; Ki-67 skorları ilk pT evresi Ta-T1, düşük grade, rekürrens ve progresyon görülmeyen olgularda yüksek (skor 3) görülme oranı, ilk pT evresi T2-T4, yüksek grade, rekürrens ve progresyon görülen olgulara göre anlamlı düzeyde düşüktür(p<0,01). Ayrıca Ex olan olgularda yüksek (skor 3) Ki-67 boyanma oranı, yaşayan olgulara göre anlamlı düzeyde yüksektir(p<0,01). Bu sonuçlar Ki-67 nin mesane karsinomunda prognostik belirteç olarak faydalı olduğunun bir göstergesidir.

Diğer yandan Ki-67 ve p16 boyanmanın mesane kanseri

rekürrens ve progresyonunu gösteren bağımsız belirteçler olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (23-26). Bizim çalışmamızda ise Ki-67/p16 ise birlikte yüksek grade, rekürrens ve artmış mortalitesi ile istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Buna ilaveten Siklin D1/Ki-67 birlikte, tümörün ilk pT evresi yüksek olanlarda, yüksek grade olanlarda, rekürrens ve progresyon görülen tümörlerde istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, Siklin D1/p16 birlikte yüksek grade ve rekürrens görülen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Siklin D1/p16/Ki-67 belirteçlerinin mesane kanserlerinde prognozla ilişkisi tek tek veya ikili kombine olarak az sayıda da olsa çalışılmakla beraber üçünün birarada değerlendirildiği bir çalışmaya literatürde rastlamadık. Siklin D1/p16/Ki-67 belirteçlerinin üçünü birden karşılaştırdığımız çalışmamızda yüksek grade ve rekürrens ile istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Sonuç olarak; mesane tümörlü hastalarda rekürrens ve prognoz belirlenmesinde rutin olarak tümör çapı, grade, stage gibi parametreler kullanılmakta ise de çoğu zaman bu parametreler tümör gidişatının belirlenmesinde yeterli olmamaktadır. Mesane ürotelyal karsinomlu hastalarda Siklin D1/p16/Ki-67 ekspresyonunun tümörün yüksek gradeliği ve rekürrensiyle istatistiksel olarak anlamlı bir birlikteliği olması bu belirteçlerin mesane ürotelyal karsinom için prognostik bir belirteç olarak kabul edilebileceğini göstermesi açısından önemlidir.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

Teşekkür: Prof. Dr. Abdullah Aydın hocamıza katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Kaynaklar

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2012;62:10-29.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D: Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011;61:69-90.
3. Tadin T, Krpina K, Stifter S, Babarovic E, Fuckar Z, Jonjic N. Lower cyclooxygenase-2 expression is associated with recurrence of solitary non-muscle invasive bladder carcinoma. Diagn Pathol 2012;7:152.
4. Goyal S, Singh UR, Sharma S, Kaur N. Correlation of mitotic indices, AgNor count, Ki-67 and Bcl-2 with grade and stage in papillary urothelial bladder cancer. Urol J 2014;11:1238-47.
5. Niehans GA, Kratzke RA, Froberg MK, Aeppli DM, Nguyen PL, Geradts J: G1 checkpoint protein and p53 abnormalities occur in most invasive transitional cell carcinomas of the urinary bladder. Br J Cancer 1999;80:1175-84.
6. Strauss M, Lukas J, Bartek J: Unrestricted cell cycling and cancer. Nat Med 1995;1:1245-6.
7. Raspollini MR, Minervini A, Lapini A, Lanzi F, Rotellini M, Baroni G, et al. A proposed score for assessing progression in pT1 high-grade urothelial carcinoma of the bladder. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2013;21:218-27.



8. Salehinejad J, Sharifi N, Amirchaghmaghi M, Ghazi N, Shakeri MT, Ghazi A. Immunohistochemical expression of p16 protein in oral squamous cell carcinoma and lichen planus. *Ann Diagn Pathol* 2014;18:210-3.
9. Rawish KR, Desouki MM, Crispens MA, Fadare O. Conventional endometrioid adenocarcinomas of the endometrium recurring as clear cell tumors: comparative immunohistochemical analyses. *Ann Diagn Pathol* 2013;17:270-5.
10. van Bogaert LJ. P16INK4a immunocytochemistry/immunohistochemistry: need for scoring uniformization to be clinically useful in gynecological pathology. *Ann Diagn Pathol* 2012;16:422-6.
11. Chatterjee SJ, George B, Goebell PJ, Alavi Tafreshi M, Shi SR, Fung YK, et al. Hyperphosphorylation of pRb: a mechanism for RB tumour suppressor pathway inactivation in bladder cancer. *J Pathol* 2004;203:762-70.
12. Ding W, Gou Y, Sun C, Xia G, Wang H, Chen Z, et al. Ki-67 is an independent indicator in non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC); combination of EORTC risk scores and Ki-67 expression could improve the risk stratification of NMIBC. *Urol Oncol* 2014;32:13-9.
13. Pich A, Chiusa L, Formiconi A, Galliano D, Bortolin, P, Comino A et al. Proliferative activity is the most significant predictor of recurrence in noninvasive papillary urothelial neoplasms of low malignant potential and grade 1 papillary carcinomas of the bladder. *Cancer* 2002;95:784-90.
14. Sgambato A, Migaldi M, Faraglia B, De Aloysio G, Ferrari, P, Ardito R, et al. Cyclin D1 expression in papillary superficial bladder cancer: its association with other cell cycle-associated proteins, cell proliferation and clinical outcome. *Int J Cancer* 2002;97:671-8.
15. Sugianto J, Sarode V, Peng Y. Ki-67 expression is increased in p16-expressing triple-negative breast carcinoma and correlates with p16 only in p53-negative tumors. *Hum Pathol* 2014; 45: 802-9.
16. Wang L, Feng C, Ding G, Zhou Z, Jiang H, Wu Z. Relationship of TP53 and Ki67 expression in bladder cancer under WHO 2004 classification *J BUON* 2013;18: 420-4.
17. Fahmy M, Mansure JJ, Brimo F, Yafi FA, Segal R, Althunayan A, et al. Relevance of the mammalian target of rapamycin pathway in the prognosis of patients with high-risk non-muscle invasive bladder cancer. *Hum Pathol* 2013;44:1766-72.
18. Reed JC. Dysregulation of apoptosis in cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2941-53.
19. Baumgart E, Cohen MS, Silva Neto B, Jacobs MA, Wotkowicz C, Rieger-Christ KM, et al. Identification and prognostic significance of an epithelial-mesenchymal transition expression profile in human bladder tumors. *Clin Cancer Res* 2007; 13:1685-94.
20. Shariat SF, Bolenz C, Karakiewicz PI, Fradet Y, Ashfaq R, Bastian PJ, et al. p53 expression in patients with advanced urothelial cancer of the urinary bladder. *BJU Int* 2010;105:489-95.
21. Fauconnet S, Bernardini S, Lascombe I, Boiteux G, Clairotte A, Monnien F, et al. Expression analysis of VEGF-A and VEGF-B: relationship with clinicopathological parameters in bladder cancer. *Oncol Rep* 2009;21:1495-504.
22. Ren B, Li W, Yang Y, Wu, S. The impact of cyclin D1 overexpression on the prognosis of bladder cancer: a meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology* 2014;1:1.
23. Krüger S, Mahnken A, Kausch I, Feller AC. P16 immunoreactivity is an independent predictor of tumor progression in minimally invasive urothelial bladder carcinoma. *Eur Urol* 2005;47:463-7.
24. Bartoletti R, Cai T, Nesi G, Girardi LR, Baroni G, Dal Canto M. Loss of P16 expression and chromosome 9p21 LOH in predicting outcome of patients affected by superficial bladder cancer. *J Surg Res* 2007;143: 422-7.
25. Santos LL, Amaro T, Pereira SA, Lameiras CR, Lopes P, Bento MJ, et al. Expression of cell-cycle regulatory proteins and their prognostic value in superficial low-grade urothelial cell carcinoma of the bladder. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:74-80.
26. Yurakh AO, Ramos D, Calabuig-Fariñas S, López-Guerrero JA, Rubio J, Solsona E, et al. Molecular and immunohistochemical analysis of the prognostic value of cell-cycle regulators in urothelial neoplasms of the bladder. *Eur Urol* 2006;50:506-15.

Sorumlu Yazar: İlyas Sayar

Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Erzincan Türkiye

Email: drilyassayar@hotmail.com

Çocuklarda ambliyopi ve ülkemizdeki görme tarama programı

Amblyopia in children and vision screening program in our country

Tayfun Şahin¹, Yelda Buyru Özkurt²

¹Buldan Göğüs Hastalıkları Hastanesi, Göz Kliniği, Denizli, Türkiye

²Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz kliniği, İstanbul, Türkiye

GelişTarihi: 24.02.2017

KabulTarihi:17.04.2017

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.295005

Öz

Çocukluk çağının en sık rastlanılan sağlık problemlerinden birisi de göz hastalıklarıdır. Göz taramaları ile bu hastalıkları erken dönemde tanımak ve tedavisine başlamak mümkündür.

Göz patolojilerinin çoğu ambliyopi oluşturarak görme kaybına sebep olurlar. Ambliyopi, 45 yaş altındaki kişilerde görme azlığına yol açan tüm travmalar ve diğer oküler hastalıklardan daha önde yer almaktadır. Ambliyopinin toplumda görülme sıklığı %1 ile %3.2 arasında değişmektedir.

Bu çalışmanın amacı oldukça sık görülen, toplum sağlığını yakından ilgilendiren, zamanında gerekli müdahale ile tedavi edilebilen göz tembelliği hastalığının önemini vurgulamak ve ülkemizde daha önceden rutinde mevcut olmayan, yakın zamanda başlatılan ulusal göz tarama programıyla ilgili bilgi vermektir.

Anahtar Kelimeler: Ambliyopi, görme taraması, görme azlığı.

Abstract

Eye diseases are one of the most common health problems in childhood. It is possible to recognize and treat these diseases in the early period with eye examinations.

Most of the eye pathologies that cause vision loss by creating amblyopia. Amblyopia is more frequency than all trauma and other ocular diseases that cause visual impairment in people under 45 years of age. The incidence of amblyopia is varies between 1% and 3.2% in the society.

The aim of this study is to emphasize the importance of eye lacunar disease, which is very common, closely related to community health, which can be treated with timely intervention, and to give information about the recently started national eye examination programs, which have not been performed before in our country.

Keywords: Amblyopia, visual screening, vision loss

Giriş

Çocuklarda yapılacak göz taramaları ile pek çok ciddi görme azlığı ile sonuçlanabilecek hastalıkları ve oküler anatomik bozuklukları saptamak mümkündür. Bunun için de bazı göz hastalıklarının erken teşhis ve tedavisine ihtiyaç vardır.

Göz problemleri çocukluk çağında en sık rastlanan dördüncü sağlık problemidir ve göz taramaları bu durumu ortaya çıkarmak için başvurulan en hayati yöntemdir [1]. Retinal anormallikler, katarakt, glokom, göz kaslarındaki dengesizlikler, oküler ortamdaki opasiteler ve oküler belirti veren bazı sistemik hastalıklar dikkatli bir muayene ile rahatlıkla ortaya konabilir. Çocukluktaki ambliyopi, şaşılık ve kırma kusurları gibi çok önemli patolojilerin erken tanı ve tedavisi ile çocuğun görsel potansiyelini maksimize etmek olasıdır. Bu problemler en azından okulda yetersiz bir performans, en kötüsü ise körlükle sonuçlanabilecek bir çocukluk çağı yaşanmasına sebep olabilir [2].

Ambliyopi bir çok göz patolojisinin sonucu olarak ortaya çıkan erken tedaviye başlanmadığında kalıcı görme kaybıyla sonuçlanan toplum sağlığını etkileyen bir hastalıktır. Bu yüzden ambliyopiyi erken dönemde tanımak ve tedavisine başlamak oldukça önemlidir.

Ambliyopi

Tanım

Ambliyopi, görme gelişimi esnasında gözlerden birinde veya ikisinde belirgin görsel yoksunluk ya da anormal binoküler etkileşimi sonucu ortaya çıkabilen, görme keskinliğinin belirgin olarak azaldığı ve uygun tedaviyle geri dönüşü olabilen bir durumdur [12]. Ambliyopinin en sık nedenleri şaşılık ve anizometropidir [3,4].

Ambliyopi terimi Yunanca “donuk görme” anlamına gelen “amblys” ve “göz” anlamındaki “ops” sözcüklerinden oluşmaktadır ve “göz tembelliği” anlamında kullanılmaktadır. Albrecht von Graefe, ambliyopiyi ‘hastanın az gördüğü fakat hekimin hiçbir şey görmediği durum’ olarak tanımlamıştır [5]. Klinik pratikte ambliyopi; tek gözde Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (GK) ≤ 0.8 ya da her iki göz GK arasında Snellen eşelinde ≥ 2 sıra fark olması olarak kabul edilmiştir ancak gerçek anlamda ambliyopi 20/20 sırasından birkaç harf görememekten el hareketi düzeyine kadar değişebilmektedir [6].

Ambliyop gözde kontrast sensitivitede azalma, cisimlerin şekillerinde bozukluk ve uzaysal lokalizasyonları algılamada azalma da saptanmaktadır.

İlk 2-3 yaş, çocukların ambliyopiye en duyarlı oldukları yaştır ve duyarlılık çocuk 6-7 yaşına ulaşana kadar yani görsel gelişim tamamlanıp, retinokortikal yolların ve görsel merkezlerin anormal görsel girdilere dirençli olduğu döneme kadar azalarak devam eder [7].

Görsel deneyimler sonucu kortikal nöronların bir takım fonksiyonel özellikler kazanmasına nöral plastisite denir. Nöral plastisenin devam ettiği dönem, ambliyopinin gelişmesi için sensitif veya kritik dönem olarak adlandırılır [8]. Görmenin en hızlı geliştiği, dolayısıyla ambliyopi gelişme riskinin en fazla olduğu dönem ilk 6 aydır [9].

Kritik dönem tüm görsel sistem fonksiyonları için farklıdır; spektral sensitivite için 3-6 ay, uzaysal rezolüsyon için 2 yıla kadar, binoküler fonksiyonlar için daha uzun kritik periyotlardan söz edilebilir. Kritik periyot ise tedavi ile görmenin artabileceği dönemi belirler. Bu dönem çeşitli çalışmalara göre 6-12 yaşına kadar sürmektedir [10]. Ambliyopi tedavisi ne kadar erken yaşta başlarsa binoküler tek görme ve derinlik hissi o kadar iyi gelişmektedir [3]. Epelbaum; şaşılığı olan ambliyop hastalarda kritik periyodun üç yaşa kadar önemli olduğunu, 8-12 yaşa kadar devam ettiğini belirtmiştir [8].

Erişkin yaşta iyi gözlerini herhangi bir nedenle kaybeden ambliyop olgularda ambliyop gözde meydana gelen görme artışı ile ilgili klinik deneyimler ve 7 yaş sonrasında ambliyopi tedavisine cevap veren olguların varlığı, nöronal şekillenmenin, hızı azalmakla birlikte kritik periyot sonrasında da devam ettiği fikrini desteklemektedir [11].

Prevelans

Görme azlığı nedenlerine bakıldığında, 45 yaş altında görme azlığının nedeni olarak ambliyopi, tüm travma ve diğer oküler hastalıkların önüne geçmektedir [12]. Ambliyopinin görülme sıklığı toplumdan topluma değişmekle birlikte %1 ile %3.2 arasında değişmektedir [13]. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ambliyopi sıklığını Ekinciler ve arkadaşları %1-3; Akyol ve arkadaşları ise %1.5-2.9 olarak bulmuştur [14,15]. Ambliyopide en önemli risk faktörü aile hikayesidir. Anne, baba veya kardeşlerde ambliyopi veya şaşılık olan çocukta ambliyopi riski, normal popülasyondan 4-6 kat fazladır. Down Sendromu, prematüre, düşük doğum ağırlığı, nörolojik anomaliler ve gelişimsel bozukluklar riski artıran diğer nedenlerdir [10].

Fizyopatoloji

Binoküler görme her iki göz tarafından görülen bir objenin, tek olarak algılanmasıdır. Binoküler görmenin varlığı füzyonun var olduğunu gösterir. Binoküler görme, bir objenin tek olarak algılanmasının yanı sıra, her iki gözün aynı anda kullanımı ile horizontal olarak yaklaşık 120 derecelik geniş bir görme alanı sağlanması, görüntü kalitesini artırarak tek gözle daha belirsiz görülen nesnelerin daha net görülmesi ve derinlik hissinin gelişebilmesine olanak verir [18].

Hayatın ilk 3-5 ayında binoküler duyuşal füzyon ve binoküler duyarlılık henüz gelişmemiştir. Füzyonal verjans göz hareketleri de aynı periyotta olgunlaşmaya başlar [16]. Binoküler görme hayatın ilk birkaç yılı içerisinde kazanılır ve gelişimi için bazı şartların olması gerekmektedir;

1. Her iki gözden berrak bir görüntü gelmesi
2. Beyindeki görme alanlarının, birbirinden hafifçe farklı iki görüntünün füzyonunu

temin edebilmek için gerekli beceriye sahip olması

3. İki gözün tüm bakış pozisyonlarına koordine olmasıdır [17].

Füzyon, her iki göz tarafından farklı algılanan tek bir objeye ait iki görüntünün, kortikal görme merkezlerinde birleştirilip üst üste çakıştırılmasıdır. Füzyon her ne kadar beyin tarafından gerçekleştirilse de ilk basamağı, her iki gözün retinasına düşen görüntülerdir. Bunun için, her iki gözün retinal korrespondans denilen uyum içinde olması gerekir. Normal retinal korrespondans ile bir objenin her iki foveolaya düşen görüntülerinin birleştirilerek tek olarak algılanmasına duyuşal füzyon denir. Bu aynı zamanda normal füzyon veya normal binoküler görme olarak da adlandırılabilir [18]. Füzyonun varlığı ya da yokluğu şaşılığın tanısı, tedavi ve prognozunda önemlidir. Füzyon kaybı diplopi ile sonuçlanır. Hasta füzyon yapamıyorsa şaşılık operasyonu sonrası binoküler görme oluşturulamaz. Bu nedenle füzyon yapamayan hastalarda cerrahi planlanırken daha dikkatli olunmalıdır [4].

Konfüzyon ve diplopi, şaşılık nedeni ile ortaya çıkan ve ambliyopinin patofizyolojisinin açıklanmasında yardımcı olan klinik terim ve bulgulardır.

Konfüzyon diplopiye nazaran daha nadiren gözlenir ve farklı cisimlere ait olan hayallerin her iki gözün retinalarının birbirlerine uyan korrespondan noktalarına düşürülmesi sonucu bu iki farklı cismin görüntülerinin eş zamanlı ve üst üste çakışmış şekilde algılanmasıdır [5].

Diplopi ise aynı cisme ait görüntünün iki gözün retinala-

rında korrespondan olmayan noktalara düşmesi nedeni ile cismin çift görülmesidir. Binoküler tek görmenin şaşılık nedeni ile sürdürülemediği sonucu oluşmaktadır [19].

Çocukluk dönemlerinde başlayan komitan, yani nonparalitık ve nonrestriktif kaymalarda diplopiyi önlemek amacıyla iki tür mekanizma geliştirebilir. Diplopiyi önlemek için geliştirilen bu duyuşal adaptasyon mekanizmalarından biri supresyon diğeri anormal retinal korrespondans (ARK)'tır. Hangi mekanizmanın gelişeceği kayma miktarına bağlıdır [18]. Ancak bu savunma ve adaptasyon mekanizmaları konfüzyon ve diplopiyi ortadan kaldırırken ambliyopi gelişimine neden olurlar.

Supresyon; binoküler bakış esnasında retinalardan biri üzerine düşen görüntünün aktif kortikal inhibisyonudur. Bu kortikal inhibisyon fizyolojik ya da patolojik olabilir. Fizyolojik supresyon normal binoküler tek görmenin sağlanması için şarttır.

Patolojik supresyon ise strabismus, konfüzyon, diplopi ve anizometri gibi nedenlere bağlı olarak gelişir. Patolojik supresyonun santral ve periferik olarak iki çeşidi bulunmaktadır.

Santral supresyonda kayan gözün foveasından gelen görüntü ihmale uğrarken, periferik supresyonda kayan gözün periferik retinasına düşen görüntü ihmal edilir. Supresyon sabit şaşılıklarda sadece kayan gözde izlenirken, alternan şaşılıklarda her iki gözde de gelişebilir. Supresyonun en önemli özelliklerinden bir tanesi sadece binoküler görme koşullarında mevcut olmasıdır. Monoküler bakışta supresyondan bahsedilemez. Supresyon erken çocukluk döneminde hızla yerleşir. Eriskin dönemi şaşılıklarında ise supresyon gelişmesi ihtimali çocukluk dönemine göre çok daha azdır ama supresyon gelişimi için belirli bir üst yaş sınırı yoktur. Aynı şekilde eriskin döneminde ambliyopi ve anormal retinal korrespondans gelişme ihtimali de oldukça düşüktür. Bu nedenle eriskin döneminde ortaya çıkan akkiz şaşılıklarda diplopi gelişmesi ihtimali çok yüksektir. Sonuç olarak bir hastada şaşılık ve normal retinal korrespondans varlığında diplopi yoksa supresyon gelişmiş demektir [18].

Anormal retinal korrespondans (ARK); kayan gözde ekstra-foveal bir retina alanının kaymayan gözün foveasıyla eşleşmesi anlamına gelir [20]. Bu adaptasyon kaybedilen binoküler tek görmenin yeniden kazanılması amacı ile oluşmaktadır. Bir diğeri deyişle anormal retinal korrespondans diplopiden korunmak için geliştirilmiş bir adaptasyon mekanizmasıdır. Anormal retinal korrespondansta, korrespondan olmayan retinal elemanların kortikal yön değerleri

yeniden oluşturulur. Uzun süren anormal retinal korrespondans geri dönüşüzdür, bu nedenle yerleşmiş anormal retinal korrespondans vakalarında cerrahi sonrası gözler ortoforik hale getirildiğinde hastada kalıcı diplopi gelişebilir.

Sonuç olarak; konfüzyondan korunmak için santral supresyon gelişir. Diplopiden korunmak için periferik supresyon ve/veya ARK gelişir. Hem periferik hem de santral supresyon, ambliyopi ile sonuçlanır.

Sınıflandırma

Burian, ambliyopiyi fonksiyonel ve organik (görme kaybının geri dönme olasılığı düşük olan formu) olarak ikiye ayırır [12]. Fonksiyonel ambliyopi çocuklardaki görme azlığının en sık nedenidir [21]. Von Noorden'in ileri sürdüğü sınıflama ise şöyledir [12];

1. Strabismik ambliyopi
2. Anizometropik ambliyopi
3. Vizüel deprivasyon ambliyopisi
4. İdiopatik ambliyopi
5. Organik ambliyopi
6. Nistagmusa bağlı ambliyopi

Ambliyopi nedenlerine bakıldığında, 1/3 olgunun şaşılık ambliyopisi, 1/3'inin anizometropik ambliyopi, geriye kalan 1/3'inin ise anizometri ile şaşılığın beraber olduğu mikst ambliyopi olduğu görülmüştür [22]. Ambliyopi nedenini araştırmak için yapılan çalışmaların bazılarında şaşılık en sık neden, bazılarında ise anizometri en sık neden olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmalarda farklılığın nedeni sosyoekonomik düzeyle açıklanmıştır. Sosyoekonomik düzeyi yüksek toplumlarda kontroller erken yaşlarda yapıldığı için anizometri tedavi edilmekte ve ambliyopi gelişimi engellenmiş olmaktadır. Bu nedenle sosyoekonomik düzeyi yüksek toplumlarda şaşılık ambliyopisi, sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda anizometrik ambliyopi daha sık görülmektedir [23].

Deprivasyon ambliyopisi ise en az görülen (\square %3) ambliyopi tipidir [24].

Şaşılık ambliyopisi

Bazı kaynaklara göre en sık ambliyopi nedenidir [21]. Şaşılığı olan hastalarda ambliyopi gelişme oranı 14.7 kat artmaktadır [25]. Şaşılık ne kadar erken başlamış ve uzun sürmüş ise o kadar derin ambliyopi oluşur ve tedavisi zorlaşır. Alternan fiksasyon varlığında her iki gözde cisme odaklanma olduğu için ambliyopi riski çok daha az olmaktadır.

Ancak görme kaybı olmasa da binoküler görme kaybı gelişebilmektedir [26].

Şaşılık etiyojisi halen kesinlik kazanmış değildir. Şaşılığın ortaya çıkmasında düşük doğum ağırlığı, gebelikte sigara içilmesi, hipermetropik kırma kusuru, irksal farklılıklar gibi predispozan faktörler öne sürülmüştür. Çalışmalar kalıtsal etiyojiye işaret etmektedir.

İç şaşılık dış şaşılıktan daha fazla ambliyopiye neden olur. Bunun sebebi, iç şaşılıklarda fiksasyon yapmayan gözün foveasının, fiksasyon yapan gözün dominant olan temporalı ile yarışması, dış şaşılıklarda ise fiksasyon yapmayan gözün foveasının fikse eden gözün dominant olmayan nazali ile yarışmasıdır.

Ekzotropyadaki ambliyopinin daha az olmasının diğer nedenleri çocukluk döneminde intermittan olması ve fiksasyonun alternan olmasıdır.

Ekzotropyadaki ambliyopi kritik dönemdeki anizometriye bağlıdır.

Hipertropiyası olanlar baş pozisyonu geliştirerek füzyon sağlayabilir ve dolayısıyla bunlarda ambliyopi çok nadiren gelişir [12].

Şaşılık ambliyopisi doğuştan 5.5 yaşına kadar oluşabilir. Başarılı bir şekilde tedavisi ve takibi yapılmadığı durumda 9-10 yaşına kadar tekrar oluşabilir. Kayması olan çocuklarda fiksasyon tercihinin gelişimi en sık bir yaşında olmaktadır (9 ay ile 2 yaş arasında değişmektedir), fakat 8-9 yaşına kadar da oluşma olasılığı vardır [27].

Anizometropik Ambliyopi

Anizometri iki göz arasında iki dioptri ve üzeri sferik fark ve/veya bir dioptri ve üzeri silendirik fark olmasıdır. Gözler arasında kırma kusuru farkından dolayı, refraksiyon kusuru fazla olan gözde ambliyopi oluşur. Burada ambliyopi nedeni bir gözde hayalin net oluşması ve diğer gözde hayalin bulanık oluşması sonucu, bulanık olan gözden gelen görüntülerin baskılanmasıdır. Anizometropik ambliyopide binoküler görme gelişimi olumsuz yönde etkilenmektedir [12,28].

Anizometropik ambliyopide, iki gözün kırıcılık değerleri arasındaki fark arttıkça ambliyopi riski ve derinliği de artar [28]. Anizometropik ambliyopi hipermetropik gözlerde daha sık, miyopik gözlerde daha az görülmektedir. Miyopik anizometri, refraksiyon farkı 5 dioptriden fazla olmadığı sürece genellikle belirgin ambliyopiye neden olmaz. Ancak hipermetropik anizometri sıklıkla şiddetli ambliyopi ile ilişkilidir. 1,5D gibi küçük hipermetropi farkları belirgin

ambliyopiye neden olabilirken, 3D gibi anizometri görme keskinliğini 0,1 düzeyine düşürebilen şiddetli ambliyopi ile sonuçlanabilir. Miyopik anizometropik ambliyopi, genellikle hafiftir ve geç çocukluk döneminde bile tedaviye cevap verebilir. Ancak hipermetropik ambliyopiyi 4-5 yaşlarından sonra tedavi etmek sıklıkla zordur. Bu farkın muhtemel iki nedeni vardır. Birincisi, miyopi genellikle görsel gelişime izin verecek şekilde kritik periyottan sonra ortaya çıkar. İkinci neden, miyopik anizometropide daha fazla miyopik olan göz yakın görme, daha az miyopik olan göz uzak görme için kullanılır. Akomodasyon iki göz arasında eşit miktarda ve eş zamanlı gerçekleştiği için hipermetropik anizometroplarda bir gözde netlik sağlandığında diğer gözde de netlik sağlanması için akomodasyon uyarısı olmayacaktır ve hipermetropinin fazla olduğu tarafta görme kronik olarak bulanık olacak, ambliyopi gelişecektir. Ambliyopi gelişiminde fikse eden gözdeki hipermetropi derecesi ve ekzantrik fiksasyonun varlığı da önemlidir [29].

Anizometropinin optik olarak düzeltilmesinin yol açabileceği anizokoni de bir başka ambliyojenik faktör olarak karşımıza çıkar. Farklı büyüklükteki retinal görüntüler füzyon için engel teşkil ederler [12].

Mikst Tip Ambliyopi

Şaşılık ve anizometropik ambliyopinin birlikteliğine mikst ambliyopi denir. Ambliyopi prevelansı üzerine yapılan çalışmalarda ambliyopi nedeni olarak %50 anizometri, %19 şaşılık, %27 mikst ve %4 deprivasyon gösterilmiştir. Anizometri ve şaşılığın birlikte olması şaşılık etiolojisinde karışıklığa neden olmaktadır. Ambliyopinin primer (anizometriye bağlı) veya sekonder (şaşılığa bağlı) yada ikisinin bir kombinasyonu olup olmadığını izah etmek güçtür. Bazı kaynaklarda şaşılığa ambliyopinin neden olmadığı, alternan fiksasyonu engelleyecek anizometri ve inkomitan kaymanın neden olduğu belirtilmiştir [30].

Vizüel Deprivasyon Ambliyopisi

Retinanın yeterli uyarım almaması nedeni ile oluşan görme azalması ile karakterize ambliyopidir. Bunun nedeni de küçük yaşlarda tek gözün herhangi bir nedenle kapalı kalmasıdır. Görme sisteminin geliştiği kritik periyotta görülen konjenital kataraktlar, erken yaşlardaki travmatik katarakt, blefaropitozis, korneal opasiteler, vitreus hemorajisi, retina dekolmanı, vitritis, pitozise sebep olan hemanjiom ve uzun süreli oklüzyon deprivasyon ambliyopisine neden olabilir [31].

Klinik

Ambliyopide esas etkilenen görme keskinliği olmakla birlikte bu olgularda binoküler fonksiyonlarının da bozulduğu bilinmektedir.

Strabismik ambliyopide, kayma derecesinin miktarı ile ambliyopi derinliği arasında bağlantı yoktur. Ancak şaşılık ne kadar erken yaşta başlar ve tedavisiz kalırsa, ambliyopi derinliği de o oranda yüksek olacaktır [19].

Tedavi

Ambliyopi, çocuk, aile ve hekim arasında iyi bir iletişim ve uzun süreli takip gerektiren bir sağlık sorunudur. Tedavinin başarı merkezinde, tedaviye uyum vardır. Tedaviye başlama yaşı ve hastanın tanı aldığı başlangıç görme keskinliği ambliyopi tedavisindeki kritik noktalardır. İlk 5 yaşta tedavisine başlanan vakalarda yanıt üst seviyede iken, 10 yaşına doğru tedaviye çok daha az yanıt alınmaktadır [19]. Bu nedenle erken yaşta toplum taramaları çok önemlidir. Refraksiyonun eğer uygun olursa 10. ayda, uygun değilse 12. ayda profilaktik olarak düzeltilmesinin erken başlangıçlı akomodatif ezotrophia ve ambliyopi oranını önemli oranda düşürdüğü gösterilmiştir [29]. Genel kanı tarama ve tedavilerin 9. aydan önce yapılmasıdır.

Ambliyopi tedavisinin prognozu ambliyopinin tipine ve derinliğine bağlıdır. Çalışmalara göre genel olarak prognoz iyiden kötüye doğru anizometropik, şaşılık ve strabismik-anizometropik (mikst) ambliyopi şeklinde bulunmuştur [19].

Tedavinin amacı, fiksasyon yapan gözün görme olayındaki etkisinin ortadan kaldırılması, az gören gözün kullanılmaya zorlanması, fikse eden gözün uyarılması ile ortaya çıkan ve ambliyop gözü etkileyen inhibitör etkinin sonlandırılması ve ambliyop gözle mümkün olan en kısa sürede en net foveal görüntünün sağlanmasıdır [18].

Tedavi Yöntemleri

1. Refraksiyon kusurunun düzeltilmesi
2. Kapama tedavisi
3. Farmakolojik ve/veya optik penalizasyon
4. Medikal tedavi
5. Pleoptik tedavi
6. Cambridge Stimülatörü tedavisi (CAM tedavisi)
7. Nörovizyon Tedavisi

Tüm ambliyopilerde ilk yapılması gereken hastanın var olan refraksiyon kusurunun tam olarak düzeltilmesidir.

Ambliyop gözlerde akomodasyon yapma gücü azaldığı için tam olarak düzeltilmemiş hipermetropi kompanse edilemez. Bu nedenle hipermetropisi bulunan tüm ambliyop gözlere sikloplejik değer tam olarak verilmelidir. Aynı şekilde daha nadiren de olsa karşılaşılan yüksek miyopiye bağlı ambliyopide de tedavi öncesinde mutlaka refraksiyon tam olarak düzeltilmeli ve diğer ambliyopi tedavisi yöntemlerine bundan sonra devam edilmelidir [32].

Hipermetropik anizometropide 1 D, astigmatik anizometropide 1 D, miyopik anizometropide 3 D üzeri potansiyel ambliyopjenik risk oluşturur ve mutlaka düzeltilmesi gerekir. Ambliyopi tanısı tam olarak konmadan önce gözlük verilerek 18. haftaya kadar refraktif adaptasyon ile görme artışı sağlanabilir [33].

Kapama tedavisinde amaç fiksasyon yapan gözün belirli bir süre kapatılması ile özellikle yakın görmenin zorlanarak netleştirilmesidir. Bu nedenle kapama tedavisi esnasında hastanın ambliyop gözü yakındaki parlak renkli ve dikkat çekici cisimler ya da şekillerle ilgilenmeye zorlanmalıdır. Kapama tedavisi süresi hastanın yaşı, ambliyopinin derinliği ve tedaviye verilen yanıt sonucu hekim tarafından belirlenir. Ciddi ambliyoplarda 6 saat ve tam gün kapama, orta düzey ambliyoplarda 2 saat ile 6 saat kapama karşılaştırılmış ve sonuçları aynı bulunmuştur [34]. Özellikle erken çocukluk döneminde kapama yapılan gözde hızla ambliyopi gelişebileceğinden, hasta sık aralıklarla muayene edilmeli ve gerekirse kapama tedavisine haftanın bir ya da iki günü ara verilmelidir [19].

Penalizasyon tedavisi, iyi gören gözde yakın görmenin, ambliyop göze oranla daha bulanık hale getirilmesi esasına dayanmaktadır. Hastanın iyi gözüne atropin damlatılarak veya iyi göze yüksek hipermetrop cam uygulanarak (optik penalizasyon) yapılabilir [19]. Ancak atropinli gözün çeşitli oranlarda akomodasyon yapabildiği bilinmektedir. Bu nedenle sadece 2/10 ve üzeri görme keskinliğine sahip ambliyop gözlerde denenmesi önerilmektedir. Penalizasyonun binokulariteyi pek çok çalışmada kapamadan daha fazla arttırdığı saptanmıştır [35].

Medikal tedavi, oksijen inhalasyonu, etanol, strikinin, B vitamini, barbitüratlar ve vasodilatör ajanlar kullanılmışlardır. Fakat hiç birisi ambliyopi tedavisinde kendisine kalıcı bir yer bulamamıştır. Beta-blokerlerin norepinefrin sistemini aktive ederek nöral plastisiteyi arttırdıkları da ileri sürülmüştür. Levadopa/Karbidopa ambliyopide denenmiş diğer ilaçlardır. Levadopa özellikle görme gelişimini tamamlamış daha ileriki yaşta olgularda veya kapama yapamayacak kadar görmesi düşük olgularda görme keskinliğini bir miktar arttırarak tedaviye uyumu arttırmak için kullanılabilir. Ancak kullanım süresinin ve dozunun tam

belirlenmemiş olması ve muhtemel yan etkileri (bulantıkusma, ruh hali değişiklikleri, baş dönmesi, ağız kuruluğu, baş ağrısı) nedeniyle kullanımı sınırlıdır [36].

Pleoptik tedavi, fovea korunarak parlak bir ışıkla maküla uyarılmaktadır. Bu işlem için pleptofor denilen bir oftalmoskop kullanılır. Maküla uyarılmasıyla fiksasyonun santralleştirilmesine çalışılır. Kapama tedavisi ile kombine edilebilir. Son yıllarda sosyoekonomik nedenlerden dolayı terk edilen bir yöntemdir.

CAM tedavisi, ambliyop gözün yedi dakika yavaş dönen, yüksek kontrastta, değişik uzaysal frekansta siyah beyaz görseller ile uyarılması prensibine dayanır. Bu tedavi metodunda amaç yüksek kontrastlı çizgisel uyaranlar ile görme sisteminde fonksiyonunu kaybetmiş hücrelere tekrar fonksiyon kazandırılmasıdır. CAM görme uyarımı kapama ve diğer ambliyopi tedavilerinin yapılamadığı veya bu tedavilerden sonuç alınamayan olgularda alternatif tedavi seçeneği olarak kullanılmıştır. Ancak kapama tedavisine herhangi bir üstünlüğü olmadığı için sonradan terk edilmiş olan bir yöntemdir [37].

Nörovizyon tedavisi, NeuroVision™, bilgisayar ve kişiye özel program kullanılarak yapılan çalışmalar ile görmeyi direkt beyne öğretmek görme artışı sağlayan bir teknolojidir. Bu uygulamadaki görsel uyarılar direkt beyindeki görme merkezini uyarır, kontrast duyarlılığı yükselterek görme keskinliğini ve kalitesini artırır. Yetişkinlerde göz tembelliğinin tedavisine yönelik, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından bugüne kadar onaylanmış tek tedavidir. Söz konusu teknoloji, görsel işlemlerden sorumlu beyin hücrelerini etkileyen özel ve hassas görsel stimülasyon yoluyla görmeyi iyileştirir. Bu etkili stimülasyon beyindeki görsel işlemeyi çoğaltarak, görmede keskinliği ve kaliteyi artırır. Tedavi, bir bilgisayar ekranı önünde gerçekleştirilen yaklaşık 40 göz egzersizi seanslarından oluşur. Her bir seans yaklaşık 30-40 dakikadır ve hasta bu seansların çoğunu evinde yapar [38].

Genel anlamda tüm ambliyopi vakalarında takip 10-12 yaşına kadar devam ettirilmelidir. Tedavi kesildikten sonra elde edilen görme düzeyinde azalma olabilir, bunun nedeni, fikse eden gözün inhibitör etkisinin sürüyor olmasıdır. Prospektif çalışmalarda olguların yaklaşık dörtte birinde tedavi kesildikten sonra 1 yıl içinde regresyon görülmüştür. Regresyon için saptanan risk faktörleri; 1,5D'nin üzerinde hipermetropik anizotropi, başlangıçta görme keskinliğinin düşük, ambliyopinin derin olması, şaşılık ve anizotropinin birlikte olması olarak belirtilmektedir.

Kapatma veya penalizasyon tedavisinin kesilmesinden sonra en az 1 yıl yakın aralıklarla daha sonra senelik olarak izlenmek zorundadır. Risk altındaki çocuklarda daha iyi gören gözün refraksiyon kusuru ambliyopik göze göre artırılıp veya azaltılarak yani optik penalizasyon ile ambliyopik gözün fiksasyonunu sürdürmesi sağlanabilir. Kapatmanın azaltılarak kesilmesi veya 2 saat idame kapama tedavisi de regresyonun önlenmesi açısından önerilmektedir [18].

Ülkemizde daha önceleri rutinde ulusal bir tarama programı uygulanmadığı için, ambliyopisi olan çocukların tanınması ve tedavilerinin başlanması gecikmekteydi. Geç saptanan bu olgularda görme kaybı kalıcı hale gelmekteydi. Ayrıca bu çocuklarda psikososyal bozukluklar, motor beceri gelişiminde gerilikler ve okul başarısının etkilenmeleri gibi birçok problem ortaya çıkabilmekteydi [39].

Bu yüzden bakanlığımız ilerde kalıcı görme kaybıyla sonuçlanacak göz hastalıklarının erkenden tanınip gerekli tedavinin başlanması için 2016 yılı nisan ayında göz tarama programını ülkemiz genelinde başlatmıştır.

Tarama programı ülkemizde ;

• 0-3 aylık bebeklere “Çocuk İzlem Protokolleri” kapsamında Aile Hekimlerince göz taraması yapılır. Bir üst merkeze sevk edilen bebeklerin muayenesi ise göz hastalıkları uzmanları tarafından yapılır.

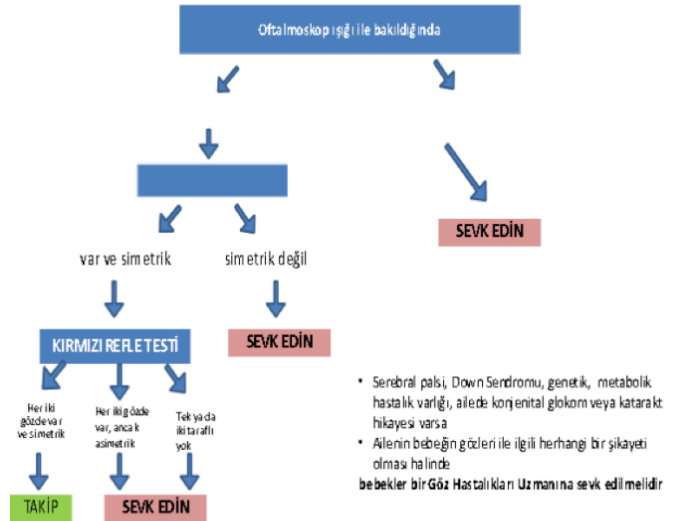
• 36-42 aylık çocuklara Aile Sağlığı Merkezlerinde (ASM), Aile Hekimi tarafından kırmızı refle testi yapılır ve Aile sağlığı Elemanlarınca (ASE) “Lea Sembol Testi” ile ilgili ailelere eğitim verilir. ASE tarafından, annesinin kucağında, tek göz kapatılarak, 3 metre mesafeden “Lea Sembol Testi” ile görme keskinliği testi yapılır. Teste uyum göstermeyen çocukları aileleri evde Lea Sembol Testini çalıştırır. Sonrasında bu çocukları aileleri 1 hafta içinde ASM’ye tekrar getirirler ve bu çocukların görme keskinliği bakılır’ şeklinde uygulanmaktadır.

Tarama

Görünüşte sağlam olan kişilere bazı testler, muayeneler veya diğer yöntemler uygulanarak henüz tanısı konulmamış bilinmeyen hastalık veya bozuklukların yaklaşık olarak belirlenmesi, başka bir deyişle şüpheli hastaların sağlamlardan ayrılmasıdır. Tarama testinin mutlaka kesin tanı koydurucu olması gerekmez. Pozitif veya şüpheli semptom veren kişiler, kesin tanının konulması ve gerekli tedavinin uygulanması için daha geniş olanaklar ile tekrar incelenmelidir.

Sağlık bakanlığımızın görme taramasında oluşturduğu protokol ve izlenmesi gereken yol şekil 1 ve şekil 2 de şematik olarak gösterilmektedir.

0-3 AY BEBEKLER İÇİN GÖZ MUAYENESİ AKIŞ ŞEMASI

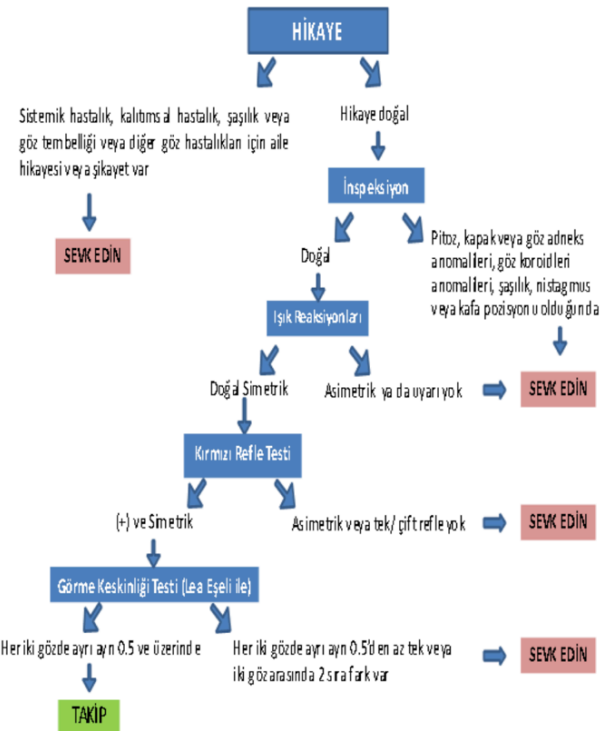


32 hafta ve altındaki tüm prematürel ve 1500 gram ve altında doğan tüm bebekler 4. haftada Prematüre Retinopatisi açısından değerlendirilmek üzere göz muayenesi için sevk edilmelidir.

Retinoblastom, Konjenital Glokom ve Konjenital Katarakt şüphesi olan bebekler acilen göz hastalıkları uzmanına sevk edilmelidir.

Şekil 1. 0-3 ay arası bebekler için görme muayenesi akış şeması

36-42 AY ÇOCUKLAR İÇİN GÖRME MUAYENESİ AKIŞ ŞEMASI



Şekil 2. 36-42 ay arası çocuklar için görme muayenesi akış şeması

Sonuç

Bakanlığımızın başlattığı bu tarama programıyla göz hastalıklarının erken tanısı ve tedavisi mümkün olmakta ve bu yolla daha sağlıklı bir toplum hedeflenmektedir.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkarıya dayalı bir ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Wasserman RC, Croft CA, Brotherton SE. Preschool vision screening in pediatric practice: A study from the pediatric research in office settings (PROS) network. *Pediatrics* 1992; 89: 834-40.
2. Committee on practice and ambulatory medicine, section on ophthalmology. Eye examination and vision screening in infants, children, and young adults. *Pediatrics* 1996; 98:153-7.
3. Denny M, Daniel J. *Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology 2003; 1:9-12.
4. Ali Şefik Sanaç: Şaşılık ve Tedavisi. 2. Baskı Ankara 2002 pp75-121, 235- 67.
5. Revell, MJ: *Strabismus. A history of orthoptic techniques*. London. 1971. Barrie&Jenkins Ltd., p.164.
6. Burian HM., Von Noorden GK.: *Binocular vision and ocular motility, the theory and management of strabismus*. St-Louis: the C.V Mosby Company. 1974; 219-423.
7. Optik Refraksiyon Rehabilitasyon Temel Bilgiler. Bölüm 13. Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları No:12 Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti. İstanbul; 2010:167-75.
8. Epelbaum M, Millevet C, Buisseret P, Pupier JL. The sensitive period for strabismic amblyopia in humans. *Ophthalmol* 1993; 100: 323-6.
9. Elston J.S., Timmus C. Clinical evidence for the onset of the period in infancy. *Br J Ophthalmol*. 1992; 76:327-8.
10. Von Noorden GK. Examination of patient III. Sensory signs, symptoms and adaptations in strabismus. In: *Binocular Vision and Ocular Motility*. Mosby year book, Fifth ed. 1996. Chapter 13, 216-23.
11. Mintz-Hittner HA, Fernandez KM. Successful amblyopia therapy initiated after age 7 years. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 1535-41.
12. Von Noorden GK. Amblyopia. In: Lampert R. (Eds). *Binocular vision and ocular motility*. 6th ed. St Louis: CV Mosby Company; 2002. p.246-97.
13. Eibschitz-Tsimhoni M, Friedman T, Naor J. Early screening for amblyogenic risk factors lowers the prevalence and severity of amblyopia. *J AAPOS*. 2000; 4:194-9.
14. Ekinci ÖF, Mirza E, Telcioğlu G, Doğu S, Kayseri ili merkez ilkokullarında kırma kusurları, şaşılık, ambliyopi ve konverjans yetmezliği yönünden bir araştırma. 23. Ulusal Türk Oft. Kong. Bült. Adana, 1989:392-5.
15. Akyol N, Sezer E, Aslan L, Oğuzöncül F, Dinç E. Elazığ il merkezinde ambliyopi ve ambliyojenik faktörlerin prevalansı üzerine bir çalışma. *Türkiye Klinikleri Oftalmoloji*. 2000; 9:77-82.
16. Birch EE, Shimojo S, Held R. Preferential-looking assessment of fusion and stereopsis in infants aged 1 to 6 months. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26:366-70.
17. Bengisu Ü. Şaşılık. 4. baskı, Ankara: Palme Yayıncılık, 1998: 229-46.
18. Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları, Şaşılık 2008 pp 29-33, 37-46, 57-65.
19. Sanaç AŞ, Şener EC. Şaşılık ve Tedavisi. 2. Baskı, sayfa 83-94.
20. Bagolini B. Anomalous correspondence: definition and diagnostic methods. *Doc Ophthalmol*. 1967; 23:638-51.
21. Von Noorden GK. Amblyopia: A multidisciplinary approach. The Proktor lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1985; 26:1704-16.
22. Pediatric Eye Disease Investigator Group. The clinical profile of moderate amblyopia in children younger than 7 years. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120:281-7.
23. Vital-Durand F, Ayzac L. Tackling amblyopia in human infants. *Eye*. 1996; 10:239-44.
24. Hatt S, Antonio-Santos A, Powell C, Vedula SS. Interventions for stimulus deprivation amblyopia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 19:3.
25. Sjöstrand J, Abrahamson N. Risk factors in amblyopia. *Eye*. 1990; 4:787-90.
26. Laws D, Noonan CP. Binocular fixation pattern and visual acuity in Children strabismic amblyopia. *Jour Pediatric Ophthalmol*. 2000; 1:24-8.

27. Diamond GR. Ocular manifestastion-amblyopia. Yanoff on CD-ROOM edition. Barcelona,Spain: Mosby international Ltd.:1996:12,1-6.
28. Weakly D. The association between anisometropia, amblyopia in the absence of strabismus. Am Oph Society. 1999;97:987-1021.
29. Kutschke BJ, Scott WE, Keech RV.(1991) Anizometropic amblyopia. Ophthalmol 98:258.
30. Campos E, Schiavi C, Benedetti P. Suppression alone is not the cause of amblyopia in strabismus. Invest Aphthamol Vis Sci 1992; 33: 1338-42.
31. Brooks SE. Amblyopia. Ophthalmol Clin North Am. 1996;9:171-84.
32. PEDIG. Treatment of strabismic amblyopia in children with refractive correction. Am J Ophthalmol 2007 June;143:1060-3.
33. Atilla H. Ambliyopi ve tedavisi. Turkiye Klinikleri J Ophthalmol 2010;3:1-8.
34. PEDIG. A randomized trial of prescribed patching regimens for treatment of severe amblyopia in children. Ophthalmology 2003;110:2075-87.
35. PEDIG: The course of moderate amblyopia treated with atropine in children: Experience of the Amblyopia Treatment Study. Am J Ophthalmol 2003;136:630-9.
36. Rashad MA. Pharmacological enhancement of treatment for amblyopia. Clin Ophthalmol. 2012;6:409-16.
37. Güven S, Uzunel D, Köse S, Üretmen Ö , Eğrilmez S. Ambliyopi tedavisinde CAM görme uyarınının etkinliği. Turk J Ophthalmol. 2007;37:149-55.
38. Yalçın E, Sivrikaya H, Mudun B, Şerefhan F, Şener B. Ambliyopi-de Nörovizyon Sonuçlarımız. 43. Türk Oftalmoloji Derneği Kongre Kitabı. 11- 15. Kasım 2009, Antalya, Türkiye.
39. Gönül Ş, Okudan S. Ambliyopi Göz Tembelliği. Selçuk Pediatri. 2013;1:265-70.

Sorumlu Yazar: Dr. Tayfun Şahin,

Buldan Göğüs Hastalıkları Hastanesi, Göz Kliniği,

Denizli, Türkiye

E-mail: drtayfunsahin82@hotmail.com

Cerrahi girişimlerin Lewy body demansa etkisi: iki olgu sunumu

Impact of surgery on Lewy body dementia: two cases presentation

Bekir Enes Demiryürek¹, Bilgehan Atılgan Acar¹, Mustafa Ceylan², Esra Demiryürek³, Selçuk Yaylaci⁴

¹Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, Sakarya, Türkiye

²Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, Erzurum, Türkiye

³Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Sakarya, Türkiye

⁴Rize Fındıklı Devlet Hastanesi Dahiliye Kliniği, Rize, Türkiye

Geliş Tarihi: 30.03.2016

Kabul Tarihi: 05.09.2016

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.293150

Öz

Lewy body demans Alzheimer hastalığından sonra ikinci sıklıkta görülen nörodejeneratif demanstır. Kardinal bulguları bilişsel bozukluk, görsel halüsinasyonlar ve motor bulgular (parkinsonizm)dir. Aynı zamanda REM (rapid eye movement) uyku davranış bozukluğu ve ciddi nöroleptik duyarlılığı ve disotonominin varlığı tanıyı destekleyici bulgulardır. Lewy body demans tanılı olgularda post operatif bilişsel bozuklukta artış ve post operatif deliryum normal yaşlı popülasyonu ile Alzheimer hastalığı ve diğer demans olgularına göre daha sık görülmektedir. Bu yazıda biri 65 yaşında kalça kırığı nedeniyle cerrahi operasyon sonrası hipoaktif deliryum ve sonrasında bilişsel fonksiyonlarda bozulmada artış gözlenen, diğeri 60 yaşında sonrası hiperaktif deliryum ve bilişsel bozulmada artış gözlenen iki adet erkek olası Lewy body demans olgusu sunduk. Lewy body demans olgularında cerrahi sonrası komplikasyonların erken tanısı ve tedavisinin ciddi morbidite ve mortaliteyi önlemede oldukça etkin olduğu akılda tutulmalıdır. Ayrıca klinisyenler Lewy body demans olgularında preoperatif ve intraoperatif dönemde komplikasyon gelişimini azaltmak için olası riskleri saptamalı ve en aza indirmeye çalışmalıdırlar.

Anahtar Kelimeler: Lewy body demans, cerrahi, bilişsel fonksiyon, deliryum

Abstract

Lewybody dementia is a neurodegenerative dementing disorder. It is most common form of dementia after Alzheimer's disease. Dementia with Lewy bodies is primarily characterized as cognitive edecline, visual hallucinations and motor features (parkinsonism). Other clinical symptoms include REM (rapid eye movement) sleep behavior disorder, serious neuroleptic sensitivity and dysautonomia support diagnosis. Both postoperative cognitive deficit and post operatif delirium are more common in elderly patients with Lewy body dementia than normal elderly patients and elderly patients with other dementias such as Alzheimer disease. We presented two men cases; first case 65years old occured post operatif cognitif deficit and post operatif hypoactive delirium after pelvic fracture operation and the other one 60 years old occurred postoperative cognitive deficit and postoperative hyperactive delirium after appendicitis surgery. In patients with Lewy body dementia, early diagnosis and treatment of surgery complications are very effective to prevent morbidity and mortality. Also clinicians should determine and reduce probable risks of preoperative and intra operative complications in patients with Lewy body dementia.

Keywords: Lewy body dementia, surgery, cognition, delirium

Giriş

Lewy Body Demans (LBD) Alzheimer hastalığından sonra ikinci sıklıkta görülen nörodejeneratif demans tipidir [1]. LBD, nörodejeneratif hastalıkların alfasinükleopati grubundandır. Kardinal bulguları kendisinin ve ailesinin günlük yaşamını etkileyen bilişsel fonksiyonlarda bozukluk, görsel halüsinasyonlar ve ekstrapiramidal motor bulgular (parkinsonizm) dir. Aynı zamanda REM uyku davranış bozukluğu (RDB) ve ciddi nöroleptik duyarlılığı ve disotonominin varlığı tanıyı destekleyici bulgulardır [2].

LBD olan yaşlı olgularda post operatif bilişsel bozuklukta artış (POBBA) ve post operatif deliryum (POD) normal yaşlı populasyonu ile Alzheimer tipi demans ve diğer demans olgularına göre daha sık görülmektedir [3]. Sık görülmeyen ve farklı klinik gidişatı olan LBD hastalarının bir çoğunda klinisyenlerin farkındalığı yeterli olmadığı için preoperatif, intraoperatif ve post operatif dönemde klinik tablosunda kötüleşme gelişebilmekte ve özürülük oranı artmaktadır [3].

Mekanizması tam bilinmemekle birlikte LBD da bilişsel bozuklukta artış ve deliryum tablosunun Alzheimer hastalığına benzer patogeneze den meydana geldiği düşünülmektedir [4].

Bu yazıda cerrahi işlem sonrası deliryum gelişen ve bilişsel bozuklukta artış gözlenen iki adet olası LBD olgusu sunulmuştur.

Olgu 1: 65 yaşında erkek hasta 4 yıldır parkinsonizm (bradikinezi ve rijidite), demans ve görsel halüsinasyonları mevcut idi. Parkinsonizmden 6 ay sonra bilişsel bozukluk belirtileri başlayan hastanın klinik takipte görsel halüsinasyonlarının da gözlenmesi nedeniyle olası LBD ön tanısı ile takip edilmekteydi. Parkinsonizm nedeniyle levodopa-benserazid 500 mg/ gün, demans nedeniyle donepezil 10 mg/ gün almaktaydı. Görsel halüsinasyonlar nedeniyle ketiapin 25 mg/gün alıyordu. Daha önceden görsel halüsinasyonlar nedeniyle verilen haloperidol ve olanzapin ile hastanın psikotik bulgularında artış gözlenmişti. Kalça kırığı nedeniyle başka bir merkezde genel anestezi ile opere olduktan sonra parkinsonizm semptomlarında ve bilişsel yıkımda artış gözlendiği için tarafımıza başvurdu.

Özgeçmişinde LBD haricinde başka hastalık yoktu. Nöro-

lojik muayenesinde bilinç konfuze idi. İşbirliği kısıtlı, yer ve zaman oryantasyonu bozuktu. Kişileri tanıyabiliyordu. Motor muayenede tüm ekstremitelerde rijidite ve bradikinezi mevcuttu. Görsel halüsinasyonlar yoktu. Serumda laboratuvar parametreleri normaldi. Elektroensefalografi (EEG) normaldi. Beyin MRI görüntülerinde periventriküller gliozis ve atrofi mevcuttu. Bilişsel testler işbirliği tam olmadığından yapılamadı.

Hastada hipoaktif deliryum düşünüldü. Destek tedavisi uygulanan hastanın tedavisi değiştirilmedi. Hastanın takipte işbirliği ile yer ve zaman oryantasyonu düzeldi. Ancak bilişsel durumu operasyon öncesine göre daha kötüydü. Bilişsel değerlendirme amaçlı yapılan SMMT (Standardize Minimental Test) ve MOCA (Montreal Bilişsel Değerlendirme) testleri sonucunda, günlük yaşam aktiviteleri, yakın ve uzak bellek ile yürütücü işlevlerde bozukluk belirlendi (MOCA skoru: 6 ve SMMT skoru: 13). Hasta taburcu edildi ve kliniğimize kontrole gelmeye devam ediyor.

Olgu 2: 60 yaş erkek hasta cerrahi servisinde işbirliği ve oryantasyon kaybı ile yoğun görsel halüsinasyonlar ve ajitasyonu olması nedeniyle değerlendirildi, 3 yıldır olası LBD tanısıyla başka bir klinikte takip edilen hasta 1 gün önce akut apandisit tanısıyla genel anestezi ile opere olduktan sonra uyandırıldığında bu durumda imiş. Özgeçmişinde olası LBD harici özellik yoktu. Levodopa 500 mg/ gün, rivastigmin 12 mg/ gün ve risperidon 2 mg/gün almaktaydı. Muayenesinde işbirliği ve oryantasyonu yoktu. Motor muayenede 4 ekstremitede yoğun rijidite ve bradikinezi vardı. Laboratuvar değerleri normaldi. EEG 'de yaygın teta dalga hakimiyeti mevcuttu ve MRI görüntülerinde atrofi mevcuttu. Herhangi bir enfeksiyon bulgusu yoktu. Hastada hipeaktif deliryum düşünüldü ve destek tedavisi ile risperidon 4 mg/güne çıkıldı. Ancak görsel halüsinasyonları ve ajitasyonu artan hastanın risperidon dozu azaltıldı ve ketiapin 50 mg / gün eklendi. Takipte hastanın ajitasyonu ve görsel halüsinasyonları kayboldu işbirliği ve oryantasyonu düzeldi. Bununla beraber unutkanlık yakınmasında belirgin artış mevcuttu. Bilişsel testlerde (MOCA skoru: 9 ve SMMT skoru: 15) özellikle yakın bellek ile yürütücü işlevlerde bozukluk ön plandaydı. Bilişsel fonksiyonlarında iyileşme görülmeyen hasta kontrollere gelmeye devam ediyor.

Tartışma

LBD olgularında cerrahi sonrası POBBA ve POD gelişiminde risk faktörleri uzun süreli anestezik madde ve cerrahi operasyona maruz kalma, operasyon anksiyetesi, ağrı ve yaştır. Aynı zamanda LBD olgularında çevresel ortamın değişmesi (hastane ve ameliyathane ortamı, gürültü gibi), post operatif yoğun medikasyon, solunumsal problemler, enfeksiyon ve eşlik eden kronik hastalıklar nedeniyle POBBA ve POD tabloları oluşabilmektedir [5].

Bilişsel bozukluk; bellek, lisan ve dikkat bozukluğu ile birlikte sosyal içe çekilme ile karakterizedir. POBBA tanısını koymak tanımlanmış net tanı kriterleri olmadığı için zordur. Bununla birlikte operasyon öncesi ve sonrası nöropsikometrik testler ile anlaşılabilmesi mümkündür. Birçok cerrahi işlemde görülmekle birlikte POBBA en sık olarak kardiyak cerrahi sonrasında geliştiğini bildiren çalışmalar mevcuttur [5]. Uzun süreli anestezik ajanlar ile intraoperatif dönemde hipoksi ve hiperkapni Alzheimer hastalığı olgularında POBBA olduğu belirtilmiştir [6]. Aynı zamanda serebral enfekt öyküsü Alzheimer hastalığı olgularında hipoksi ve hiperkapniye duyarlılıkta artış nedeniyle POBBA riski artmıştır [7].

Hipoksi ve hiperkapni, Alzheimer hastalığında amiloid beta miktarında artışa yol açar ve nöronal apoptozu tetikler. Bunun sonucunda ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri ile nöronal hasara bağlı POBBA'na yol açtığını bildiren çalışmalar mevcuttur. LBD'da POBBA mekanizması ile yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte yazarlar Alzheimer hastalığında cerrahinin bilişsel fonksiyonlara etkisinin benzer mekanizma olabileceğini bildiren görüşler mevcuttur [3,8]. Bizim olgularımızda operasyon önce kliniğimize başvurmadıklarından nöropsikometrik testler yapılmamıştı. Bununla birlikte anamnezinde operasyondan her iki olgunun yürütücü işlevleri sağlam iken post operatif dönemde bozulmuştu. Aynı zamanda cerrahi sonrası 1. olgunun günlük yaşam aktiviteleri de bozulmuştu. Bu nedenle iki olguda da POBBA düşünüldü.

Deliryum; akut olarak gelişen bilinç ve bilişsel fonksi-

yonlarda bozulmaların görüldüğü geçici olan konfuzyonel durumdur. Deliryumda esas olarak, beyin metabolizması bozulmakta ve sinir hücreleri yeterli oksijen ve glikoz alamaz hale gelmekte ve böylece beyin işlevleri bozulmakta ve komaya kadar giden bilinç bozuklukları olmaktadır [6-8]. Hipoaktif, hiperaktif ve miks tip olmak üzere üç evre deliryum görülebilmektedir. Yaşlılarda morbidite ve mortaliteye neden olduğundan deliryumun erken tanısı ve tedavisi önemlidir [7]. LBD hastalarında kolinerjik sistemdeki bozulma nedeniyle POD Alzheimer hastalığı olgularına benzer şekilde yaygın olarak görülmektedir. Bununla birlikte LBD olgularında POD Alzheimer ve diğer demans tiplerine göre daha sık görülmektedir. Ayrıca LBD olgularında tekrarlayan deliryum tablosu LBD olmayanlara göre çok daha sık görülmektedir [9].

POD tedavisinde altta yatan nedenin tedavisi, davranışçı tedavi ve çevresel ortamın düzeltilmesi önemli yer tutmaktadır. Ayrıca mix ve hiperaktif deliryum tedavisinde antipsikotik ilaçlar kullanılır. Bununla birlikte bir çok antipsikotik (özellikle haloperidol) LBD olgularında nöroleptik duyarlılığı ve psikotik bulgularda kötüleşmeye neden olabileceğinden düşük dozlarda ve dikkatli bir şekilde atipik antipsikotikler (risperidon, olanzapin, ketiapin gibi) verilmektedir [3,10]. Bu yazıdaki olgulardan birincisinde hipoaktif deliryum saptanıp çevresel şartların düzeltilmesi ve destek tedavisi ile düzeldi, ikinci olgumuzda ise hiperaktif deliryum saptanmıştı ve düşük doz antipsikotik (ketiapin) ve destek tedavisi ile düzeldi.

Sonuç olarak; LBD olgularında cerrahi sonrası komplikasyonlar sık görülmektedir. Bunların erken tanısı tedavisinin ciddi morbidite ve mortaliteyi önlemede oldukça etkin olduğu akılda tutulmalıdır. Ayrıca klinisyenler LBD olgularında preoperatif ve intraoperatif dönemde komplikasyon gelişimini en aza indirmek için olası riskleri saptamalı ve en aza indirmeye çalışmalıdırlar.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkarıya dayalı bir ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and meta analysis. *Alzheimers Dement*. 2013;9:63-75
2. Colette W, Nancy E, Rosanne G, Karen Y. Differentiating Alzheimer disease, Lewy body, and Parkinson dementia using DSM-5. *J NursePract*. 2014;10:262-70.
3. Farzana Pervin, Carolyn Edwards, Carol F. Lippa. Dementia With Lew Body: Impacts of Surgery. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2016;31:5-17.
4. Greicius MD, Geschwind MD, Miller BL. Presenile dementia syndromes: an update on taxonomy and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72:691-700.
5. Hu CJ, Liao CC, Chang CC, Wu CH, Chen TL. Postoperative adverse outcomes in surgical patients with dementia: a retrospective cohort study. *World J Surg*. 2012;36:2051-8.
6. Bilotta F, Doronzio A, Stazi E, et al. Postoperative cognitive dysfunction: toward the Alzheimer's disease patho mechanism hypothesis. *J AlzheimersDis*. 2010;22:81-9.
7. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The nun study. *JA-MA*. 1997; 277:813-7.
8. Webster NJ, Green KN, Settle VJ, Peers C, Vaughan PF. Altered processing of the amyloid precursor protein and decreased expression of ADAM 10 by chronic hypoxia in SH-SY5Y: no role for the stress-activated JNK and p38 signalling pathways. *Mol Brain Res*. 2004; 130:161-9.
9. Vardy E, Holt R, Gerhard A, Richardson A, Snowden J, Neary D. History of a suspected delirium is more common in dementia with Lewy bodies than Alzheimer's disease: a retrospective study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014; 29:178-81.
10. Downing LJ, Caprio TV, Lyness JM. Geriatric psychiatry review: differential diagnosis and treatment of the 3 D's—delirium, dementia and depression. *Curr Psychiatry Rep*. 2013; 15:365.

Sorumlu Yazar: Dr. Bekir Enes Demiryürek
Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği,
Sakarya, Türkiye,
E-Mail: bekirenes@mynet.com

Hirsutizm ile gelen geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi

Late onset congenital adrenal hyperplasia with incoming hirsutism

Engin Eren Kavak¹, Serkan Tursun², Şenay Arıkan Durmaz³, Aydın Çıfci¹

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

²Yaşam Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

³Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

Geliş Tarihi: 31.03.2016

Kabul Tarihi: 04.04.2016

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.293211

Öz

Konjenital adrenal hiperplazi adolesan dönemden sonra daha az görülmektedir ve bu geç başlangıçlı olan vakalar daha çok oligomenore ve hirsutizm nedeniyle araştırılırken tanı almaktadırlar. Özellikle polikistik over sendromu nedeniyle poliklinikte araştırılan kadın hastalarda bu tanının da göz önünde bulundurulmasına dikkat edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Konjenital adrenal hiperplazi, hirsutizm, polikistik over sendromu

Abstract

Congenital adrenal hyperplasia are less frequent after the adolescent period and late-onset cases that are mostly diagnosed in the course of investigating for oligomenorhea and hirsutism. Female patients who evaluated in the clinics for especially polycystic ovary syndrome should be taken into account this diagnosis in with consideration.

Keywords: Congenital adrenal hyperplasia, hirsutism, polycystic ovary syndrome

Giriş

Konjenital adrenal hiperplazi (KAH) genetik mutasyonlar sonucu kortizol biyosentezindeki enzim eksikliklerine bağlı ortaya çıkan bir durumdur. KAH bebeklik ve çocukluk döneminin en yaygın adrenal hastalığıdır. Kısmi enzim eksiklikleri adolesan dönemden sonra özellikle hirsutizm ve oligomenoresi olan fakat hafif virilizasyonu olan kadınlarda belirgin olarak görülebilir. Adolesan dönemden sonra çok daha az görülmektedir ve bu geç başlangıçlı kadınlar oligomenore ve hirsutizm vakalarının %5-25 sebebidir [1]. Hirsutizm kadınlarda normalde terminal kılların bulunmadığı, androjenlere hassas bölgelerde vellöz kılların terminal kıllara aşırı dönüşmesi ile karakterize erkek tipi kıl gelişimidir. Üreme çağındaki kadınların %5-10'u etkilenir ve en sık sebep PCOS dur. Prolaktin hormonunun fazla olması, adrenal bezin hiperfonksiyonu adrenokortikal yada over kanserleri ve kullanılan bazı ilaçlar da hirsutizm yapabilir.

Hirsutizm ayırıcı tanısında geç başlangıçlı non-klasik KAH'nin göz ardı edilmemesi amacıyla polikliniğimizde aşırı kıllanma nedeniyle araştırılan ve geç başlangıçlı KAH tanısı alan bir olgu sunuldu.

Olgu

Bizim olgumuz 22 yaşında bayan hastaydı ve aşırı kıllanma, sekonder amenore şikayeti ile endokrinoloji polikliniğine başvurdu. Daha önceden bilinen herhangi bir hastalığı ve ilaç kullanımı öyküsü yoktu. Hastanın ergenlik döneminden itibaren başlayan kıllanmada artış şikayeti son zamanlarda daha belirgin hale gelmiş, ilk dönemlerinden beri düzenli adet görememiş ve sekonder amenoresi vardı. Fizik muayenesinde yüz, boyun, göbük, bacak ve kollarında daha belirgin olan aşırı kıllanması mevcuttu. Modifiye Ferriman Galwey skoru > 12 idi. Yapılan ultrasonografik incelemesinde overlerinde yaygın boyutları 1 cm'nin altında kistik oluşumlar mevcuttu ve bu durum

polikistik over sendromu ile uyumlu idi. Laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımı normal, biyokimyasal parametreleri normaldi. Mensurasyonun üçüncü günü sabah bakılan bazal 17 hidroksi progesteron değeri 8,65 ng/ml ile yüksekti bu nedenle synacthen testine gerek görülmedi. Sabah bazal kortizol değeri 10,83 mcg/dl (6,2-19,4) idi ve 1 mg deksametazon supresyon testi sonrası kortizol değeri 0,59 mcg/dl olup baskılandığı için Cushing sendromundan uzaklaşıldı. Diğer hormonal parametreler ve biyokimyasal değerleri (DHEAS, androstenedion, insülin) normaldi.

Tartışma

Hirsutizm genç kadınlarda sık karşılaşılan patolojik durumlardan biridir. Olgumuzda geç başlangıçlı KAH saptanmış olup hirsutizm ayırıcı tanısında dikkat edilmesi gerekir. Çoğu kez hirsutizm, sekonder amenore, polikistik over görüntüsü nedeniyle PKOS ile karıştırılmaktadır. PKOS en sık 30 yaş altı kadınlarda görülen ve overde kalın bir over dokusu içinde iyi huylu birçok kist ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Akdeniz ülkeleri ve ortadoğuda hirsutizm sık görülmektedir. Bu kuşakta yer alan Türkiye’de Orta Anadolu’da yapılan önemli bir epidemiyolojik çalışmada özellikle PKOS tanısı ile izlenen kadınlarda non-klasik 11 beta hidroksilaz sıklığı %8,4 olarak bildirilmiştir [6,7].

Diğer bir çalışmada PKOS ve hirsutizm semptomları olan hastaların %33’ünde 21-hidroksilaz eksikliği bulunmuştur [8,9]. Androjen salgılayan tümörler, prolaktinoma, akromegali, tiroid hormon bozuklukları, androjen içeren ilaç kullanımı gibi pek çok durumun da ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekir. KAH’lı hastalarda adrenal insidentoloma sıklığı normal popülasyona göre fazla olduğundan dolayı adrenal insidentoloma ile karşılaşılan durumlarda pratikte geç başlangıçlı KAH da düşünülmesi gerekir [10,11].

Ambiguous genitalya ile genelde neonatal dönemde tanı konulan klasik KAH’nin aksine non-klasik KAH olguları çoğu kez puberte çağına kadar tanı almamaktadır. Non-klasik KAH’da 21-alfa hidroksilaz enziminin aktivitesi %20-50 oranında korunur. Klasik KAH’da virilizan tipte ise enzim aktivitesi %1’dir. Otozomal resesif olarak geçen bu hastalık hiperandrojenemi sendromlarının %1-2’sinde görülür. Klinik kişiden kişiye değişmekle birlikte genellikle menstruasyon bozuklukları ve infertilitenin yanısıra hirsutizm, frontal/temporal alopesi, akne, ciltte yağlanma gibi hiperandrojenemi bulguları ya da kliteromegali, erkek

tipi kas yapısı, ses kalınlaşması ve meme atrofisi gibi virilizm bulguları ile puberte çağında dikkat çeker [1,12].

Bizim hastamızda ise hirsutizm gibi hiperandrojenemi bulgusu olmasına rağmen virilizm saptanmadı. Virilizm eşlik eden olgularda non-klasik KAH tanısı konulmadan önce mutlaka androjen sekrete eden adrenokortikal karsinomanın ve over kanserlerinin ekarte edilmesi gerekir.

Hastalık en çok kadınlarda puberte çağında tanı aldığından reproduktif çağ boyunca en sık karşılaşılan polikistik over sendromundan ayırt etmek gereklidir. Klinik bulguların çakışması ve radyolojik görüntülemeye her iki hastalıkta da polikistik overlerin saptanması bu iki klinik antitenin ayırımı zorlaştırmaktadır. Non-klasik KAH olanlardaki PKOS sıklığı %1-19 olarak rapor edilmiştir [11,12]. Üstelik Rotterdam tanı kriterlerine göre polikistik over tanısı konulmadan önce mutlaka non-klasik KAH olgularının ekarte edilmesi gerekmektedir. Ayırıcı tanıda altın standart olarak kullanılan 17-OH progesteron değerleri non-klasik KAH’lı olgularda bazalde ölçümlerde normal sınırlarda bulunabilir. Bu nedenle dinamik bir test olan 250 mcg ACTH uyarı testinin (synacthen) yapılması bir gerekliliktir. Test sırasında 17-OH progesteron değerinin 800 ng/dl üzerine çıkması non-klasik KAH olduğunu gösterir. Erkeklerde ise non-klasik KAH tanısı koymak zordur. Androjen düzeyleri yardımcı olmaz. Genellikle testiste tesadüfen rastlanan adrenal rest tümörleri ile tanı alırlar [1,8].

Erdoğan ve ark. [7], 7 yıl boyunca PCOS tanısı ile tedavi almış bir 25 yaşındaki bir bayanda geç başlangıçlı non-klasik KAH ile birlikte adrenalde lokalize olan bir adenom nedeniyle gelişen Cushing sendromu olgusunu yakın zamanda bildirdiler. Bu nedenle hirsutizmle giden hastalıklar arasında overlap olabileceği unutulmamalıdır. Bizim hastamızda 1 mg deksametazon supresyon testi ile Cushing sendromu ekarte edilmiştir.

Tanı konulan hastalarda mutasyon analizlerinin de yapılması gerekir. KAH vakalarında çok sayıda farklı delesyonlar ve missense mutasyonlar vardır. CYP21A2 yetersizliği 6. kromozomun HLA-B lokusu ile yakın ilişkilidir ve HLA tipleri ve/veya DNA polimorfizmi heterozigot taşıyıcıları meydana çıkarmak ve bazı ailelerde etkilenmiş bireyleri teşhis etmek için kullanılabilir. Farklı hastalarda klinik görünüm değişkendir, kadının virilizasyonundan (CYP21A2) erkeğin feminizasyonuna kadar değişebilir. Ancak bizim olgumuzda teknik yetersizliklerden ve hastanın sosyoe-

konomik durumu yeterli olmadığından mutasyon analizi yapılamamıştır. Ancak hastamızda hipertansiyonun eşlik etmemesi 11 beta hidroksilaz eksikliğinin eşlik etmediğini düşündürmektedir. 11 beta hidroksilaz eksikliğine bağlı (CYP11B1) non-klasik KAH olgularında virilizasyon görülmez, bizim hastamızda da virilizasyon yoktu [1,12].

Tedavide çoğu kez adrenal kortizol sentezi yeterli olduğu için steroid replasman tedavisine gereksinim olmaz. Oral kontraseptifler yada antiandrojen tedavi birlikte verilmesi yeterli olur. Ancak synacthen testi sırasında kortizol düzeyleri yeterli değilse steroid replasmanı gerekebilir. Olgumuzda synacthen testi ile kortizol aksında eksiklik saptanmadığından steroid replasman tedavisi verilmemiştir. Ayrıca henüz fertilizasyon istemediğinden oral kontraseptif tedavi başlanılmıştır [1,12].

Sonuç olarak; ülkemizde polikistik over sendromu tanısı koymadan önce non-klasik geç başlangıçlı KAH tanısının ekarte edilmesi ve gereklilik halinde genetik danışmanlık verilmesi uygun olacaktır.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2013.
2. Yılmaz-Ağladioğlu S, Savaş-Erdeve Ş, Boduroğlu E, Önder A, Karaman İ, Çetinkaya S, Aycan Z. A Girl with Steroid Cell Ovarian Tumor Misdiagnosed as Non-Classical Congenital Adrenal Hyperplasia. The Turkish Journal of Pediatrics 2013; 55: 443-6.
3. Salim S, Shantha GP, Patel AD, et al. Virilizing ovarian steroid cell tumor in a 40 year old South Indian female: a case report. Cases J 2009; 2: 7521.

4. Stephens JW, Katz JR, McDermott N, et al. An unusual steroid-producing ovarian tumour: case report. Hum Repro 2002; 17: 1468-71.
5. Erdogan E, Pabuccu R, Ertek S, Israel S, Yılmaz B, Yılmaz H, Caglar G. Late-onset Congenital Adrenal Hyperplasia with Cushing Syndrome. Intern Med 53: 1955-1959, 2014 (DOI: 10.2169/internalmedicine. 53.0654).
6. Pang S. Congenital adrenal hyperplasia. Endocrinol Metab Clin North Am 1997; 26: 853-91.
7. Chrousos GP, Loriaux DL, Mann DL, Cutler GB Jr. Late-onset 21-hydroxylase deficiency mimicking idiopathic hirsutism or polycystic ovarian disease. Ann Intern Med 1982; 96: 143-8.
8. Yarman S, Dursun A, Oguz F, Alagol F. 2004 The prevalence, molecular analysis and HLA typing of late-onset 21-hydroxylase deficiency in Turkish woman with hirsutism and polycystic ovary. Endocr J 2004; 51: 31-6.
9. Unluhizarci K, Kula M, Dundar M. The prevalence of non-classic adrenal hyperplasia among Turkish women with hyperandrogenism. Gynecol Endocrinol 2010; 26: 139-43.
10. Gupta P, Goyal S, Gonzalez-Mendoza LE, et al. Corticotropin independent Cushing syndrome in a child with an ovarian tumor misdiagnosed as nonclassic congenital adrenal hyperplasia. Endocr Pract 2008; 14: 875-9.
11. Loh V, Krishnan B, Prentice M, Panahloo A, Seal L. Late onset congenital adrenal hyperplasia masquerading as subclinical Cushing's syndrome. Endocrine Abstracts 2009;19: 72.
12. Patel Y. Lange Internal Medicine. Fifth ed. Canada: McGraw Hill;2011.

Sorumlu Yazar: Serkan Tursun

Ankara Çankaya Yaşam Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

E-mail: drtursun @ hotmail.com

Kırım Kongo kanamalı ateşi ile karışan üriner sistem enfeksiyonu olan siroz olgusu

An overlap of urinary tract infection case in patients with cirrhosis looks as if Crimean Congo hemorrhagic fever

Taliha Karakök, Cemal Bulut, Salih Cesur, Pınar Gürkaynak, Çiğdem Ataman Hatipoğlu, Esra Kaya Kılıç, Sami Kınıklı, Ali Pekcan Demiröz

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi: 10.03.2016

Kabul Tarihi:13.06.2016

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.294877

Öz

Kırım Kongo kanamalı ateşi (KKKA) klinik olarak ateş, hemoraji, gastrointestinal semptomlar ve laboratuvar olarak da trombositopeni, karaciğer enzimlerinde yükselme, hemostaz bozukluğu ile karakterize bir hastalıktır. Bu semptom ve laboratuvar bulgularının ayırıcı tanısında KKKA ilk akla gelen hastalıklardan biri olmakta ve bazen hastalığın bulaşıcı özelliği ve mortalitesinin yüksek seyretmesinden dolayı diğer olası durumları geri planda bırakmaktadır. Diğer ön tanıları atlanılarak KKKA tanı ve ön tanısına gösterilen bu artmış hassasiyet gereksiz izolasyon önlemlerine sebep olabilir. Bu yazıda, KKKA ön tanısı ile takip edilen ancak siroz ve üriner sistem enfeksiyonu kesin tanısı konulan bir olguyu sunduk.

Anahtar Kelimeler: Kırım Kongo kanamalı ateş, ayırıcı tanı, siroz, üriner sistem enfeksiyonu

Abstract

Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) is clinically characterized by fever, haemorrhage, gastrointestinal symptoms and laboratory by lower platelet count, abnormal liver enzymes and other rare findings. In differential diagnosis of these symptoms and thrombocytopenia, abnormal liver enzymes, CCHF may be over-diagnosed and push the other diagnosis background because its contagious nature and mortality. Its over-diagnosis can cause unnecessary isolation. We present a case with cirrhosis and urinary tract infection but misdiagnosed as CCHF.

Keywords: Crimean-Congo hemorrhagic fever, differential diagnosis, cirrhosis, urinary tract infection

Giriş

Kırım Kongo kanamalı ateşi (KKKA), etkeni Bünyavirüslerin Nairovirus grubunda yer alan, kliniği hemoraji ve ateşle seyreden zoonotik bir enfeksiyondur. Hastalık sıklıkla kene tutunması sonucu gelişir, bazen de virüsle enfekte hayvanın sekresyonları veya hastadan hastaya bulaş olabilir [1-3].

KKKA ülkemizde pek çok ilde endemik olarak görülmekte bazen de sporadik olgular bildirilmektedir [3,4].

KKKA'da ateş ve influenza benzeri semptomları takiben kanamalar gözlenir. Kanamalar peteşi purpuradan intraserebral kanamaya kadar geniş bir spektrum gösterir. KKKA klinik bulguları arasında influenza enfeksiyonuna benzer

yüksek ateş, kırgınlık, halsizlik, miyalji, baş ağrısı ve bulantı-kusma yer alır. Bunu takiben hemorajik komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. Bunlar arasında; vücut ve konjunktivalarda peteşi şeklinde kanamalar, yaygın ekimozlar, epistaksis, diş eti kanaması ve hematüri, vajinal kanama, beyin kanaması görülebilir. KKKA, semptom ve klinik bulgularıyla çeşitli enfeksiyöz veya enfeksiyöz olmayan hastalıkla karışabilir [3-9]. Bu yazıda endemik bölgeden gelen, KKKA ile uyumlu semptom ve bulguları olması nedeniyle KKKA ön tanısı konulan ancak yapılan incelemeler sonucunda siroz ve üriner enfeksiyonu tanısı alan bir olguyu sunduk.

Olgu

Yetmiş dokuz yaşında kadın hasta ateş, mide bulantısı, kusma ve ishal şikayetleri ile Çankırı Devlet Hastanesi'ne başvurdu, KKKA ön tanısı ile kliniğimize sevk edildi. Hastanın anamnezinden KKKA açısından endemik bir bölge olan Çankırı ili kırsalında yaşadığı öğrenildi. Hastada kene ve diğer herhangi bir hayvan ile temas öyküsü yoktu. Diyabet dışında bilinen bir kronik hastalığı yoktu, altı yıl önce sarılık nedeni ile hastanede yattığı öğrenildi. Fizik muayenede; ateş 37,9°C ve diğer vital bulguları normal, sol alt kadranda hafif bir hassasiyeti ve alt ekstremitelerinde birkaç adet küçük ekimoz mevcuttu. Diğer sistem muayenelerinde normaldi. Laboratuvar bulguları; trombosit sayısı: 43.000/μL, lökosit sayısı: 6000.106/μL, Hb:13,1 g/dL, Protombin zamanı: 17 sn, INR:1,4, aPTT: 36 sn, AST: 78 U/L, ALT: 51 U/L, CK: 151 U/L, LDH: 326 U/L, GGT: 78 U/L, ALP: 145 U/L idi.

KKKA hastalığı için endemik olan Çorum ilinde yaşayan hasta semptom, klinik ve laboratuvar bulguları göz önüne alınarak KKKA ön tanısıyla izole edildi ve semptomatik tedavi başlandı. Kan, idrar ve gaita kültürü alındı. Tam idrar tetkikinde piyüri saptanan hastanın idrar kültüründe E. coli üredi. Antibiyogram sonucuna göre seftriakson 2 g/gün başlandı. İki gün sonra hastanın trombositleri 29000 /μL e kadar düştü. Muayenede sol alt kadranda hassasiyeti saptanan hastaya yapılan abdomen ultrasonografide hafif derecede asit, splenomegali, karaciğerde nodüler görünüm ve kontür düzensizliği saptandı. Bulguların sirozu desteklemesi üzerine hastanın hepatit markerları istendi ve HBsAg pozitif saptandı. KKKA polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) testi ve ELISA KKKA-IgM testleri negatif olarak raporlandı. Üriner sistem enfeksiyonuna yönelik seftriakson tedavisi 10 güne tamamlandı. Olgu kronik hepatit B'ye bağlı siroz tanısıyla kontrole gelmek üzere taburcu edildi.

Tartışma

KKKA, halsizlik, miyalji gibi non spesifik influenza benzeri semptomlardan sonra peteşi, purpura, burun kanamasından gastrointestinal kanama, intrakraniyal kanamaya kadar değişen hemorajik ateş tablosudur. Etken olan virus Bunyavirus ailesinin Nairovirus grubunda yer alan zarflı bir RNA virüsüdür [1,3].

Türkiye'de KKKA'nın en sık bulaş şekli kene tutunması sonrası olmaktadır. Bunun dışında viremik hayvanların kan ve vücut sekresyonları ile bulaş ve nozokomiyal bulaş da bildirilmiştir (1,3,4). KKKA ayırıcı tanısı diğer he-

morajik ateşler, sıtma, riketsiya enfeksiyonu, bruselloz, Q humması, leptospiroz ve viral hepatitler gibi enfeksiyonlar ile akut lösemi ve idiyomatik trombositopeni gibi hematolojik hastalıklarla yapılmalıdır [4].

Ülkemizde özellikle endemik bölgelerde kene teması öyküsü olan, ateş ve kanaması olan olgularda ilk akla gelen viral enfeksiyonların başında gelmektedir. KKKA semptomlarının nonspesifik olması ve klinik ve laboratuvar bulgularının başka enfeksiyon hastalıkları veya sistemik hastalıklarla karışabilmesi nedeniyle ayırıcı tanısının yapılması gerekir. Literatürde KKKA hastalığı ile klinik ve laboratuvar bulguları ile karışan çeşitli hastalıklar rapor edilmektedir [5-9].

Elçi ve ark. [5] KKKA ön tanısıyla tedavi edilen bir olguda kronik lenfosit lösemi (KLL) bildirmişlerdir. Olguda ekimoz, yüksek ateş, lenfadenopati (LAP), bilinç bulanıklığı ve skleralarda ikter saptanması nedeniyle enfeksiyon hastalığı düşünülmüştür. Olguya KKKA açısından endemik bir bölgeden (Erzurum kırsalı, Narman) gelmesi ve çiftçi olması nedeniyle KKKA ön tanısı konmuştur. KKKA'ya yönelik destek tedavisi ve ribavirin tedavisi sonrasında kaybedilmiştir. Olguda postmortem periferik yayma incelemesi ile KLL kesin tanısı konduğu bildirilmiştir.

Sunduğumuz olgu KKKA yönünden endemik bir bölge olan Çorum ilinden gelen, KKKA ile uyumlu klinik ve laboratuvar bulguları olan bir olguydu. Olguda yapılan incelemeler sonucunda siroz ve üriner sistem enfeksiyonu tanısı kondu. Olgumuz KKKA ön tanısı nedeniyle izolasyon odasına yatırıldı. Literatür tarandığı kadarıyla literatürde KKKA ile karışan siroz olgusu bildirilmemiştir. Olgumuz bu yönüyle dikkat çekiciydi.

Almış ve ark. [6] KKKA ile karışan bir bruselloz olgusu bildirmişlerdir. Hastada burun kanamalarının olması, ateşinin kontrol altına alınamaması, anemi ve trombositopeninin saptanması nedeniyle başlangıçta KKKA tanısı düşünülmüştür. Destekleyici tedaviye rağmen hastanın ateşinin kontrol altına alınamaması ve şikayetlerinde düzelme olmaması üzerine öyküsü derinleştirilmiş ve ailesinin hayvancılıkla uğraştığı ve çiğ süt tüketme hikayesi olduğu öğrenilmiştir. Bruselloz ile uyumlu anamnezi olan hastada Brucella standart tüp aglütinasyon testi 1/1280 titrede pozitif saptanmış ve hastaya bruselloz tedavisi başlanmıştır. Hastadan istenen KKKA'ya yönelik PZR sonucu negatif olarak rapor edilmiştir. Yazarlar KKKA bulguları ile brusellozun klinik ve laboratuvar bulgularının karışabileceğine dikkat çekmişlerdir.

Aksoy ve ark. [7] 53 yaşında bir erkek hastada epididimoorşitle seyreden KKKA olgusu sunmuşlardır. Olgunun tanısı epidemiyolojik bulgular, KKKA –IgM ve KKKA PZR pozitifliği ile konmuştur. Celikbas ve ark. [8] akut apandisiti taklit eden KKKA olgusu bildirmişlerdir. Olguda akut apandisiti düşündürülen akut batın bulguları ile birlikte ciddi kanama gelişmiş, tanısal laparatomide abdominal kasta kanama saptanmıştır. Olgunun tanısı klinik bulgular ve KKKA IgM pozitifliği ile konmuştur.

KKKA olgularındaki başlangıç nonspesifik semptomlar diğer infeksiyon hastalıkları veya sistemik hastalıkları taklit edebilir. Yapılan geniş olgu serili bir çalışmada 140 KKKA olgusunun 95'inin (%68) başlangıçta KKKA dışında başka infeksiyon hastalığı tanısı aldığı bildirilmiştir [9]. Sünbül ve ark. [10] endemik bir bölgede fare teması öyküsü olan 57 yaşında bir erkek hastada ve 70 yaşında bir kadın hastada KKKA ile karışan hantavirüs infeksiyonu bildirmişlerdir. Olguların tanısı IFA yöntemiyle hantavirüs IgM ve IgG pozitifliği ile konmuştur.

Karabay ve ark. [11] kene temas öyküsü olan ve KKKA ile uyumlu klinik (ateş, halsizlik, miyalji) ve laboratuvar bulguları (trombositopeni, AST, ALT düzeylerinde yükseklik) olan 59 yaşında bir bayan hastada Q ateşi bildirmişlerdir. Olgunun tanısı IFA yöntemiyle *Coxiella burnetii* faz 2 IgM ve IgG pozitifliği ile konmuş, olguda KKKA PZR negatif olarak bildirilmiştir.

Sonuç olarak, olgumuzda olduğu gibi KKKA hastalığının endemik olduğu bölgelerden gelen ve hastalıkla uyumlu klinik ve laboratuvar bulguları olan hastalarda KKKA'ya yönelik tanısal testlerin negatif çıkması durumunda KKKA kliniğini taklit edebilen başka hastalıkların olabileceği de akılda tutulmalı ve olgular bu açıdan araştırılmalıdır.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkarıya dayalı bir ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res* 20004; 64:145.
2. Yılmaz GR, Buzgan T, Irmak H. The epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey, 2002-2007. *Int J Infectious Dis* 2009; 13: 380.
3. Leblebicioğlu H. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Euroasia. *Int J Antimicrob Agent* 2010; 36 Suppl 1:S43.
4. Leblebicioğlu H. Crimean-Congo hemorrhagic fever. <http://www.uptodate.com/contents/crimean-congo-hemorrhagic-fever>.
5. Elçi Ü, Talay S, Arslan Z, Kapkın O. Kırım-Kongo kanamalı ateşi ön tanısıyla kabul ve tedavi edilen bir kronik lenfositik lösemi olgusu. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2012; 40:163-8.
6. Almış H, Yakıncı C. A case of brucellosis misdiagnosed as Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Mikrobiyol Bul.* 2012 Jul;46:475-9.
7. Aksoy HZ, Yılmaz G, Aksoy F, Köksal İ. Crimean –Congo haemorrhagic fever presenting as epididimoorchitis. *Journal of Clinical Virology*, 2010; 48: 282-4.
8. Celikbaş A, Ergönül O, Dokuzoğuz B, Eren S, Baykam N, Polat-Düzgün A. Crimean Congo hemorrhagic fever infection simulating acute appendicitis. *J Infect.* 2005;50:363-5.
9. Tasdelen Fisgin N, Doganci L, Tanyel E, Tulek N. Initial high rate of misdiagnosis in Crimean Congo haemorrhagic fever patients in an endemic region of Turkey. *Epidemiol Infect.* 2010;138:139-44.
10. Sunbul M, Yılmaz H, Çetinkaya H, et al. Two Cases of Hantavirus infection in Crimean-Congo haemorrhagic fever endemic region. *Journal of Microbiology and Infectious Diseases* 2012; 2: 117-20.
11. Karabay O, Gozdas HT, Ozturk G, Tuna N, Utku AC. A Q fever case mimicking Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Indian J Med Microbiol.* 2011;29:418-9.

Sorumlu Yazar: Dr. Salih Cesur,

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

İletişim: E-mail: scesur89@yahoo.com

Akromegali ve pankreas adenokarsinomunun insidental birlikteliği olan nadir bir vaka: olgu sunumu

A rare case with incidental coexistence of acromegaly and pancreatic adenocarcinoma: case report

Aşkın Güngüneş¹, Şenay Arıkan Durmaz¹, Dilek Oğuz², Selim Yalçın³, Nesrin Turhan⁴, Aydın Çifci⁵

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

²Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

³Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

⁴Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği Ankara, Türkiye

⁵Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

Geliş Tarihi: 30.06.2016

Kabul Tarihi: 20.11.2016

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.267479

Öz

Akromegali nadir bir endokrin hastalıktır. Akromegali, premalign tübüler adenom ve kolorektal kanser sıklığında artış ile ilişkili olup meme ve tiroid gibi diğer organ maligniteleriyle de ilişkili olabilir. Bu yazıda, tarafımızca akromegali ve pankreas adenokarsinom insidental birlikteliği ışığında nadir görülen bir vakanın bildirimi yapıldı

Elli iki yaşında erkek hasta, yaklaşık 2 yıl önce akromegali tanısı aldı. Tanı sonrası transsfenoidal cerrahi uygulandı. Cerrahi sonrası büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) düzeyleri normale dönmeyen hastaya bu nedenle somatostatin analog tedavisi başlandı. Bu tedaviyi takiben IGF-1 değeri yaş ve cinsiyete göre normale döndü. Aynı hasta 3 ay önce karın ağrısı şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Abdomen bilgisayarlı tomografide pankreas kuyruk kesiminde 44x26 mm boyutlarında kitle lezyonu ve karaciğerde çok sayıda metastatik lezyon saptandı. Üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve kolonoskopide sırasıyla eroziv gastrit ve kolonda polipler gözlemlendi. Pankreas kuyruğundaki kitle lezyonundan endoskopik ultrasonografi eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi yapıldı. Patolojik inceleme pankreas kaynaklı duktal adenokarsinom ile uyumlu id.

Akromegalisi olan hastalarda benign ve malign neoplazm riskinde artış olup bu durum dolaşımdaki artmış IGF-1 düzeyleri ile ilişkili olabilir. IGF-1, proliferatif ve anti-apoptotik etkinliğe sahiptir. Akromegali ve metastatik pankreatik tümör birlikteliği literatürde yer almakla birlikte oldukça nadirdir. Akromegali hastalarında pankreas adenokarsinomu ve diğer malign hastalıkların olabileceğini dikkate almak gerekir.

Anahtar Kelimeler: Akromegali, Duktal pankreas adenokarsinomu, GH ve IGF-1

Abstract

Acromegaly is a rare endocrine disease. Acromegaly is associated with an increased prevalence of colorectal cancer and pre-malignant tubular adenomas, and also may be associated with other organ malignancies such as breast and thyroid. In this article, we reported rare case in the light of coexistence of acromegaly and incidental pancreatic adenocarcinoma.

A 52-year-old man who was diagnosed with acromegaly about two years ago. After diagnosis, transsphenoidal surgery was performed. After surgery serum growth hormone (GH) and insulin-like growth factor 1 (IGF-1) levels was not return to normal, therefore somatostatin analog treatment was started. After this treatment, serum IGF-1 concentration was normal for age and gender. He was admitted to out-patient clinic with abdominal pain 3 month ago. 44x26 mm mass lesion in the tail of the pancreas and multiple metastatic lesions in the liver were detected on abdomen computed tomography (CT). Erosive gastritis and polyps in the colon were observed on upper gastrointestinal endoscopy and colonoscopy, respectively. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy was performed to the mass lesions in the tail of the pancreas. Pathological examination was consistent with ductal adenocarcinoma arising from the pancreas.

The patients with acromegaly have an increased risk of benign and malignant neoplasms, these situation may be related with increased circulating levels of IGF-1. IGF-1 have proliferative and anti-apoptotic activity. The coexistence of acromegaly and metastatic pancreatic tumor was present in the literature but it is quite rare. It is necessary to consider that pancreatic adenocarcinoma and other malignant diseases may present in acromegaly patients.

Keywords: Acromegaly, Ductal pancreatic adenocarcinoma, GH, IGF-1

Giriş

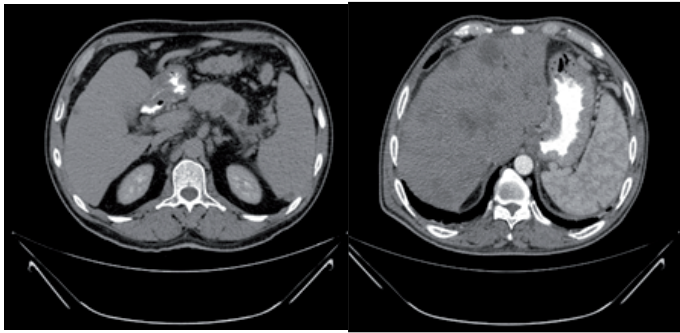
GH ve IGF-1 fazlalığı ile tanı alan akromegali oldukça nadir gözlenen bir endokrin bozukluk olup burun, dudaklar, el ve ayaklar gibi uçlarda büyüme ile karakterizedir. Akromegali sadece fenotipik değişiklikler yapmaz aynı zamanda vasküler hastalıklar, solunum sistemi ve metabolizma ile ilişkili bozukluklar nedeniyle mortalite ve morbidite de artışa yol açar (1,2). Bununla birlikte, GH ve IGF-1 düzeylerinin normalizasyonu mortalite oranlarını normal popülasyondaki düzeylere indirir (2,3). Güncel tedavi yaklaşımları ile akromegali ile ilişkili bu komplikasyonların daha iyi bir şekilde tedavi edilebiliyor olması bu hastalıkta mortalite ile ilişkili olarak kanser riskinde artışı gündeme getirmiştir (4,5). Literatürde akromegali ile gastrointestinal sistem, tiroid, meme, akciğer, prostat, deri, yumuşak doku, beyin, kemik ve lenfo-hematopoietik sistem neoplazileri gibi çeşitli kanser tipleri arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (6-10). Akromegali ve pankreas adenokarsinom birlikteliği olan insidental vakalar literatürde bildirilmiştir. Bu yazıda, nadir olan bu birliktelik nedeniyle literatüre katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

Olgu sunumu:

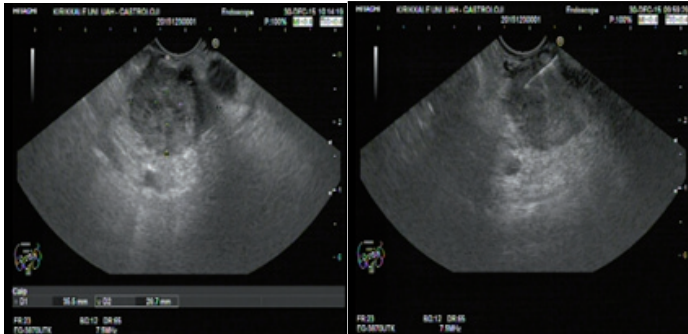
Elli iki yaşında erkek hasta, yaklaşık 2 yıl önce akromegali tanısı almış olup akromegali ile uyumlu klinik bulguları mevcut olan hastanın, o dönemde laboratuvar parametreleri; GH: > 40 ng/mL ve IGF-1: 1350 ng/mL, FSH:6.62 mIU/mL, LH:3.61 mIU/mL, Total testosteron:1.23 ng/mL, serbest testosteron:13.48 pg/mL, prolaktin:13.11 ng/mL, serbest T4:1.28 ng/dL, TSH:2.74µU/mL, kortizol 16.31 µg/dL, açlık kan şekeri (AKŞ):103mg/dL, kratinin: 0.69 mg/dL, ALT:15 U/L, Total bilirubin:0.75 mg/dL, Direkt bilirubin: 0.11 mg/dL, Hb:15.3 g/dL, Htc:45.8 %, BK: 5.5 103/uL, trombosit: 188 103/uL. Hipofiz MR görüntülemesinde hipofizde 22x24x28 mm boyutunda, sol karotid arteri medial, süperior ve bir miktarda sol lateralden çevreleyen ve hafif bası yapan intravenöz kontrast madde sonrasında dinamik seride bez parankimine göre homojen hipointens makroadenom ile uyumlu lezyon izlendi. Bunun üzerine tariflenen lezyona transsfenoidal cerrahi uygulandı. Post operatif 3. ayda hipofiz MR görüntüle-

mede solda internal karotid arter (ICA) süperiorunda 8x4 mm boyutlu rezidü kitle lezyonu görüldü. Aynı zamanda post-operatif dönemde GH ve IGF-1 yüksekliği devam ettiği için Octreotid LAR 20 mg/28 gün tedavisine başlandı. Bu tedavi sonrasında IGF-1 265.8 ng/mL(%85-90) değerine geriledi. Octreotid LAR 20 mg/28 gün tedavisine yaklaşık 6 ay süreyle devam edildi. Octreotid LAR 20mg/28 gün tedavisinin 6. ayında ölçülen IGF-1 değerinin 32.7 ng/mL(<%3), bazal GH değeri 0.229 ng/mL olduğu görüldü. Aynı zamanda Hipofiz MR'da solda ICA süperiorunda görülen rezidü kitlenin boyutunda küçülme saptandı. Octreotid LAR dozu 10 mg/28 gün'e düşüldü. AKŞ değeri 103 mg/dL olan hastaya 75 gr glikoz ile oral glikoz tolerans testi yapıldı ve bozulmuş açlık glikozu ve bozulmuş glikoz toleransı tespit edildi, takiben diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte metformin tedavisi başlandı. Octreotid-LAR 10 mg/28 gün ile tedavinin 9. ayında hasta bu kez karın ağrısı şikayeti ile başvurdu. Batında özellikle sağ üst kadranda lokalize ağrısı olan hastanın abdomen ultrasonografisinde karaciğerde büyüğü 20 mm boyutunda olmak üzere dağınık yerleşimli hipoeoik lezyonlar ve safra kesesi transvers çapında artış (44 mm) ile birlikte lümen içerisinde çok sayıda kuyruklu yıldız artefaktı veren ekojenite/safra çamuru izlendi. Ayrıca lümen içerisinde ince hat şeklinde görülen ekojen görünüm izlendi, pankreas ise gaz nedeniyle optimum değerlendirilemedi. Abdomen BT'de karaciğerde büyüğü segment 6'da subkapsüler yerleşimli 17.5 mm boyutunda dağınık yerleşimli çok sayıda, dinamik serilerde belirgin kontrast tutulumu izlenmeyen, hipovasküler metastaz açısından şüphe uyandıran hipodens lezyonlar izlendi. İlaveten pankreas kuyruk kesiminde 44x26 mm boyutunda distalinde kistik alanlar içeren kitle lezyonu ile birlikte çevre mezenterde kirlenme ve büyüğü 19x10 mm boyutunda olmak üzere çok sayıda lenf nodu izlendi (Resim 1). Aynı zamanda mide rugalarında belirgin kabalaşma ve polipoid uzanımlar gözlemlendi. Manyetik Rezonans Kolanjiyo Pankreatografide (MRCP) pankreas kuyruk kesiminde 4.5x3 cm boyutunda kistik alanlar içeren kitle lezyonu ile birlikte karaciğer parankimi içerisinde büyüğü 24 mm çapında olmak üzere çok sayıda T2A da hiperin-

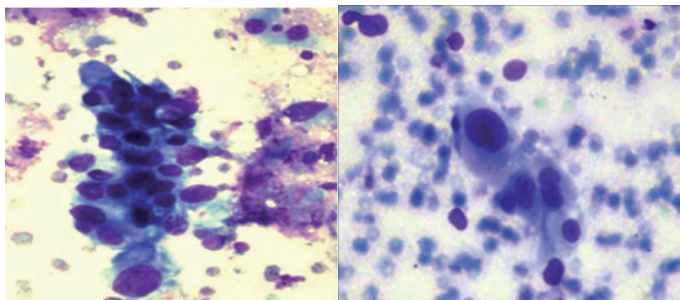
tens lezyon izlendi. Ultrasonografi ile korele edildiğinde metastaz olabileceği düşünüldü. Üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve kolonoskopide sırasıyla antral gastrit ile inen kolon ve sigmoid kolonda birer adet dimunitif polip dışında patoloji saptanmadı. Sonrasında pankreasta tariflenen lezyondan endoskopik ultrasonografi eşliğinde ince iğne ile biyopsi alındı (Resim 2). Patolojisinde ince iğne aspirasyon materyeli oldukça selüleri. Gland benzeri yapılar oluşturmaya çalışmış, kaba kromatinli büyük nükleuslu pleomorfik atipik hücreler görüldü. Az/orta diferansiye duktal adenokarsinom olarak yorumlandı (Resim 3). Sonrasında onkoloji bölümüne konsülte edilen hastaya folinik asit, okzaloplatin, irinotekan, 5-fluorourasil ile kemoterapi başlandı.



Resim 1. Pankreasdaki kitle lezyonunun ve karaciğerdeki çok sayıda metastatik lezyonun abdomen BT görüntüsü



Resim 2. Pankreasdaki kitle lezyonunun endoskopik ultrasonografik görüntüsü ve endoskopik ultrasonografi eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyon biyopsi (İİAB) işlemi



Resim 3. İnce iğne aspirasyon materyelinin patolojik görünümü

Tartışma:

Akromegali hastalarında kanser insidansını araştıran çalışmaların sonuçları incelendiğinde total kanser insidansı % 4.8 ile % 21.3 arasındadır (10). Akromegaliye bağlı ölümlerin ortalama % 15-24

kadarının ise kanser ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (6). Aktif hastalığı olan ve GH, IGF-1 değerleri persistan olarak yüksek seyreden hastalarda kansere bağlı mortalitenin GH, IGF-1 düzeyleri normal olanlara göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (11,12).

İnvitro ve invivo çalışmalardan elde edilen veriler hem normal hem de tümöral dokularda GH ve IGF-1'in hücre proliferasyonunu, differansiasyonunu ve motilitesini stimule ettiğini ve apoptozisi inhibe ettiğini göstermektedir (10). Bununla birlikte, İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3) molekülünün apoptozisi kolaylaştırdığı, IGF-1'i regüle ettiği ve antiproliferatif etkilerinin olduğu gösterilmiştir (13). Genel popülasyonda dolaşımdaki IGF-1 düzeyinin kolorektal, meme, tiroid ve prostat kanseri ile pozitif ilişkili olduğu, IGFBP-3 düzeyinin ise postmenopozal meme kanseri ve prostat kanseri ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir (14,15). Dahası, GHRH ve GH reseptöründe mutasyonlara bağlı olarak konjenital GH ve IGF-1 eksikliği olan bireylerin kansere karşı korunduğu bildirilmiştir (16,17). Vakamıza akromegali tanısı konulduktan hemen sonra akromegaliye yönelik tedaviye (önce cerrahi tedavi ardından somatostatin analog tedavisi olmak üzere) başlandı ancak yaş ve cinsiyete göre IGF-1 düzeylerinin normalizasyonu tedavinin 6. ayında sağlanabildi. Akromegali hastalığında temel sorunlardan biri geç tanıdır. Semptomların başlaması ile tanı arasında geçen süre bazen 10 yıla kadar uzayabilir. Hastamızın tanı esnasında GH ve IGF-1 düzeylerinde belirgin düzeyde yükseklikler mevcut olup tanıdan önce ne kadar süreyle bu yüksek GH ve IGF-1 fazlalığına maruz kaldığını bilmemekteyiz. Bu nedenle pankreas adenokarsinom tanısı aldığı dönemde her ne kadar hastalık remisyonda olsa da (yaş ve cinsiyete göre IGF-1 düzeyleri normal) pankreas adenokarsinom gelişiminde GH ve IGF-1 fazlalığının rolü olabilir.

Diğer taraftan, Almanya'da 446 akromegali hastasının kayıtlarından elde edilen verilere göre total kanser insidansı ve kolorektal, meme, tiroid, prostat ve akciğer kanser insidansı genel popülasyona göre benzer bulunurken hastalık süresi ve hastalık aktivitesi arasında anlamlı ilişki bulunmadı (18). Bu veri tümörögenizde GH ve IGF-1 yüksekliğinin rolünün aslında çok belirgin olmayabileceğini akla getirmektedir. GH ve IGF-1 dışında genetik/epigenetik faktörler, yaşam beklentisinin artması, obezite ve diyabet gibi komorbid durumlar akromegali kanser ilişkisinde sorumlu diğer olası faktörler arasındadır (10). Akromegali hastalarının yeni tedavi yöntemleriyle daha etkin bir şekilde tedavi edilmesi, kanserlerin bu hastalardaki mortalite nedenleri arasında daha ön plana çıkmasına neden olmuştur (19,20). Akromegalinin multiple endokrin neoplazi (MEN) tip 1 (MEN1 geni) ile ilişkisi (21) ve akromegalide hem benign tiroid nodüllerinde hem de papiller tiroid kanser insidansındaki artış olduğu bilinmektedir. Akromegalili hastalarda renal hücreli karsinoma ile ilgili MEN tip 4 fenotipi de görülmektedir. Obezite ve diyabet genel popülasyonda çeşitli kanser tiplerinin insidansında ve kansere bağlı mortalitede artış ile ilişkilidir. İnsülin direnci, hiperinsülinemi, hiperglisemi, dislipidemi ve barsak mikro-

biomundaki anormallikler obezite, diyabet ve kanser ilişkisini açıklayabilir (22). Olgumuzda hem bozulmuş açlık glikozu hem de bozulmuş glikoz toleransı mevcuttu. Bizim vakamıza benzer olarak akromegali sıklıkla GH sekrete eden hipofiz adenomuna bağlı ortaya çıkar. Bununla birlikte çok nadiren ektopik GH ve GHRH sekresyonu da akromegali gelişimine neden olabilir. Ektopik GH üretimi sonucu akromegali gelişimine neden olan metastatik pankreas tümörü literatürde mevcuttur (23).

Pankreasın duktal adenokarsinomları ve varyantları tüm pankreas tümörlerinin %90'ından fazlasını oluşturmaktadırlar (24). Oldukça agresif bir tümör olup hastaların ilk tanı aldıktan sonraki 1 yıllık yaşam oranı %20'lerin altında olup 5 yıllık yaşam beklentisi % 3 kadardır (25). Pankreas kanserlerinin çoğunluğu tanı anında organ dışına metastaz yapmıştır (26). Bizim hastamızda da tanı anında karaciğerde çok sayıda metastatik lezyon mevcuttu. Pankreas kanseri ile ilişkili en önemli risk faktörü sigaradır (27,28). Diabetes mellitus, gastrik ülser cerrahisi, kronik pankreatit, N-nitrozo bileşiklerine maruziyet sigara dışında etyopatogeneze suçlanan diğer faktörlerdir (27,29,30).

Henüz tam bir moleküler patogeneze ortaya konulamamakla birlikte p53 ve MTS-1 tümör supresor genleri ile ras ve Rb-1 onkogenlerinde mutasyonlar ve HER-2/neu onkogeninde amplifikasyon olduğu bildirilmiştir (31-33). Ayrıca, insülin/IGF-1 reseptör ve G protein bağlı reseptör sinyal yolağının pankreasın duktal adenokarsinomlarının patogenezinde rolü olabileceği düşünülmektedir (34). Bu ilişki akromegali ve pankreas kanserini birlikteliğini açıklamada yardımcı olabilir. Metformin, tip 2 DM'nin tedavisinde kullanılan, biguanid grubu insülin duyarlılığını arttıran bir ilaçtır. Epidemiyolojik çalışmalarda diyabetik hastalarda metformin kullanımının azalmış kanser riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (35). Dahası diyabeti olan ve metformin kullanan hastalarda metformin kullanmayan hastalara kıyasla düzeltilmiş pankreas kanser insidansının % 62 daha düşük olduğu bildirilmiştir (36). İnsülin/IGF-1 reseptörüne bağlandıktan sonra inositol 1,4,5-trisphosphate (IP3) /AKT sinyal yolağının önemli hedeflerinden birisi mammalian target of rapamycin (mTOR) molekülü olup mTOR hücrenin büyümesini ve proliferasyonunu regüle eder. Metformin AMP-aktive protein kinaz (AMPK) enzimini aktive ederek mTOR'un fonksiyonlarını farklı düzeylerde inhibe ederek pankreas kanser hücresinin büyümesini inhibe ediyor olabilir (34).

Akromegali tanısı ile takip edilen hastalarda pankreas kanserini göz ardı edilmemeli ve bu açıdan dikkatli olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Capatina C, Wass JA. 60 years of Neuroendocrinology: acromegaly. *Journal of Endocrinology* 2015; 226: 141-60. (doi: 10.1530/JOE-15-0109)
2. Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *European Journal of Endocrinology* 2008; 159: 89-95. (doi: 10.1530/EJE-08-0267)
3. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, et al. Mortality in patients with pituitary disease. *Endocrine Reviews* 2010; 31: 301-42. (doi: 10.1210/er.2009-0033)
4. Ezzat S, Melmed S. Clinical review 18: are patients with acromegaly at increased risk for neoplasia? *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72: 245-9.
5. Jenkins PJ, Besser M. Clinical perspective: acromegaly and cancer: a problem. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:2935-41.
6. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of Acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocrine Reviews* 2004; 25: 102-52.
7. Loeper S, Ezzat S. Acromegaly: re-thinking the cancer risk. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 2008; 9: 41-58.
8. Melmed S. Acromegaly and cancer: not a problem? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001 86: 2929-34.
9. P. J. Jenkins, V. Frajese, A-M. Jones, C. Camacho-Hubner, D. G. Lowe, P. D. Fairclough, S. L. Chew, A. B. Grossman, J. P. Monson, and G. M. Besser. Insulin-Like Growth Factor I and the Development of Colorectal Neoplasia in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Sep;85:3218-21.
10. Boguszewski CL, Ayuk J. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: ACROMEGALY AND CANCER: AN OLD DEBATE REVISITED. *Eur J Endocrinol.* 2016 Apr 18. pii: EJE-16-0178. [Epub ahead of print] PMID:27089890.
11. Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998 83: 2730-4.
12. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004 89: 667-74.
13. Kopchick JJ, List EO, Kelder B, Gosney ES, Berryman DE. Evaluation of growth hormone (GH) action in mice: discovery of GH receptor antagonists and clinical indications. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2014 386:34-45. (doi:10.1016/j.mce.2013.09.004)
14. Clayton PE, Banerjee I, Murray PG, Renehan AG. Growth hormone, the insulin-like growth factor axis, insulin and cancer risk. *Nature Reviews Endocrinology* 2011 7: 11-24. (doi: 10.1038/nrendo.2010.171)
15. Chi F, Wu R, Zeng YC, Xing R, Liu Y. Circulation insulin-like growth factor peptides and colorectal cancer risk: an updated systematic review and meta-analysis. *Molecular Biology Reports* 2013 40: 3583-90. (doi: 10.1007/s11033-012-2432-z)
16. Aguiar-Oliveira MH, Oliveira FT, Pereira RM, et al. Longevity in untreated congenital growth hormone deficiency due to a homozygous mutation in the GHRH receptor gene. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010 95: 714-21. (doi: 10.1210/jc.2009-1879)

17. Guevara-Aguirre J, Balasubramanian P, Guevara-Aguirre M, et al. Growth hormone receptor deficiency is associated with a major reduction in pro-aging signaling, cancer and diabetes in humans. *Science Translational Medicine* 2011;3: 70ra13. (doi: 10.1126/scitranslmed.3001845)
18. Petroff D, Tönjes A, Grussendorf M, et al. The incidence of cancer among acromegaly patients: results from the German Acromegaly Registry. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015; 100: 3894-902. (doi:10.1210/jc.2015-2372)
19. Mercado M, Gonzalez B, Vargas G, et al. Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014;99: 4438-46. (doi: 10.1210/jc.2014-2670)
20. Arosio M, Reimondo G, Malchiodi E, et al. Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: an Italian survey. *European Journal of Endocrinology* 2012; 167: 189-98.
21. Creutzfeldt W, Arnold R, Creutzfeldt C, Feurle G, Ketterer H. Gastrin and G-cells in the antral mucosa of patients with pernicious anaemia, acromegaly and hyperparathyroidism and in a Zollinger-Ellison tumour of the pancreas. *Eur J Clin Invest.* 1971 Sep;1:461-79.
22. Gallagher EJ, LeRoith D. Epidemiology and molecular mechanisms tying obesity, diabetes, and the metabolic syndrome with cancer. *Diabetes Care* 2013;36: Suppl 2:S233-9. (doi: 10.2337/dcS13-2001).
23. Ezzat S, Ezrin C, Yamashita S, Melmed S. Recurrent acromegaly resulting from ectopic growth hormone gene expression by a metastatic pancreatic tumor. *Cancer* 1993; Jan 1;71:66-70.
24. Klöppel G, Maillet B. Classification and Staging of pancreatic Nonendocrine Tumors. *Radiologic Clinics of North America* 1989;27/1: 105-11.
25. Lillemo K. Current management of pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 1995; 221: 133-48.
26. Vezeridis MP, Wanebo HJ. Pancreatic cancer in 1994: Diagnosis and treatment. *R I Med* 1994; 77: 115-8.
27. Warshaw AL, Fernandez-Del Castillo C. Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med* 1992; 326: 455-64.
28. Norell SE, Ahlbom A, Erwald R, et al. Diet and pancreatic cancer: A case control study. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 894-903.
29. Gold EB. Epidemiology of and risk factors for pancreatic cancer. *Surg Clin North Am* 1995; 75: 819-43.
30. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 1993; 328: 1433-7.
31. Hahn SA, Kern SE. Molecular genetics of exocrine pancreatic neoplasms. *Surg Clin North Am* 1995; 75: 857-69.
32. Barton CM, Staddon SL, Hall PA, et al. Abnormalities of the p53 tumour suppressor gene in human pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1991; 64: 1076-82.
33. Sakorafas GH, Tsiotou AG. Genetic basis of cancer of the pancreas: Diagnosis of therapeutic applications. *Eur J Surg* 1994; 160: 529-34.
34. Enrique Rozengurt, James Sinnett-Smith, Krisztina Kisfalvi. Crosstalk between Insulin/Insulin-like Growth Factor-1 Receptors and G Protein-Coupled Receptor Signaling Systems: A Novel Target for the Antidiabetic Drug Metformin in Pancreatic Cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16:2505-11.
35. Chong CR, Chabner BA. Mysterious Metformin. *Oncologist* 2009;14: 1178-81.
36. Li D, Yeung S-CJ, Hassan MM, Konopleva M, Abbruzzese JL. Anti-diabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009;137:482-8.

Sorumlu Yazar: Aşkın Güngüneş

Adres: Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları
Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

E-Mail: askn79@yahoo.com

ORTADOĞU TIP DERGİSİ / YAZIM KURALLARI

YAZARLARIN DİKKATİNE

Kapsam: Ortadoğu Tıp Dergisi, üç ayda bir sayı olacak şekilde yılda 4 kez (Mart, Haziran, Eylül ve Aralık) yayımlanır. Dergi, tıbbin değişik alanlarında yapılan klinik veya deneysel araştırmaları, özgün olgu sunumlarını, editöre mektup yazılarını, teknik yazıları ve bir konu hakkında yazılmış davetli derlemeleri kabul eder. Bölgesel sıklık ve özellik gösteren tıbbi konularda yazılan araştırma ve olgu sunumu yazılarına öncelik verir. Ayrıca Dergide tıp alanında yapılacak olan ulusal ve uluslararası bi- limsel toplantı veya sempozyumlar da duyurulur. Yazarlar ve okuyucular arasındaki bilimsel iletişim yazılarını yayınlamak veya yayınlamamak editörün yetkisindedir. Editör ve Yayın Yürütme Kurulu burada belirtilen kuralları tam olarak karşılamayan bir yazıyı doğrudan ret etme, uygun değişiklikleri kendisi yapma veya bu değişiklikleri yapmak üzere yazara geri gönderme yetkisine sahiptir. Dergide daha önce başka yerde yayınlanmamış ve Dergi Yayın Kurulu ve Yazı İnceleme Kurulunca uygun görülen yazılar yayınlanır. Gönderilen yazılar konu ile ilgili üç yazı inceleme kurulu üyesinden ikisinin olumlu görüşü aldığı anda yayınlanmaya hak kazanır. Daha önce Kongrede poster veya sözlü sunumu yapılmış olan bildiriler, belirtilmek kaydıyla Dergide makale veya olgu sunumu olarak yayınlanabilir.

Yayın Dili: Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizcedir. Makalelerin İngilizce yazılmış “Öz Bölümü” olmalıdır. İngilizce hazırlanmış metinlerin (yabancı uyruklu olanlar hariç) “Türkçe Öz” olmalıdır. Editör, yayınlanmak üzere gönderilmiş ve değerlendirme sürecinin sonunda yayınlanma kararı verilmiş ve Türkçe yazılmış yazıların birebir İngilizce’ye çevrilmesini yazarlardan isteyebilir. İnsanlar üzerinde yapılan tüm çalışmalarda, “Yöntem ve Gereçler” bölümünde çalışmanın ilgili komite tarafından onaylandığı veya **çalışmanın Helsinki İlkeler Deklerasyonuna (www.wma.net/e/policy/b3.htm) uyularak gerçekleştirildiğine dair bir ibare yer almalıdır.** Çalışmaya dahil edilen tüm insanların bilgilendirilmiş onam formunu imzaladığı metin içinde belirtilmelidir. Yazının içeriğinden tüm yazarlar sorumludur, Ortadoğu Tıp Dergisi yazarlar tarafından ileri sürülen fikirler ve yapılan yorumlarla ilgili herhangi bir sorumluluk kabul etmez. Yayımlanan yazıların telif hakkı Ortadoğu Tıp Dergisine aittir. Yayınlanmış yazılar, kısmen veya tamamen, Dergi Editörlüğünün yazılı izni olmadan yeniden yayınlanamaz. Tüm yazarların çalışmaya aktif olarak katılmış olması gereklidir.

Yazı Metni Düzeni: Tüm yazı metni “iki aralıklı” olarak ve Times New Roman (TR) yazı tipinde yazılmalıdır. Harf boyutu Başlık için 12 punto, özetler için 9 punto, tablolar için 8 punto ve metnin diğer kısımları için 10 punto olmalıdır. Yazı metni aşağıdaki ana başlıkları sırasıyla içermelidir:

- **Özet:** Yapılandırılmış Özet (araştırman yazıları = makaleler için)
- **Giriş:** Uygun kaynaklarla desteklenen çalışmanın doğası ve amacı
- **Gereç (Hastalar) ve Yöntem [olgu sunumları için: olgu sunumu]:** Klinik ve teknik işlemlerin detaylarını, çalışma planını, örnek büyüklüğünü, dahil etme ve hariç tutma kriterlerini, kullanılan araçları, verinin nasıl elde edilip analiz edildiğini, kullanılan istatistik yöntemi belirtilir.
- **Bulgular (sadece araştırmalar için):** Çalışmadan elde edilen sonuçlar kısa, öz ve açık bir şekilde belirtilir.
- **Tartışma:** Elde edilen sonuçlar açıklanır, diğer yazarlar tarafından bulunanlarla ilişkileri ve pratik klinikteki anlamı açıklanır.
- **Sonuç:** Araştırmadan elde edilen sonuç kısaca ve net olarak açıklanır. Araştırmanın literatüre, varsa katkısı varsa belirtilir.
- **Teşekkür (varsa):** Yazının hazırlanmasına veya araştırmaya anlamlı katkıları bulunan kişilere teşekkür edilebilir.
- **Kaynaklar:** Sadece gerekli kaynaklar kullanılmalıdır. Kaynaklar metinde yerleşme sırasına göre numaralanmalı ve metin içinde kaynak numarası parantez içinde verilmelidir. Eğer kaynak gösterilen çalışmada 6’dan fazla yazar var ise ilk üç yazardan sonra ‘et al.’ (Türkçe kaynaklar için ‘ve ark’) yazılmalıdır. Dergi isimleri MEDLINE’ a göre kısaltılmalı (www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=journals), eğer Index Medicus tarafından taranmayan bir dergi kaynak gösterilecekse, bu derginin adı tam olarak yazılmalıdır. Kaynak sayısı mümkünse 15 ila 40 arasında olmalıdır.

Yazar Sıralaması: Yazıya katkı ölçüsünde yazar isimleri sıralanır. Yazarlar tanımlanırken üst rakam kullanılır (1,2,3..) ve altta açıklanır. Yazarların ünvanları kullanılmaz, yalnızca isimleri yazılır.

ÖRNEK:

Küçük hücreli akciğer kanserinde vena kava süperiorun neden olduğu sorunlar

Aslı Güler¹, Saniye Yurt², Mehmet Coşkun³

¹ Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Ankara

² Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi Radyoloji Kliniği, Ankara

³ Dışkapı Yıldırım Beyazıt EA Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara

Yapılandırılmış Öz ve Anahtar Kelimeler: Her yazılı eserde en az 100 en çok 200 kelimedenden oluşan Türkçe ve İngilizce Öz bulunmalıdır. Ancak İngilizce yazılan ve Türkiye dışından gönderilen yazılarda Türkçe Öz (ve Türkçe Anahtar Kelime) şartı aranmaz. Araştırma türü yazılarda Öz, yapılandırılmış olmalı, Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç bölümlerini içermelidir. Olgu sunumu ve Derlemelerin Özlerinin yapılandırılması gerekli değildir.

Öz bölümünde kısaltmalar kullanılmamalı, kaynak gösterilmemeli ve tablo olmamalıdır. Öz bölümünden sonra en fazla 5 olmak üzere Anahtar Kelime verilmelidir. Anahtar Kelimeler, Medical Subject Headings (MeSH) of Index Medicus’ e göre hazırlanmalıdır.

Kısaltmalar: Kısaltma, ilgili sözcüğün metin içinde ilk geçtiği yerde yapılmalı ve parantez içinde kısaltması gösterilmelidir. Başlık veya özetinde kısaltma yapılmamalıdır.

Ölçme birimleri – Metrik sistem birimleri kullanılmalıdır.

İlaçlar – İlaçların jenerik isimleri (ticari isimleri kullanılmamalı), dozu, uygulama yolu ve uygulama sıklığı ile birlikte yazılmalıdır.

Sayılar- 1-10 arasındaki sayılar yazı olarak (örn. beş, altı, yedi..), 10'dan daha büyükleri ise arabik (11, 13, 15...) yazılmalıdır. Cümle başına gelen sayılar yazıyla yazılmalıdır (örn. Onaltı hasta).

Bakteri isimleri örnekte olduğu gibi kısaltılmalı: "Eschericia coli" şöyle kısaltılabilir : E. coli.

Tablolar: Her tablo, bir başlığa sahip olmalı, ayrı bir sayfada hazırlanmalı ve Romen rakamları ile numaralandırılmalıdır. Tablo başlığı, tablonun en üst kısmına yazılmalıdır.

Şekil ve resimler : Tüm şekiller yazıda geçiş sırasına göre Arabi harflerle numaralandırılmalı ve bir başlığa sahip olmalıdır. Şekillerin elektronik uyarlamaları, yazı ile birlikte, ama ayrı bir dosya olarak jpg formatında olmalıdır. Sunulan çalışma yayına kabul edildiği zaman tüm şekillerin asılları yazarlardan istenir.

Eğer renkli resim veya şekil içeren bir çalışma yayınlanmak üzere kabul edilirse, yazarlardan renkli basım ücreti istenir. Mikroskop görüntüsü içeren resimlerde boyama tekniği ve kullanılan büyütme resim başlığında belirtilmelidir.

Şekil ve resimler için hazırlanan dosyalar online gönderme sistemine birer birer yüklenmeli ve bu dosyalara tercihen "manuscriptcode_fig1.jpg" gibi bir isim verilmeli, yazar veya kurum adını içeren dosya adları kullanılmamalıdır.

Eserlerin gönderilmesi: Metinlerin tamamı 3,5 inch'lik diskete ya da CD veya flash diske kopyalanmış olarak ve basılmış üç nüsha ile bir zarf içinde gönderilmelidir. Yazılar elektronik olarak da web sitemize gönderilebilir.

İlişikteki üst yazıda metnin tüm yazarlarca okunduğu ve onaylandığı, yazının yayına kabul edilmesi halinde telif hakkının Dergiye devredileceği belirtilmelidir.

Yazışma adresi makalenin sonunda belirtilmelidir.

Yazılar aşağıdaki adrese gönderilmeli ya da elden teslim edilmelidir.

ADRES: DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.
Bayındır 2 Sok. No: 63/12 Kızılay / ANKARA
www.dntortadoguyayincilik.com.tr
e-posta: dnt.ortadoguyayin@gmail.com
GSM: 0554 571 56 52

İLETİŞİM: Grafik Tasarım: Başak AY KARABAK
GSM: 0554 571 56 52
e-posta: dnt.ortadoguyayin@gmail.com

KAYNAKLAR: Kaynak gösterimi, metinde geçtiği sıraya göre parantez içinde Arabi rakamla gösterilir ve metin sonunda geçme sırasına göre dizilir. Kaynak gösterme şekil ve usulü aşağıda örneklerle gösterilmiştir.

ÖRNEK

Örnek	Jennett B, Teasdale G, Fry J, et al. Treatment for severe head injury. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1980; 43:289-295.
Yazar, bir kurum ise	Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. Hypertension. 2002; 40:679-686.
Suplementli örnek	Geraud G, Spierings EL, Keywood C. Tolerability and safety of frovatriptan with short- and long-term use for treatment of migraine and in comparison with sumatriptan. Headache. 2002;42 Suppl 2:S93-99.
Kitap	AU. TB. edition. PP: PU; Y.
Örnek	Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.
Editor(ler) yazar ise	Gilstrap LC, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. Operative obstetrics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002
Yazar(lar) ve editor(ler)	Breedlove GK, Schorfheide AM. Adolescent pregnancy. 2nd ed. Wiecezorek RR, editor. White Plains (NY): March of Dimes Education Services; 2001.
Yazar bir kurum ise	Royal Adelaide Hospital; University of Adelaide, Department of Clinical Nursing. Compendium of nursing research and practice development, 1999-2000. Adelaide (Australia): Adelaide University; 2001.
Kitaptan bölüm	AU. TA. in: AU, editor(s), TB. PP: PU; Y. p FP-LP.
Örnek	Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.
Konferans kitabı	Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-191.
Baskıda	AU. TA. TP. In press Y.
Örnek	Tian D, Araki H, Stahl E, Bergelson J, Kreitman M. Signature of balancing selection in Arabidopsis. Proc Natl Acad Sci U S A. In press 2002

ORTADOĞU MEDICAL JOURNAL / WRITING RULES

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Scope: Ortadoğu Medical Journal is quarterly issued (March, June, September and December). The Journal accepts clinical and experimental research conducted in various fields of medicine, unique case reports, letters to the editor, and invited review articles on specific topics. Priority is given to researches and case reports on medical topics presenting regional differences in incidence and characteristics. Furthermore, national and international scientific meetings or symposiums to be held in the field of medicine are also announced via the Journal. The editor has the authority over publishing or not publishing the scientific letters written by the authors and the readers. Editor and Editorial Executive Board have the authority to directly reject a manuscript that do not meet the requirements herein, revise the manuscript themselves or return the manuscript to the author for revision.

Only unpublished manuscripts and those approved by the Editorial Board and Board of Reviewers are published in the Journal. The manuscripts submitted become eligible if two of the relevant three members of the Board of Reviewers deliver positive opinion.

Language of the Publication: The language of the journal is Turkish. The manuscript should involve an “abstract” written in English even if its language is Turkish. If, following the review process, the manuscript written in Turkish is accepted for publication, its exact translation to English may be required by the editor from the authors. For all articles involving research on human subjects, an expression indicating that the research is approved by the relevant Committee or that it is done in conformity with Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (www.wma.net/e/policy/b3.htm) should be inserted into “Method and Materials” section. It should be indicated within the manuscript that informed consent is signed by all people being involved in the research.

All of the authors are responsible for the content of the manuscripts. Ortadoğu Medical Journal does not accept any responsibility for the ideas put forward and comments made by the authors. Copyrights of the published articles remain with Ortadoğu Medical Journal. Published articles will not be re-published partly or wholly elsewhere without the **written approval of the Office of the Editor**. All authors should have actively contributed to the study.

Manuscript Formatting: The manuscript should be typed in “double-spaced” format in Times New Roman (TR) font. It should be typed in 12-point type for the Titles; 9 for the abstracts and 10 for the rest. The main text should involve the main titles below:

- **Abstract:** Structured Abstract (for researches)
- **Introduction:** It describes the background and purpose of the study supported by pertinent references
- **Materials (Patients) and Methods [for case reports: reporting the case]:**The followings are indicated: details of the clinical and technical process, study design, sample size, inclusion and exclusion criteria, materials used, data collection and analysis methods, statistical method used.
- **Findings (for researches only):** Results of the study are indicated precisely and clearly.
- **Discussion:** The results obtained are explained; relations found by other authors and their significance in terms of clinical practice are expressed.
- **Acknowledgements (if any):** Those, who contributed substantially towards the article by drafting the manuscript or making the research, may be acknowledged.
- **References:** Only essential references should be cited. All references must be numbered consecutively, in parenthesis, in the order in which they are cited in the text. When there are more than 6 authors in the study, the first 3 authors should be listed followed by “et al” (for references in Turkish, “ve ark”). Journal titles should be abbreviated in accordance with MEDLINE (www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=journals), and if a journal which is not indexed in Index Medicus will be cited as reference, full title of the Journal must be written. References between 15 and forty are permitted.

Structured Abstract and key words: Each manuscript should include abstracts written both in English and Turkish; the total number of words should be between 100 and 200 (for case reports and reviews: 50-100). However, the abstract (and key words in Turkish) written in Turkish is not required in case manuscripts are written in English and submitted from abroad. Abstract for researches should be structured and include the following sections: Aims, materials and methods, findings and results. There is no need to structure the abstracts for case reports and reviews.

Abstracts of the reviews should be in a format that precisely explains the main titles of the manuscript. Abstract should not include abbreviations, references and tables. There should be maximum 5 key words following this section. Key words should be written in alphabetical order and compiled from the list provided in Medical Subject Headings (MeSH) of Index Medicus.

Abbreviations

All abbreviations must be defined the first time they are used and should be displayed in parentheses. Abbreviations should be avoided in the title and abstract.

Units of measurement: Units of the metric system should be used.

Drugs: Generic names (trade names) of drugs should be written together with their dosing information, application methods and timing.

Numbers: Numbers between 1 and 10 should be written out in word form (ex. Five, six, seven..) and those above 10 should be written as Arabic numerals (11.13.15...). When a sentence starts with a number, it should be written out as a word (ex. Sixteen patients...).

Bacteria names: They should be abbreviated as given by the example: "Eschericia coli" can be abbreviated as such: E. coli.

Tables: A title should be provided for each table; tables should be typed on a separate sheet and numbered with Roman numerals. Titles should be placed above the tables.

Figures and photographs: All figures should be numbered consecutively with Arabic numerals and have a title. Electronic versions of the figures should be submitted together with the manuscripts but as separate files in JPEG format. Authors are required to submit the originals of all figures when the manuscripts are approved to be published.

If a study involving coloured photograph or figure is approved to be published, authors are required to submit the colour printing fee. For the photographs including an image taken from a microscope, staining technique and augmentation used should be inserted in the title of the photograph.

Files of figures and photographs should be uploaded to online submission system one at a time and they should be titled preferably as "manuscriptcode_fig1.jpg"; Files names involving the names of the authors or institutions shouldn't be used.

Submission: It should be indicated in the enclosed cover letter that the text is read and approved by all authors, and the copyright will be transferred to the journal in case the manuscripts are approved to be published.

Correspondence address should be indicated at the end of the article.

Manuscripts should be sent to the address below or delivered by hand.

ADDRESS: DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.

Bayındır 2 Sok. No: 63/12 Kızılay / ANKARA

www.dntortadoguyayincilik.com.tr

e-posta: dnt.ortadoguyayin@gmail.com

GSM: 0554 571 56 52

REFERENCES

References are consecutively numbered with Arabic numerals in parenthesis at the end of the manuscript in the order in which they are mentioned in the text.

EXAMPLE

Example	Jennett B, Teasdale G, Fry J, et al. Treatment for severe head injury. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1980; 43:289-295.
If the author is an institution,	Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. Hypertension. 2002; 40:679-86.
Supplemented example	Geraud G, Spierings EL, Keywood C. Tolerability and safety of frovatriptan with short- and long-term use for treatment of migraine and in comparison with sumatriptan. Headache. 2002;42 Suppl 2:S93-9.
Book	AU. TB. edition. PP: PU; Y.
Example	Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.
If the author(s) are Editor(ler) authors	Gilstrap LC, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. Operative obstetrics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002
Author(s) and editor(s)	Breedlove GK, Schorfheide AM. Adolescent pregnancy. 2nd ed. Wiczorek RR, editor. White Plains (NY): March of Dimes Education Services; 2001.
If the author is an institution	Royal Adelaide Hospital; University of Adelaide, Department of Clinical Nursing. Compendium of nursing research and practice development, 1999-2000. Adelaide (Australia): Adelaide University; 2001.
A part from a book	AU. TA. in: AU, editor(s), TB. PP: PU; Y. p FP-LP.
Example	Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.
Conference book	Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.
In press	AU. TA. TP. In press Y.
Example	Tian D, Araki H, Stahl E, Bergelson J, Kreitman M. Signature of balancing selection in Arabidopsis. Proc Natl Acad Sci U S A. In press 2002

 Ortadoğu
Yayıncılık

35 YILDIR SEVGİ ve GÜVENİNİZLE BURALARA KADAR GELDİK...

Bize verdiğiniz sorumluluğun farkındayız. Daima sizinleyiz.



BÖLÜMLERİMİZ

- Acil Servis • Ağız ve Diş Sağlığı (Ortodonti, Pedodonti, Ağız ve Çene Cerrahisi, Periodontoloji, Endodonti, İmplantoloji)
- Anestezi ve Reanimasyon • Beslenme ve Diyet • Beyin ve Sinir Cerrahisi • Biyokimya (Laboratuvar)
- Check-Up Hizmetleri • Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları • Dahiliye • Dermatoloji • Enfeksiyon Hastalıkları
- Fizik Tedavi • Gastroenteroloji • Genel Cerrahi • Göğüs Hastalıkları • Göz Sağlığı • Kadın Hastalıkları ve Doğum
- Kardiyoloji • Kulak, Burun, Boğaz • Nöroloji • Obezite Cerrahisi • Odyoloji • Ortopedi ve Travmatoloji
- Plastik Cerrahi • Psikiyatri • Psikoloji • Üroloji • Radyoloji (Görüntüleme Tetkikleri) • Genel Yoğun Bakım Ünitesi
- Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi • Evde Bakım Hizmetleri ve Tedavileri

DETAYLI BİLGİ İÇİN
0312 **315 55 45**

[f/ortadoguhastaneleri](#)

[t/hastaneortadogu](#)

[i/ortadoguhastaneleri](#)

ÖZEL
ORTADOĞU
HASTANESİ

www.ortadoguhastaneleri.com.tr