



Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası

Journal of Ankara University Faculty of Medicine

Editör

K. Osman Memikoğlu

Yardımcı Editör

Ayhan Cömert
Elif Ünal İnce
Volkan Genç
Z. Ceren Karahan

Yabancı Dil Editörü

Zeynep Zeren Atayurt Fenge

İstatistik Editörü

Yasemin Yavuz

Önceki Editörler

Yücel Kanpolat
Çetin Erol
Aydın Yağmurlu

Danışma Kurulu

Gülây Aral Akarsu
Serdar Aksöyek (Ankara/Türkiye)
Serap Akyürek
Neriman Defne Altıntaş
Aşkın Ateş
Banu Aygün (New York/USA)
Pelin Arıbal Ayrıl
Eren Berber (Cleveland/USA)
Melih Bozkurt
Özlem Selvi Can
Ayten Kayı Cangır
Vesile Şentürk Cankorur
Gürol Cantürk
Koray Ceyhan
Şevki Çelen (Ankara/Türkiye)
Metehan Çiçek
Necmi Değer (Antalya/Türkiye)
Meral Demirören
Handan Dinçaslan
Figen Doğu
Ruhan Düşünsel (Kayseri/Türkiye)
Numan Ekim (Ankara/Türkiye)
Esra Erdemli
Çetin Erol
Georg Feigl (Graz/Austria)

Aylin Okçu Heper
David Kachlik (Prague/Czech Republic)
Aydın Karaaslan
Cansın Tulunay Kaya
Göksal Keskin
Musa Kazım Onar (Samsun/Türkiye)
Zeynep Pınar Önen
Süreyya Özbek (İzmir/Türkiye)
Çağdaş Özdöl
Enver Özgencil
Ozan Özgürsoy
Enis Özyar (İstanbul/Türkiye)
Onur Polat
Mark E. Rosenberg (Minnesota/USA)
Mustafa F. Sargon (Ankara/Türkiye)
Şükrü Sindel (Ankara/Türkiye)
Filiz Şimşek Orhon
Necmettin Tanrıöver (İstanbul/Türkiye)
A. Selda Tekiner
Lale ŞatıroğluTufan
Nuran Türkçapar
Serenay Ülkar
Ali Abbas Yılmaz
Cabir Yüksel

Yayın Sahibi: Prof. Dr. Şehsuvar Ertürk
Sorumlu Yazı İşleri Müdürü: Prof. Dr. K. Osman Memikoğlu

Yazışma Adresi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Yayın Komisyonu Başkanlığı, 06100 Sıhhiye, Ankara
Tel : (312) 595 82 07
Faks : (312) 3106370

E-posta : tip.fakultesi.mecmuasi@medicine.ankara.edu.tr
tipdergi@medicine.ankara.edu.tr

Abone Adresi
Ankara Tıplılar Vakfı İktisadi İşletmesi, Talatpaşa Bulvarı No: 113/46, ANKARA
Tel.: (312) 310 69 39-40 - E-posta: anktipvakfi@yahoo.com.tr
Yılda 3 sayı yayımlanır (Nisan, Ağustos, Aralık). Dergide yayımlanan yazıların yazarları dergiye abone olmaya davetlidir.
Ekbası (Reprint) ücretlidir. Reprint ücreti makalenin sayfa adedi ve reprint adedine göre yazarlara ve makale kabul yazısı ile bildirilir.

Yönetim Yeri: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

Yayın Türü: Yerel süreli yayın

TÜBİTAK Ulakbim TR-Dizin tarafından dizinlenmektedir.

Baskı Yeri

Ankara Üniversitesi Basımevi
İncitaşı Sokak No:10 06510 Beşevler / ANKARA
Tel: 0 (312) 213 66 55
Basım Tarihi: 02/06/2017

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ MECMUASI YAZI VE YAZIM KURALLARI

GENEL BİLGİLER

- Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası**, temel, dahili, cerrahi tıp bilimleri ve tıp eğitimi alanında yapılmış özgün çalışma, davetli derleme, olgu sunumu, kısa bildiri, editöre mektup, tarihsel keşit kategorilerinde yayın kabul etmektedir. Çalışmalar özgün, bilimsel açıdan yüksek nitelikli ve kaynak gösterilebilir özellikle olmalıdır.
- Mecmuamız, yılda üç sayı olarak yayınlanır.
- Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Bünyesinde düzenlenen veya yayın kurulunun kabul ettiği bilimsel organizasyonlara ait sözlü/poster sunumlarına ait özetler, sayı eki olarak yayınlanabilir.
- Yayınlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Yazılarda bildirilen görüşler ve sonuçlar yazarlara aittir. Daha önce kongrede sunulmuş ve özeti yayınlanmış çalışmalar, bu husus belirtilmek üzere kabul edilebilir. Yayın için gönderilmiş çalışmalarını herhangi bir nedenle dergiden çekmek isteyenlerin bir yazı ile başvurmaları gerekir. Yayın komisyonu Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası için gönderilmiş yazılarda makale sahiplerinin bu maddeye uymayı kabul ettiklerini varsayar.
- Yayınlanmak üzere kabul edilen yazıların telif hakları Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası'na aittir. Dergiye gönderilen yazılara telif hakkı ödenmez.
- Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir. Yazıların Türk Dil Kurumu'nun Türkçe Sözlüğü'ne ve Yeni Yazım Kılavuzu'na uygun olması gerekir. (www.tdk.gov.tr) İngilizce gönderilen yazılar İngilizce dil ve yazım kuralları açısından İngilizce dil danışmanı tarafından değerlendirildikten sonra hakemlere gönderilir. Danışmanın dil açısından yetersiz bulunduğu İngilizce yazıların yayın sahiplerine düzenleme veya Türkçeye çevrilmesi için geri gönderilir.

YAZIM KURALLARI

- Gönderilen makalelerin içeriği Uluslar arası Tıp Dergileri Editörleri Komitesince yayınlanan ve Aralık 2014 tarihinde güncellenen "Biyomedikal Dergilerde Yayınlanacak Makalelerde Uyulması İstenen Standart Kurallar" başlıklı makalede belirtilen özellikleri taşımaktadır. Bu makalenin orijinaline www.icmje.org adresinden ulaşılabilir.
- Yayının araştırma ve yayın etiğine uygun olarak hazırlanması yazarların sorumluluğundadır. Araştırmanın gerektirdiği

insan/hayvan deneyleri etik kurul onayının makalenin Materyal ve Metod Bölümünde belirtilmesi gereklidir.

- Eğer makalede daha önce yayımlanmış; alıntı yazı, tablo, resim vs. mevcut ise makale yazarı, yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak ve bunu makalede belirtmek zorundadır.
- Farmösötik ürünler jenerik veya ticari isimleri ile belirtilebilir. Ticari isimler büyük harf ile yazılmalı, ismin arkasından üretici firma adı ve şehir/ülke bilgisi parantez içerisinde yazılmalıdır.
- Tüm yazarların bilimsel makalenin hazırlanmasında katkı sahibi olması gereklidir. Sorumlu yazar, araştırmacılar arasında çıkar çatışması bulunmadığını beyan etmekle yükümlüdür. Araştırmalara yapılan her türlü destek, bu desteği sağlayan kişi/ Kurum/ Kuruluş/ Ticari Firmaların isimleri açık olarak yazılmak suretiyle "Teşekkür" Bölümünde belirtilmelidir.

Kaynak Yazım Kuralları:

Yayınlanmış veya yayınlanmak üzere kabul edilmiş eserler (DOI numarası belirtilmek koşuluyla) kaynak olarak gösterilebilir.

Kaynaklar, metin içerisinde geçiş sırasına göre [Vancouver Sistemi (Dizisel sayısal sistem) kullanılarak] sıralanmalı; kaynak numaraları metin içerisinde ilgili cümle sonunda noktalama işaretinden önce ve parantez içerisinde yazılmalıdır. Yazar adı verilen cümlelerde kaynak numarası, yazar adından sonra parantez içerisinde yazılmalıdır:

Yapılan bir çalışmanın sonucunda ... bulunmuştur (1).

Karahan ve ark. (1) yaptıkları çalışmada... bulmuşlardır.

Beşe kadar yazarı olan makaleler için tüm yazarların adları yazılmalı; beşten fazla yazarı olan makaleler için ilk üç yazarın ismini takiben Türkçe kaynaklarda "ve ark.", yabancı kaynaklarda "et al." ifadesi kullanılmalıdır. Kaynak yazımında aşağıdaki kurallar ve örnekler dikkate alınmalıdır.

Makale: Yazar(lar)ın soyadı, adının baş harfi. Makale başlığı. Dergi adının Index Medicus'a göre kısaltılmış şekli yıl; cilt numarası: ilk sayfa-son sayfa.

Koeleman JG, Stoof J, Van der Bijl MW, Vandenbroucke-Grauls CM, Savelkoul PH. Identification of epidemic strains of *Acinetobacter baumannii* by integrase gene PCR. J Clin Microbiol 2001; 39: 8-13.

Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, et al. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed field gel electrophoresis criteria for bacterial strain typing. J Clin Microbiol 1995; 33: 2233-9.

Kabul edilmiş makale: Yazar(lar)ın soyadı, adının baş harfi. Makale başlığı. Dergi adının Index Medicus'a göre kısaltılmış şekli yıl; doi:numara.

Tüzüner Öncül AM, Uzunoğlu E, Karahan ZC, et al. Detecting gram-positive anaerobic cocci directly from the clinical samples by multiplex PCR in odontogenic infections. J Oral Maxillofac Surg 2014; doi:10.1016/j.joms.2014.08.021.

Yazara ait kitap: Yazar(lar)ın soyadı adının baş harfi. Kitabın adı. Kaçınıcı baskı olduğu. Yayınlandığı şehir: Yayın evi; Baskı yılı.

Çakmak M. Ortopedik muayene. 2. baskı. İstanbul: Nobel kitabevi; 1991.

Editöre ait kitap: Editör(ler)in soyadı adının baş harfi, editör. Kitabın adı. Kaçınıcı baskı olduğu. Yayınlandığı şehir: Yayın evi; Baskı yılı: İlk sayfa-son sayfa.

Richardson MD, Warnock DW, eds. Fungal infection: Diagnosis and management. 2nd ed. London: Blackwell Science Ltd; 1998:20-58.

Kitapta bölüm: Bölüm yazar(lar)ının soyadı adının baş harfi. Bölüm başlığı. In: Editör(ler)in soyadı adının baş harfi, editör. Kitap adı. Kaçınıcı baskı olduğu. Yayınlandığı şehir: Yayın evi; Baskı yılı. p: İlk sayfa-son sayfa.

Patterson TF. Aspergillus species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p:2958-73.

Kongre bildirisi: Yazar(lar)ın soyadı adının baş harfi. Konu başlığı. In: Editör(ler)in soyadı adının baş harfi, editör. Kongre başlığı; yılı ayı günleri; Yapıldığı şehir, ülke:yıl. Kitabın basım yeri: Basımevi; Basım yılı. p: İlk sayfa-son sayfa.

Seyhan F. Kalça eklemine yüzey değiştirme artroplastisinin (Wagner protezi) geç sonuçları. In: Ege R, editör. X. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı; 1987 Mayıs 17-20; Mersin, Türkiye. Ankara: Emel;1989. s:494-496.

Tez: Tez yazarının soyadı adının baş harfi. Tez başlığı [Tez türü]. Şehir: Tezin yapıldığı kurum; tezin tamamlandığı tarih.

Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [thesis]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Elektronik materyal: Tam başlık ve ulaşım bilgisi verilmelidir:

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis (serial online) 1995 Jan-Mar. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>. Accessed June 12, 2011.

MAKALE BÖLÜMLERİ:

Özgün Makale:

Başlık sayfası

- Türkçe Başlık,
- İngilizce Başlık,
- Yazar İsimleri
- Yazar Kurumları (Türkçe ve İngilizce)
- Sorumlu yazar (Adı-Soyadı, Adresi, İletişim bilgileri)
- Çalışma daha önce sunulmuş ise ayrı bir satır olarak bu durum açıklanmalıdır.

Türkçe Özet ve Anahtar Sözcükler

En fazla 300 kelime olacak şekilde aşağıdaki yapılandırmaya dikkat edilerek yazılmalıdır:

- Amaç
- Gereç ve Yöntem
- Bulgular
- Sonuç
- Anahtar sözcükler: Kelime sayısı 3-5 arasında olmalıdır.

İngilizce Özet (Abstract) ve Anahtar Sözcükler (Key Words)

Türkçe özeti birebir karşılığı olacak şekilde yazılmalıdır. İngilizce özet en fazla 500 kelime olmalı ve aşağıdaki bölümlerden oluşmalıdır:

- Aim
- Material and Method
- Results
- Conclusion
- Key Words: Kelime sayısı 3-5 arasında ve Türkçe anahtar sözcüklerin birebir karşılığı olmalıdır.

Giriş (Introduction)

Giriş bölümü çalışma konusunun ana hatlarını ve amacını kısaca içermelidir.

Gereç ve Yöntem (Material and Methods)

Çalışmada kullanılan gereç ve yöntem burada detaylı olarak açıklanmalıdır. Bilinen yöntemlere ait kaynak eklenmeli, yeni geliştirilen/modifiye edilen yöntemler detaylı olarak tanımlanmalıdır. Araştırmanın gerektirdiği insan/hayvan deneyleri etik kurul onayı bu bölümde belirtilmeli, kullanılan istatistiksel yöntemler kısa ve öz bir şekilde açıklanmalıdır.

Bulgular (Results)

Çalışmadan elde edilen bulgular mantıksal bir düzen içerisinde ve ayrıntılı olarak yazılmalı, şekil, tablo ve grafiklerle desteklenmelidir. Gerektiği sürece şekil/tablo/grafik ile verilen bulgular metin içerisinde tekrarlanmamalıdır.

Tartışma (Discussion)

Çalışmadan elde edilen bulgular, yerli ve yabancı kaynaklarla desteklenerek tartışılmalıdır. Bu bölümün sonuna çalışmadan elde edilen sonuç ve çıkarımların özetlendiği bir sonuç paragrafı eklenmelidir.

Teşekkür (Acknowledgegment)

Araştırmalara yapılan her türlü destek, bu desteği sağlayan kişi/kurum/kuruluş/ ticari firmaların isimleri açık olarak yazılmak suretiyle bu bölümde belirtilmelidir.

Kaynaklar

Kaynak yazım kurallarına göre ve en fazla 40 kaynak olacak şekilde yazılmalıdır.

Kısa Bildiri veya Teknik Rapor

Özgün makalede belirtilen bölümleri içerecek şekilde düzenlenmeli ve tamamı toplam 2000 sözcüğü aşmamalıdır. Kaynak sayısı 20 ile sınırlandırılmalıdır.

Olgu Sunumu

Başlık sayfası, Türkçe özet ve Anahtar sözcükler, İngilizce özet ve Anahtar sözcükler, Giriş, Olgu sunumu, Tartışma, Teşekkür ve Kaynaklar bölümlerini içerecek şekilde düzenlenmeli ve toplam 1500 sözcüğü aşmamalıdır. Kaynak sayısı 20 ile sınırlandırılmalıdır.

Davetli Derleme

En fazla üç yazarlık olmalıdır. Başlık sayfası, Türkçe özet ve Anahtar sözcükler, İngilizce özet ve Anahtar sözcükler, Giriş, Uygun alt başlıkları içeren derleme metni, Teşekkür ve Kaynaklar bölümlerini içerecek şekilde düzenlenmelidir. Kaynak sayısı yüzden fazla olmamalıdır.

Editöre Mektup

Daha önce yayınlanmış eserlere katkı ve eleştiri sağlamak amacıyla yazıldığından özet içermemeli, kısa ve öz olarak biçimlendirilmeli ve toplam 1000 sözcüğü aşmamalıdır. Kaynak sayısı 10 ile sınırlandırılmalıdır.

MAKALE GÖNDERMEK İÇİN

Online Makale Gönderme:

Makaleler Word dökümanı (*.doc) olarak hazırlanarak **mecmua.medicine.ankara.edu.tr** adresindeki sistemi kullanarak veya **tipdergi@medicine.ankara.edu.tr** adresine e-mail yoluyla gönderilmelidir.

Yazışma Adresi:

Prof. Dr. K.Osman MEMİKOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yayın Komisyonluğu Başkanlığı 6100 Sıhhiye, Ankara

e-posta : tipdergi@medicine.ankara.edu.tr

Tel : +90 312 595 82 07

Faks : +90 312 310 69 39

EK MADDE:

Ben (Biz), aşağıda imzası olan kişi(ler), aşağıda başlığı belirtilen yazımın, yayına kabul edildiği takdirde, bütün yayın haklarını Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası'na devretmeyi kabul ediyorum(z).Yayın hakları yazımın basılmasını, çoğaltılmasını ve dağıtılmasını ve mikroform, elektronik form(offline, online) veya başka benzer reproduksiyonlarını kapsamaktadır. Ben (Biz) yazımı(z)ın orijinal olduğunu, halen başka bir dergide değerlendirmediğini, daha önce başka bir dergi ortamında (bildiri özeti olarak yer almak dışında) yayınlanmadığım taahhüt ederim(z).

JOURNAL OF ANKARA FACULTY OF MEDICINE – GUIDELINES TO AUTHORS

GENERAL INFORMATION

1. **The Journal of the Faculty of Medicine at Ankara University** accepts papers in the following categories: original research, invited papers, case reports, concise reports, letters to the editor, and historical fragments on general, internal, and surgical medicine and medical education. The submissions must be original, scientifically high quality, and of a citable standard.
2. Our Journal is published quarterly per annum.
3. The abstracts for posters or presentations of scientific organizations recognized by the Faculty of Medicine at Ankara University may be published as a supplement of the journal issue.
4. Contributions sent to the Journal should not have been published or sent for consideration elsewhere. The views and results stated in the submissions belong to the author. Papers that were previously presented in a convention, and abstracts which were published may be accepted with the author's acknowledgment. Authors who would like to withdraw their submissions should send a letter regarding their withdrawal request containing their reasons. The editorial board assumes that the authors of works submitted to the Journal of the Faculty of Medicine at Ankara University have accepted to abide by this condition.
5. The publishing rights of the accepted submissions belong to The Journal of the Faculty of Medicine at Ankara University. There is no payment for the submissions to the journal.
6. The submissions should be in English or Turkish. The submissions in Turkish should be written in accordance with the Turkish Dictionary the New Style Guide of the Turkish Language Institute (www.tdk.gov.tr). The submissions in English are evaluated as to the use of language and style by the English language editor before sent out for review. The submissions that are found insufficient regarding the use of language are sent back to the author for revision, or for a translation into Turkish.

THE STYLE GUIDE

1. The content of submissions should be constructed in accordance with the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" published by the International Committee of Medical Journals Editors revised in December 2014. Please visit www.icmje.org for these requirements.
2. It is the authors' responsibility to prepare their manuscript in accordance with research and publications ethics. The approval of the Ethics Committee for the

(human/animal) experiments required for the research should be stated in the Material and Method section of the submission.

3. If the article consists of previously published material cited from other authors' work such as quoted passages, tables, pictures, etc., the author needs to obtain the copyright for these materials as well as the author's permission to reproduce the original material, and state these in the article.
4. Pharmaceutical products may be referred to by their generic or trade names. Trade names should be capitalized and followed by the name of the producing company, with the city/country of the company in brackets.
5. All authors included in the manuscript should contribute to the preparation of the research. The corresponding author is responsible for acknowledging that there is no conflict of interest between the researchers. All the support given to the research by individuals/institutions/organizations/companies should be openly stated in the "Acknowledgements" part.

Style for references:

Published manuscripts or manuscripts accepted for publication may be referred to provided that their DOI numbers are stated.

The References should be compiled according to their sequence in the manuscript [Vancouver System (Sequential numbering system)], and the reference numbers should be given in brackets in the relevant sentence before the punctuation. In sentences which contain the name of the author, the reference number should be given in brackets following the author's name:

The results of this study have found ... (1).

In their study, Karahan *et al.* (1) have found that...

When referring to articles written by up to five authors, it is necessary to write the name of all authors, for articles that have more than five authors, the name of the first three authors should be followed by the phrase "ve ark." for Turkish references, and "et al." for international references. For the presentation of the References, the following rules and examples should be considered.

Article: Last name of the author(s) first letter of the author's name(s). Title of the article. The abbreviation of the name of the journal in accordance with the Index Medicus publication year; volume: first page-last page.

Koeleman JG, Stoof J, Van der Bijl MW, Vandenbroucke-Grauls CM, Savelkoul PH. Identification of epidemic strains of *Acinetobacterbaumannii* by integrase gene PCR. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 8-13.

Tenover FC, Arbeit RD, Goering RV, *et al.* Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed field gel electrophoresis criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 2233-9.

Article accepted for publication: Last name of the author(s) first letter of the author's name(s). Title of the article. The abbreviation of the name of the journal in accordance with the Index Medicus publication year; doi: number.

Tüzüner Öncül AM, Uzunoğlu E, Karahan ZC, *et al.* Detecting gram-positive anaerobic cocci directly from the clinical samples by multiplex PCR in odontogenic infections. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; doi:10.1016/j.joms.2014.08.021.

Book by author(s): Last name of the author(s) first letter of the author's name(s). Title of the book. Edition number. Place of publication: Publishing house; Publication year.

Çakmak M. Ortopedik muayene. 2. baskı. İstanbul: Nobel kitabevi; 1991.

Edited book: Last name of the editor(s) first letter of the editor's name(s), editor Title of the book. Edition number. Place of publication: Publishing house; Publication year: first page-last page.

Richardson MD, Warnock DW, eds. Fungal infection: Diagnosis and management. 2nd ed. London: Blackwell Science Ltd; 1998:20-58.

Chapter in a book: Last name of the author(s) of the chapter first letter of the author's name(s). Title of the book chapter. In: Last name of the editor(s), first letter of the editor's name(s), editor. Title of the book. Edition number. Place of publication: Publishing house; Publication year. p: first page-last page.

Patterson TF. Aspergillus species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005.p:2958-73.

Conference proceedings: Last name of the author(s) first letter of the author's name(s). Topic title. In: Last name of the editor(s) first letter of the editor's name(s), editor. Title of the conference; year month date(s); City, country where the Conference was held: year. Place of publication: Publishing house; Publication year. p: first page-last page.

Seyhan F. Kalça eklemde yüzey değiştirme artroplastisinin (Wagner protezi) geç sonuçları. In: Ege R, editör. X. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı; 1987 Mayıs 17-20; Mersin, Türkiye. Ankara: Emel;1989. s:494-496.

Thesis: Last name of the author of the thesis, first letter of the name(s) of the author of the thesis. Title of the thesis [Type of thesis]. City: Institution where the thesis was carried out; completion date of the thesis.

Borkowski MM. Infantsleepandfeeding: a telephonesurvey of HispanicAmericans [thesis]. MountPleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Electronic material: Full title and Access information should be provided:

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. EmergInfectDis (serial online) 1995 Jan-Mar. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/ eid.htm>. Accessed June 12, 2011.

SECTIONS OF AN ARTICLE:

Original Research:

Title page

- i. Title in Turkish,
- ii. Title in English,
- iii. Name of the authors
- iv. Authors' affiliations (Turkish and English)
- v. Corresponding author (Name-Last name, Address, Contact Information)
- vi. If the work has been previously presented, it should be explained in a one-line indented statement.

Abstract in Turkish and Keywords

The abstract consisting of max. 300 words should be written in accordance with the following structure:

- Aim
- Material and Methods
- Results
- Conclusion
- Keywords (between 3 and 5 words).

Abstract in English and Keywords

The English abstract should be written in such a way that it corresponds to the Turkish abstract exactly. The abstract in English should consist of max. 500 words, and include the following parts:

- Aim
- Material and Methods
- Results
- Conclusion
- Keywords (between 3 and 5 words, corresponding to those in the Turkish abstract)

Introduction

Introduction should provide an outline and state the aim(s) of the research.

Material and Methods

The material and methods used in the study should be explained in detail in this section. In the case of the known/existing methods employed in the research, sources relevant to the method should be included. In the case of recently developed/modified methods, sources should be defined in detail. The approval of the Ethics Committee for the (human/animal) experiments required for the research should be stated in this section, and the statistical methods should be explained briefly.

Results

The results obtained from the study should be presented in detail and within a logical order, supported by figures, tables, and charts. Unless required, the results presented in figure(s)/table(s)/chart(s) should not be repeated in the body of the text.

Discussion

The results of the study should be explained and supported by national and international sources. A concluding paragraph summarizing the results and inferences of the study should be added to the end of this section.

Acknowledgments

All the support given to the research by individuals/institutions/organizations/companies should be openly stated in this section.

References

References should be presented in accordance with the style for references, listing 40 sources at the most.

Concise Report or Technical Report

Concise or Technical Reports should be organized in such a way that they include all of the sections of an original article, and should not exceed 2,000 words. The number of references should be limited to 20.

Case Report

Case Reports should include the following: Title page, Abstract in Turkish and

Keywords, Abstract in English and Keywords, Introduction, Case Report, Discussion, Acknowledgments and References. Case Reports should not exceed 1,500 words. The number of references should be limited to 20.

Invited Paper

Invited Papers should not be written by more than three authors. They should include the following: Title page, Abstract in Turkish and Keywords, Abstract in English and Keywords, Introduction, Text with appropriate subheadings, Acknowledgments and References. The number of references should not be more than 100.

Letter to the Editor

A letter to the editor seeks to offer a contribution or criticism to an already published work, and therefore it should not include an abstract. It should be brief and to the point, and should not exceed 1,000 words. The number of references should be limited to 10.

YOU MAY SUBMIT YOUR ARTICLE ONLINE OR BY MAIL

Online Submission:

Articles should be formatted as word documents (*.doc), and submitted either through the system on mecmua.medicine.ankara.edu.tr, or sent as an email to tipdergi@medicine.ankara.edu.tr.

Mailing Address:

Prof. Dr. K. Osman MEMİKOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yayın Komisyonluğu Başkanlığı 06100 Sıhhiye, Ankara

Email : tipdergi@medicine.ankara.edu.tr

Tel : +90 312 595 82 07

Fax : +90 312 310 69 39



İçindekiler / Contents

TEMEL TIP BİLİMLERİ / BASIC SCIENCES

- 151 **Karbapenemaz Üreticisi Enterobacteriaceae İzolatlarının Saptanmasında Modifiye Hodje Testi ile İnhibitör Tabanlı Testlerin Karşılaştırılması** • *Comparison of the Modified Hodge Test and Inhibitor-Based Tests for Detection of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae Isolates*
Ebru Us, Hüseyin Haydar Kutlu, Alper Tekeli
- 159 **İnfanfil Kolik Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar** • *New Approaches in the Diagnosis and Treatment of Infantile Colic Filiz Şimşek Orhon*
- 167 **İnşaat Sırasında Hematoloji Bilim Dalında Alınan Koruyucu Önlemler** • *Protective Measures Against Infection During Construction in Hematology Patients*
Mehmet Özen, Alpay Azap, Günhan Gürman, Hamdi Akan
- 173 **Accuracy of MR Imaging in Preoperative Staging of Rectal Cancer** • *Preoperatif Rektum Kanseri Evrelemesinde MR Görüntülemenin Doğruluğu*
Didem Yasemin Sönmez, Elif Peker, Saba Kiremitçi, Ayşe Erden, Ayhan Kuzu
- 181 **Tirajı En Yüksek Dört Ulusal Gazetede Yaşlılık ve Sağlık/Hastalık Konulu Yazıların İncelenmesi**
Investigation of Ageing, Health/Illness Related Writings in Four Most Read National Newspapers
Arzu Hazal Aydın, Halil İbrahim Bilir, Ahmet Bilgin, Ezgi Çekin, Sevda Kanat, İdris Mintaş, Özkan Zühre, Güven Gökgöz, Dilber Deryol Nacar, Sema Atilla, Dilek Aslan
- 187 **Effects of Static Stretching on Quadriceps Peak Torque and Hip Range of Motion in Professional Soccer Players and Sedentary Subjects** • *Efficacy of Statik Germenin Profesyonel Futbolcularda ve Sedanterlerde Kuadriceps Pik Tork ve Kalça Hareket Açıklığı Üzerindeki Etkileri*
Mehmet Mesut Çelebi, Savaş Kudaş, Ali Murat Zergeroğlu
- 193 **Tıbbi Görüntüleme Cihazlarının Sayısal Durumu ve Kullanımlarının Değerlendirilmesi**
Quantitative Evaluation of the Status and use of Medical Imaging Devices
Aslı Bozer, İsmail Ağırbaş
- 203 **Ekvator Ginesi Cumhuriyeti'nden Gelen Hastada Ateş, Bulantı, Kusma: Ebola mı? Sıtma mı?** • *Fever, Nausea, Vomiting in a Patient Coming from Republic of Equatorial Guinea: is it Ebola or Malaria?*
Ayşegül Yeşilkaya, Melike Hamiyet Demirkaya, Özlem Azap, Hande Arslan
- 207 **Percutaneous Repair in A Patient with Iatrogenic Subclavian Artery Pseudoaneurysm** • *iyatrojenik Subkalvyen Arter Psödoanevrizmasında Perkütanöz Tamir*
Veysel Özgür Barış, Özgür Ulaş Özcan, Hüseyin Göksülük, Deniz Kumbasar
- 209 **Radial Artery Pseudoaneurysm After Transradial Coronary Angiogram: A Mostly Overlooked Complication** • *Sıklıkla Atlanan Komplikasyon: Transradyal Koroner Anjiyografi Sonrası Gelişen Radial Arter Psödoanevrizması*
Veysel Özgür Barış, Özgür Ulaş Özcan, İrem Müge Akbulut, Eralp Tutar

- 211 **Kortikosteroid ile İndüklenen Hipokalemik Periyodik Paralizi** • *Hypokalemic Periodic Paralysis After Administration of Corticosteroid*
Ferda Selçuk, Senem Mut

- 213 **İzole Labbe Ven Trombozlu Olguda Radyolojik Bulgular** • *Radiologic Findings in A case of Isolated Thrombosis of Vein of Labbe Şahinde Atlanoğlu*

CERRAHI TIP BİLİMLERİ / SURGICAL SCIENCES

- 217 **Ovülasyon İndüksiyonunda Ek Ajanlar** • *Additional Agents in Ovulation Induction*
Yavuz Emre Şükür, Korhan Kahraman, Cem Somer Atabekeoğlu
- 223 **Özofagogastrik Bileşke Kanseri ve Cerrahi Tedavisi** • *Esophagogastric Junction Carcinoma and Surgical Treatment*
Gökhan Kocaman, Serkan Enön
- 233 **Adölesan Adneksiyel Kitlelerinde Cerrahi; 7 Yılda Tedavi Edilen 59 Hastanın Sonuçları** • *Surgery for Adolescent Adnexal Masses; 59 Patients Treated in a 7-Year Period*
Yavuz Emre Şükür, Mehmet Murat Seval, Batuhan Özmen
- 239 **Analysis of Late Preterm Births: Are There any Differences Among Etiologic Subgroups in Terms of Neonatal Outcomes?** • *Geç Preterm Doğumların Analizi: Yenidoğan Sonuçları Açısından Etiyolojik Altgruplar Arasında Farklılıklar Var mı?*
Egemen Tolunay, Ali Gemici, Ömer Dai, Yavuz Emre Şükür, Korhan Kahraman, Feride Söylemez, Acar Koç
- 243 **Çocuklarda Nörojenik Mesanede Antibakteriyel Kateterle Temiz Aralıklı Kateterizasyon Etkinliği** • *Efficacy of Antibiotic Coated Clean Intermittent Catheterization in Children with Neurogenic Bladder*
Onur Telli, Perviz Hacıyev, Ali Cansu Bozacı, Emin Mamadov, Mesut Altan, Adil Hüseyinov, Cesur Samancı, Hasan Serkan Doğan, Tarkan Soygür, Berk Burgu, Serdar Tekgül
- 247 **Robotik Radikal Prostatektomilerde Total İntravenöz Anestezinin İntraoküler Basınçta Etkileri** • *Effects of Total Intravenous Anesthesia on Intraocular Pressure Changes During Robotic Assisted Radical Prostatectomy*
Gözde İnan, Füsün Bozkırlı, Lale Karabıyık
- 253 **Lipoblastoma in the Inguinal Region of an Infant: Review of the Literature** • *Bir Bebeğin İnguinal Bölgesindeki Lipoblastom: Literatür İncelemesi*
Gönül Küçük, Ufuk Ateş, Gülnur Göllü, Saba Kiremitçi, Hüseyin Dindar
- 257 **Gestational Trophoblastic Disease With Pulmonary And Cerebral Metastasis: Can Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Really Detect Cranial Metastatic Disease?** • *Akciğer ve Beyin Metastazlı Gestasyonel Trofoblastik Hastalık: Pozitron Emisyon Tomografisi Kranial Metastatik Hastalığı Saptayabiliyor mu?*
Ulaş Kumbasar, Serkan Uysal, Tuba Kılıçer Şahinoğlu, Sevgen Önder, Metin Demircin
- 261 **Yazar ve Konu Dizini**

Karbapenemaz Üreticisi Enterobacteriaceae İzolatlarının Saptanmasında Modifiye Hodge Testi ile İnhibitör Tabanlı Testlerin Karşılaştırılması*

Comparison of the Modified Hodge Test and Inhibitor-Based Tests for Detection of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae Isolates

Ebru Us^{1,2}, Hüseyin Haydar Kutlu³, Alper Tekeli¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi, Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara.

³ Sağlık Bakanlığı Muş Devlet Hastanesi

* Bu çalışma Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 13L3330015 proje numarası ile desteklenmiştir.

Amaç: Karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* izolatlarının hızlı ve doğru tanısı, yayılımı önleme ve tedavi stratejilerini belirlemede önemlidir. Modifiye Hodge testi (MHT) karbapenemaz aktivitesini fenotipik olarak saptamak için kullanılan kolay ve ucuz bir yöntemdir. Aynı amaçla kullanılan diğer yöntem inhibitör tabanlı testlerdir (İTT). Bu çalışmanın amacı bu iki fenotipik yöntemin *Enterobacteriaceae* izolatlarında karbapenemazları saptama performanslarının karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: 2010-2014 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda farklı hastalara ait çeşitli klinik örneklerden izole edilen, Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle ertapeneme orta duyarlılık ya da direnç gösteren *Enterobacteriaceae* ailesindeki 112 adet tekrar etmeyen klinik izolat çalışmaya dahil edilmiştir.

Bulgular: MHT, 1:10 sulandırım [0,05 McFarland (McF)] kullanılarak yapıldığında karbapenemaz kodlayan gen (KKG)'leri pozitif 94 izolatın 7'sinde yalancı negatif; KKG negatif 18 izolatın 16'sında yalancı pozitif sonuç alınmış ve MHT'nin karbapenemazları saptamadaki duyarlılığı % 92,6 bulunmuştur. Sulandırım adımı uygulanmadığında (0,5 McF) yalancı negatif izolat sayısı 3'e düşmüş ve testin duyarlılığı % 96,8'e yükselmiştir ($p<0,05$). İTT'nin karbapenemazları saptama başarısı değerlendirildiğinde KKG pozitif 94 izolatın tamamında İTT ile karbapenemaz pozitifliği saptanmıştır. Testin duyarlılığı % 100 olarak hesaplanmış ve MHT'ye göre (McF 0,05 ve 0,5) duyarlılığı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). KKG negatif 18 izolatın 6'sında İTT ile negatif sonuç alınırken 12 izolatta yalancı pozitiflik saptanmış ve bunların tümü İTT ile OXA-48 üreticisi olarak bulunmuştur. İTT ile KKG taşıyan 94 izolatın 89'unda karbapenemaz tipi, polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) sonuçları ile uyumlu bulunmuştur ve testin karbapenemaz tipini belirlemedeki duyarlılığı %94,6 olarak hesaplanmıştır.

Sonuç: Karbapenemaz aktivitesini saptamada İTT, MHT'ye göre daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. İTT karbapenemaz tipini belirlemede PZR ile %90'ın üzerinde uyum göstermekle birlikte bazen yalancı pozitiflikler karşımıza çıkabilmektedir. MHT ülkemiz gibi OXA-48 üreticilerinin endemik olduğu bölgelerde %90'ın üzerinde duyarlılığa sahiptir. İmkani kısıtlı laboratuvarlar için MHT önerilmekle birlikte yalancı pozitiflik oranlarının yüksek olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. MHT'nin 0,5 McF türbiditedeki süspansiyon ile uygulanması, hem duyarlılığı artırması, hem de laboratuvar iş yükünü azaltması bakımından önerilmektedir.

Anahtar Sözcükler: *Enterobacteriaceae*, Karbapenemaz, Modifiye Hodge Testi, İnhibitör Tabanlı Testler

Aim: Rapid and accurate detection of carbapenemase producing *Enterobacteriaceae* isolates plays an important role in preventing the spread and defining treatment strategies. The modified Hodge test (MHT) is an easy and inexpensive tool that can be used to detect carbapenemase activity. Another method used for the same purpose are inhibitor-based tests (IBTs). The aim of this study is to compare the performances of these two phenotypic methods in the detection of carbapenemases in *Enterobacteriaceae* isolates.

Materials and Methods: A total of 112 non-repeat *Enterobacteriaceae* strains isolated from various clinical samples at İbni Sina Hospital Central Microbiology Laboratory between 2010-2014 that showed decreased sensitivity and resistance to ertapenem by Kirby-Bauer disk diffusion method were included in the study.

Results: When 1:10 dilution [0,05 McFarland (McF)] was performed, out of 94 isolates positive for carbapenemase-encoding genes (CEGs), false negativity was detected in seven isolates, whereas out of 18 isolates negative for CEGs, false positivity was detected in 16 isolates; so the sensitivity of MHT for carbapenemase detection was found to be 92,6%. Without dilution (0,5 McF) the number of false negative isolates decreased to three and the sensitivity of MHT increased to 96,8%, ($p<0,05$). When the performance of IBTs for detection of carbapenemases was evaluated, all isolates which were positive for CEGs were also found positive with IBTs for carbapenemase production. Sensitivity of IBTs was found 100% and significantly higher than MHT (for both McF 0,05 and 0,5) ($p<0,05$). Six of 18 strains negative for CEGs were also found negative with IBT; so false positivity was detected in 12 isolates, which were defined incorrectly as OXA-48 producers. With IBTs, carbapenemase types of 89 of 94 isolates which were positive for CEGs were found in accordance with polymerase chain reaction (PCR) results. The sensitivity of IBTs for defining carbapenemase types was calculated as 94,6%.

Conclusion: IBTs had higher sensitivity and specificity than MHT. Although IBTs were more than 90% compatible with PCR for detection of carbapenemases, also false positivity can occur occasionally. MHT has a sensitivity more than 90% for OXA-48 producers in endemic regions such as our country. Although false positivity ratio is high, according to our results it's considered that MHT can be used in laboratories with poor facilities. Performing MHT with McF 0,5 turbidity without dilution which leads increased sensitivity and reduced laboratory workload is recommended.

Key Words: *Enterobacteriaceae*, Carbapenemase, Modified Hodge Test, Inhibitor-Based Tests

Geliş Tarihi: 09.09.2016 • Kabul Tarihi: 08.11.2016

İletişim

Doç. Dr. Ebru Us

E-posta: eus@medicine.ankara.edu.tr

Tel: +90 312 508 31 79

Faks: +90 312 508 30 47

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim

Dalı ve İbn-i Sina Hastanesi, Merkez Mikrobiyoloji

Laboratuvarı, 06100 Sıhhiye-ANKARA

Enterobacteriaceae ailesindeki türler arasında hızla ve artarak yayılan genişlemiş spektrumlu β -laktamazlar (GSBL) bu yüzyılın başından beri araştırılmaktadır. GSBL üreten suşların neden olduğu toplumsal kaynaklı enfeksiyon sıklığı artmış ve GSBL üreten Enterobacteriaceae türlerinden kaynaklanan enfeksiyonlar son 10 yıl içinde kontrolden çıkarak uluslararası salgınlar oluşturmaya başlamıştır (1). Son yıllarda Enterobacteriaceae üyeleri arasında karbapenemaz enzimi üretimi sıklıkla görülmektedir. Bu fenomenin de tıpkı GSBL'de olduğu gibi kısa bir süre içinde kontrolden çıkmasından ve toplum kökenli enfeksiyonlarda bile karşımıza çıkacak kadar yaygın bir hal almasından korkulmaktadır. Bu durum, dirençli gram negatif bakteri enfeksiyonlarında kullandığımız son basamak ilaçlar olan karbapenem grubu antibiyotiklerin artık kullanılamaz hale gelmesi anlamına gelmektedir (1-3).

Karbapenemaz genleri konjugatif plazmitler aracılığıyla yüksek aktarım oranına sahiptir (4). Hem antibiyotik tedavisine doğru yön verebilmek hem de hastanede oluşabilecek bir salgın durumundan kaçınabilmek için karbapenemaz üreticilerinin hızlı ve doğru şekilde saptanmasına ihtiyaç vardır (4).

Modifiye Hodge testi (MHT) rutin laboratuvarlarda karbapenemaz aktivitesini saptamak amacıyla yaygınlıkla kullanılan fenotipik yöntemlerden biridir. Kolay kullanımı ve disk difüzyon testinde kullanılan malzemeler dışında ilave bir ekipman gerektirmemesi nedeniyle MHT laboratuvarlarda tercih edilmektedir (5).

“Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), karbapenemaz araştırılmasında MHT kullanımını önermektedir (6). MHT, Ambler sınıf A (KPC) ve sınıf D (OXA-48) karbapenemazları üreten enterobakteriyel izolatları saptamada üstün bir duyarlılığa sahiptir (5,7). Bununla beraber “European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)” kılavuzu bu testin kullanımını düşük özgüllüğü, duyarlılığının optimalin altında olması ve değerlendirilmesindeki güçlükler gibi nedenlerle önermemekte, bunun

yerine fenilboronik asit, etilendiamin-tetraasetik asit (EDTA), kloksasilin gibi karbapenemaz inhibitörleri ile meropenem sinerjisi varlığının test edildiği ve temosilin inhibisyon zon çapının değerlendirildiği inhibitör tabanlı testleri (İTT) ya da “Carba NP” (Carbapenemase Nordmann-Poirel) gibi biyokimyasal testleri önermektedir (8).

Ülkemizde EUCAST kılavuzlarının uygulanmasına geçiş sürecinin hızlandığı bu dönemde, MHT kullanımı terk edilmeli mi, yoksa sınıf D karbapenemazları (OXA-48 benzeri) saptamada başarısı göz önüne alınarak MHT kullanımına devam edilmeli midir? Ülkemizde sıklıkla belirlenen karbapenemaz tipleri göz önüne alındığında İTT'in karbapenemaz saptamada MHT'ne üstünlüğü var mıdır? Çalışmamızda bu sorulara yanıt verebilmek ve aynı zamanda MHT'nin uygulanması sırasında CLSI kılavuzunda belirtilen E.coli ATCC 25922 suşunun 0,5 McFarland (McF) türbiditedeki süspansiyonunun 1:10 sulandırım adımının gerekli olup olmadığının irdelenmesi amaçlanmıştır.

GSBL veya AmpC beta-laktamazların porin kaybı ile birlikteliği, modifiye Hodge testinde yalancı pozitifliklere yol açabildiğinden izolatların fenotipik olarak GSBL ve AmpC beta-laktamaz üretimleri de araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Klinik İzolatlar

2010-2014 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na çeşitli kliniklerden gönderilen, farklı hastalara ait kan, yumuşak doku, idrar, solunum yolu ve steril vücut sıvısı örneklerinden izole edilen ve CLSI 2010-2014 önerilerine göre karbapenemaz üretiminin en duyarlı göstergesi olarak ertapenem duyarlılığında azalmanın kabul edilmesi nedeniyle Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle ertapeneme orta duyarlılık ya da direnç gösteren (9); tür tayinleri, Phoenix (Becton Dickinson, ABD) otomatize sistemiyle yapılmış; multipleks polimeraz zincir reaksiyonu (M-PZR) yöntemiyle (10)

karbapenemaz kodlayan gen (KKG)'leri (blaIMP, blaVIM, blaSPM, blaKPC, blaNDM, blaOXA-48, blaGIM, blaSIM, blaAIM, blaDIM ve blaBIC) önceden araştırılmış olan (11) Enterobacteriaceae ailesindeki 112 adet tekrar etmeyen klinik izolat [79 (%70,5) *Klebsiella pneumoniae*, 15 (%13,4) *Escherichia coli*, 10 (%8,9) *Enterobacter cloacae*, 4 (%3,6) *Enterobacter aerogenes* ve 4 (%3,6) *Klebsiella oxytoca*] çalışmaya dahil edildi (83 blaOXA-48, 2 blaVIM, 2 blaNDM-1 ve 7 blaOXA-48+blaVIM pozitif izolat ve 18 KKG negatif izolat).

Modifiye Hodge testi (MHT)

Bakteri inokülüm yoğunluğunun MHT üzerindeki etkisini araştırmak üzere PhoenixSpec nefelometre cihazı (Becton Dickinson, ABD) kullanılarak indikatör organizma *E.coli* ATCC 25922 suşundan 0,5 McF bulanıklığında iki adet bakteri süspansiyonu hazırlandı. Bakteri süspansiyonlarından bir tanesi CLSI önerileri doğrultusunda steril fizyolojik tuzlu su ile 1:10 oranında sulandırılan (0.05 McF) ve sulandırılmayan (0,5 McF) indikatör organizma *E.coli* ATCC 25922 Mueller Hinton agar plağının yüzeyine inoküle edildi ve merkeze 10 μ g meropenem veya ertapenem diski yerleştirildi. Test edilecek organizma disk kenarından plak kenarına kadar sürüldü. $35 \pm 2^\circ\text{C}$ 'de bir gecelik inkübasyonun ardından duyarlı indikatör organizmanın test suşu ile kesişme noktasında yonca yaprağı şeklinde girinti yaparak üretmesi, test organizması tarafından karbapenemaz üretimi açısından pozitif olarak değerlendirildi (5,12). OXA-48-pozitif *K.pneumoniae* 1943 (Eu SCAPE-European survey on carbapenemase-producing Enterobacteriaceae) suşu pozitif kontrol, *E.coli* ATCC 25922 suşu negatif kontrol olarak kullanıldı.

İnhibitör Tabanlı Testler (İTT)

Bakteri süspansiyonları PhoenixSpec nefelometre cihazı (Becton Dickinson, ABD) kullanılarak 0,5 McF türbiditede olacak şekilde hazırlandı. Her bir Mueller Hinton Agar (MHA) besiyeri üzerine meropenem (10µg), meropenem-boronik asit, meropenem-EDTA, meropenem-kloksasilin ve temosilin (30µg) diskleri (Liofilchem, İtalya) yerleştirildi. İnhibitör disklerin meropenem ile sinerjilerine göre karbapenemaz varlığı ve tipleri değerlendirildi. Temosilin zon çapı, hiçbir inhibitörle sinerji olmaması durumunda dikkate alındı ve 11 mm'nin altındaki zon çapı değerleri OXA-48 benzeri karbapenemaz tipleri açısından pozitif olarak kabul edildi (4,8,13) (Tablo 1).

GSBL ve AmpC beta-laktamaz üretimi

İzolatların fenotipik olarak çift disk sinerji ve kombine disk testi yöntemleriyle (8) GSBL ve Coudron (14) tarafından tarif edilen yöntemle AmpC beta-laktamaz üretimleri araştırıldı.

Verilerin Analizi ve İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen verilerin analizi SPSS for Windows 15 paket programında yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki farkın anlamlılığı Pearson Ki-Kare veya Fisher Exact testi ile değerlendirildi. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

KKG pozitif izolatların 53'ü (35 *K.pneumoniae*, 12 *E.coli*, 5 *E.cloacae*, 1 *E.aerogenes*), KKG negatif izolatların ise 12'si (7 *K.pneumoniae*, 2 *E.cloacae*, 2 *E.aerogenes*, 1 *E.coli*) fenotipik olarak GSBL pozitif bulunurken; OXA-48 geni pozitif 6 izolat ve KKG negatif 1 izolat olmak üzere toplam 7 izolat fenotipik olarak AmpC beta-laktamaz üreticisi olarak saptandı.

MHT, CLSI'nin önerdiği şekilde *E. coli* ATCC 25922 suşunun 0,5 McF türbiditedeki süspansiyonunun 1:10 oranında sulandırımı (0,05 McF) kullanılarak yapıldığında, herhangi bir KKG'yi pozitif 94 izolatın 87 tanesinde pozitif

sonuç verirken, 7 izolatta MHT ile yalnızca negatif sonuç elde edildi. KKG negatif 18 izolatın [(*K.pneumoniae* (12), *E.coli* (1), *E.cloacae* (3), *E.aerogenes* (2))] 16'sında ise [(*K.pneumoniae* (11), *E.coli* (1), *E.cloacae* (2), *E.aerogenes* (2))] MHT ile yalnızca pozitif sonuç alındı (Tablo 2 ve 4). MHT ile yalnızca negatif bulunan 7 izolattan 6 tanesinde OXA-48 geni tek başına, bir tanesinde ise OXA-48 ve VIM geni birlikte pozitifti. MHT ile yalnızca pozitif bulunan 16 izolattan 10 tanesi fenotipik yöntemlerle GSBL pozitif olarak belirlenirken, bir izolatta AmpC beta-laktamaz pozitifliği tespit edildi (Tablo 2). MHT, CLSI'nin önerdiği şekliyle 1:10 sulandırımı kullanılarak yapıldığında testin duyarlılığı % 92,6 [0,85-0,96 %95 güven aralığı (GA)]; özgüllüğü ise % 11,1 [0,03-0,33 %95 GA] olarak hesaplandı (Tablo 4). Farklı KKG'ler için MHT testinin duyarlılıkları incelendiğinde bu oran OXA-48 geni pozitif izolatlarda (OXA-48+VIM birlikteliği olanlar dahil) % 92,2 (0,85-0,96 %95 GA); VIM pozitiflerde (OXA-48+VIM birlikteliği olanlar dahil) % 88,9 (0,56-0,98 %95 GA); NDM pozitiflerde ise %100 (0,34-1,00 %95 GA) olarak bulundu.

Tablo 1: Karbapenem-dirençli *Enterobacteriaceae* doğrulanmasında karbapenem inhibitörleri ile meropenem sinerjisi (8,13)

İnhibitör varlığında meropenem inhibisyon zonunda artış			Temosilin*	β-laktamaz
Fenilboronik asit	Dipikolinik asit/ EDTA	Kloksasilin		
≥4 mm	<5 mm	<5 mm	---	KPC
<4 mm	≥5 mm	<5 mm	---	MBL
≥4 mm VE	<5 mm	≥5 mm	---	AmpC+porin kaybı veya atım pompası
<4 mm	<5 mm	<5 mm	<11 mm	OXA-48 benzeri

*Temosilin duyarlılık testi yalnızca sinerji saptanmayan durumlarda önerilir
EDTA, Etilendiamintetraasetik asit; MBL, Metallo-beta-laktamaz; KPC, *K.pneumoniae* karbapenemase

Tablo 2: Karbapenemaz saptamada MHT'nin (0,05 McF) GSBL ve AmpC beta-laktamaz pozitifliği dağılımına göre değerlendirilmesi

	0,05 McF								Genel Toplam (KKG)		
	MHT negatif				MHT pozitif						
	GSBL+		GSBL-		GSBL+		GSBL-				
	AmpC +	AmpC -	AmpC +	AmpC -	AmpC +	AmpC -	AmpC +	AmpC -			
KKG pozitif	1	6	-	-	7 (yalancı negatif)	4	42	-	41	87 (gerçek pozitif)	94
KKG negatif	1	1	-	-	2 (gerçek negatif)	1	9	-	6	16 (yalancı pozitif)	18

MHT CLSP'nin önerdiği 1:10 oranında sulandırım adımı uygulanmayarak *E. coli* ATCC 25922 suşunun 0,5 McF türbidedeki süspansiyonu ile yapıldığında yalancı negatiflik sayısının 7'den 3'e düştüğü gözlemlendi (Tablo 3). MHT 1:10 sulandırımı yapıldığında yalancı negatif sonuç alınan 3 adet OXA-48 geni pozitif izolat ve bir adet OXA-48

ile VIM geni birlikte pozitif olan izolat, sulandırım adımı uygulanmadığında MHT ile pozitif sonuç verdi. Buna göre testin duyarlılığı % 96,8'e yükseldi (0,91-0,99 %95 GA) (Tablo 4). Sulandırım adımı uygulanmadığında OXA-48 geni pozitifler için (OXA-48+VIM birlikteliği olanlar dahil) duyarlılık % 96,7'ye yükselirken

(0,91-0,99%95 GA) VIM ve NDM pozitiflerde bu değer % 100 oldu (0,34-1,00%95 GA). MHT ile yalancı pozitif bulunan 17 izolatın [(*K.pneumoniae* (11), *E.coli* (1), *E.cloacae* (3), *E.aerogenes* (2))] 11 tanesi fenotipik yöntemlerle GSBL pozitif olarak belirlenirken, bir izolatta AmpC pozitifliği tespit edildi (Tablo 3 ve 4)

Tablo 3: Karbapenemaz saptamada MHT'nin (0,5 McF) GSBL ve AmpC pozitifliği dağılımına göre değerlendirilmesi

	0,5 McF								Genel Toplam (KKG)
	MHT negatif				MHT pozitif				
	GSBL+		GSBL-		GSBL+		GSBL-		
	AmpC +	AmpC -	AmpC +	AmpC -	AmpC +	AmpC -	AmpC +	AmpC -	
KKG pozitif	-	3	-	-	5	45	-	41	94
	(yalancı negatif)				(gerçek pozitif)				
KKG negatif	1	-	-	-	1	10	-	6	18
	(gerçek negatif)				(yalancı pozitif)				

Tablo 4: MHT (0,05 McF ve 0,5 McF) ve İTT ile Karbapenemaz Pozitif ve Negatif Saptanan *Enterobacteriaceae* İzolatlarının KKG Varlığına Göre Dağılımı

KKG (n)	Bakteri türü (n)	Karbapenemaz pozitif bulunan izolat sayısı (%)				
		MHT ile (0,05 McF)	MHT ile (0,5 McF)	İTT ile		
Pozitif (94)	OXA-48	<i>K.pneumoniae</i> (60)	58 (96,7)	58 (96,7)	60 (100)	
		<i>K.oxytoca</i> (4)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	
		<i>E.coli</i> (12)	8 (66,7)	11 (91,7)	12 (100)	
		<i>E.cloacae</i> (5)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	
		<i>E.aerogenes</i> (2)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	
		Toplam (83)	77 (92,8)	80 (96,4)	83 (100)	
		VIM	<i>K.pneumoniae</i> (1)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
			<i>E.cloacae</i> (1)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
		Toplam (2)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	
		NDM	<i>K.pneumoniae</i> (2)	2 (100)	2 (100)	2 (100)
	Toplam (2)	2 (100)	2 (100)	2 (100)		
	OXA-48+VIM	<i>K.pneumoniae</i> (4)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	
		<i>E.coli</i> (2)	1 (50)	2 (100)	2 (100)	
		<i>E.cloacae</i> (1)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	
	Toplam (7)	6 (85,7)	7 (100)	7 (100)		
Negatif (18)		<i>K.pneumoniae</i> (12)	11 (91,6)	11 (91,6)	9 (75)	
		<i>E.coli</i> (1)	1 (100)	1 (100)	0 (0)	
		<i>E.cloacae</i> (3)	2 (66,7)	3 (100)	1 (33,3)	
		<i>E.aerogenes</i> (2)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	
		Toplam (18)	16 (88,9)	17 (94,4)	12 (66,7)	
Duyarlılık			92,6	96,8	100	
Özgüllük			11,1	5,6	33,3	

MHT: Modifiye Hodge testi, İTT: İnhibitör tabanlı testler, KKG: Karbapenemaz kodlayan gen

CLSP'nin önerdiği sulandırım adımı uygulanmadığında MHT'nin duyarlılığı % 92,6'dan % 96,8'e yükseldi ve sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). İTT'in karbapenemazları saptama başarısı değerlendirildiğinde, KKG'leri pozitif olan 94 izolatın tamamı İTT ile karbapenemaz pozitif olarak saptandı. Testin duyarlılığı % 100 (0,96-1,00 %95 GA) olarak hesaplandı ve MHT'ye göre (McF 0,05 ve 0,5) duyarlılığı anlamlı olarak yüksek

bulundu ($p<0,05$). KKG negatif 18 izolatın 6'sında İTT ile de negatif sonuç alınırken 12 izolatta [(*K.pneumoniae* (9), *E.cloacae* (1), *E.aerogenes* (2))] yalancı pozitiflik saptandı (Tablo 4). MHT 0.05 McF, MHT 0.5 McF ve İTT ile yalancı pozitiflik elde edilen izolatların dağılımına bakıldığında; MHT 0.05 McF ve 0.5 McF ile karbapenemaz üretimi açısından yalancı pozitif bulunan, sırasıyla 16 ve 17 izolatın, İTT ile yalancı pozitif bulunan 12 izolatla örtüştüğü gözlemlendi.

Hem MHT 0.05 McF hem de MHT 0.5 McF ile karbapenemaz pozitif bulunan 11 *K.pneumoniae* izolatından 9'u İTT ile de yalancı pozitif bulunurken; hem MHT 0.05 McF hem de MHT 0.5 McF ile karbapenemaz pozitif bulunan 1 *E.coli* izolatı İTT ile karbapenemaz üretimi açısından negatif bulundu. MHT 0.05 McF ile karbapenemaz pozitif bulunan 2 *E.cloacae* izolatından biri İTT ile karbapenemaz üretimi açısından nega-

tif bulunurken; MHT 0.5 McF ile karbapenemaz pozitif bulunan 3 *E.cloacae* izolatından 2'si İTT ile karbapenemaz üretimi açısından negatif olarak saptandı. Hem MHT 0.05 McF hem de MHT 0.5 McF ile karbapenemaz pozitif bulunan 2 *E.aerogenes* izolatının her ikisi de İTT ile de yalancı pozitif olarak bulundu (Tablo 4). İTT ile yalancı pozitif izolatların tamamı OXA-48 pozitif olarak belirlendi. Testin özgülüğü % 33,3 olarak saptanırken (0,16-0,56 %95 GA) bu değer MHT ile (McF 0,05 ve 0,5) karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4). İTT ile, KKG pozitif 94 izolatın 89'unda karbapenemaz tipi uyumlu bulundu. OXA-48 ve VIM [Metallo-beta-laktamaz (MBL) üreticisi] genlerinin birlikte pozitif olduğu 7 izolatın 2 tanesi İTT ile MBL üreticisi olarak, 5 tanesi ise OXA-48 üreticisi olarak saptandı. Geriye kalan 5 izolatta ise karbapenemaz sınıfı uyumsuz sonuç verdi. OXA-48 geni pozitif 3 izolat İTT ile MBL üreticisi olarak bulundu. VIM geni pozitif bir izolat İTT ile OXA-48 üreticisi olarak saptanırken, OXA-48 geni pozitif bir izolat ise KPC tipi karbapenemaz üreticisi olarak belirlendi. Bu sonuçlara göre testin karbapenemaz tipini belirlemedeki duyarlılığı %94,6 (0,88-0,98 %95 GA) olarak hesaplandı. OXA-48 geni pozitif 90 izolatın 84'ü İTT ile OXA-48 üreticisi olarak saptandı ve duyarlılık %93,3 (0,86-0,97 %95 GA) olarak bulundu. VIM geni pozitif 9 izolatın sadece 3 tanesi İTT ile MBL üreticisi olarak saptandı ve duyarlılık oranı %33,3 (0,12-0,65 %95 GA) bulundu. NDM geni pozitif 2 izolatın her ikisi de İTT ile MBL üreticisi olarak saptandı ve testin duyarlılığı %100 olarak belirlendi (0,34-1,00 %95 GA).

Tartışma

MHT rutin laboratuvarlarda karbapenemaz aktivitesini saptamak amacıyla yaygın olarak kullanılan fenotipik yöntemlerden bir tanesidir (5). Testin her ne kadar Sınıf A ve Sınıf D karbapenemazları saptamada yüksek duyarlılığa sahip olduğu ifade edilse de MBL'lerin saptanmasında duyarlılığının düşük olduğu bildirilmektedir (4,5,7). Kim ve arkadaşları (15) da

MHT'nin MBL üreticilerinin en fazla % 60,6'sını tespit edebildiğini ancak testin performansının MBL tipine göre değiştiğini ve VIM üreticilerinde NDM üreticilerine göre daha iyi sonuç alındığını belirtmektedirler. MHT'nin NDM üreticilerini saptamadaki düşük duyarlılığına dikkat çeken bir diğer çalışmada ise MHA besiyerine ZnSO4 ilavesinin (100 µg/mL) NDM üreticileri için testin duyarlılığını % 50'den % 85,7'ye yükselttiği bildirilmiştir (7).

Çalışmamızda MHT testi iki şekilde yapıldı. CLSI'nın önerdiği şekilde 1:10 sulandırım (0,05 McF) yapıldığında testin duyarlılığı % 92,6; özgülüğü ise % 11,1 olarak hesaplandı, farklı KKG'ler için testin duyarlılıkları incelendiğinde ise oranlar OXA-48 pozitif izolatlarda % 92,2; VIM pozitiflerde % 88,9 ve NDM pozitiflerde ise % 100 olarak bulundu ve testin MBL yakalama duyarlılığı % 91 olarak belirlendi.

Testin duyarlılığının % 90'ın üzerinde yüksek bir değerde bulunmasında çalışmamıza dahil edilen izolatların çoğunun OXA-48 üreticisi olmasının etkili olduğu düşünüldü. Girlich ve arkadaşları (7) MHT'nin duyarlılığını % 77,4 ve özgülüğü % 38,9 olarak bulmuşlardır, ancak çalışmalarında kullandıkları izolatların arasında önemli oranda NDM üreticileri yer almıştır ve bunların yarısı MHT ile negatif sonuç vermiştir. Bu nedenle çalışmamızdaki test duyarlılığının yüksek olması açıklanabilir. Yine aynı çalışmada OXA-48 üreticileri için MHT'nin duyarlılığının % 100 olduğu ifade edilmiştir (7). Çalışmamızda ise OXA-48 için daha düşük (% 92,2) duyarlılık saptanmıştır. Girlich ve arkadaşları (7) OXA-48 geni pozitif 10 izolat kullanmışlardır, bizim çalışmamızda 90 adet OXA-48 geni pozitif izolat bulunmaktadır. Bu farklılığın kullanılan OXA-48 pozitif izolat sayısından ileri geldiği düşünülmektedir. MHT ile OXA-48 üreticilerinde elde edilen yalancı negatif sonuçların nedenlerini belirlemek için ileri araştırmaların yapılmasının uygun olduğu düşünülmektedir.

MHT'nin NDM üreticilerini saptama duyarlılığının oldukça düşük olduğu bildirilmektedir (7,15). Çalışmamızda

NDM üreticilerinde duyarlılık % 100 olarak tespit edilmekle birlikte bu uyumsuzluğun test edilen örnek sayısının azlığından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Çalışmamızda MHT'nin MBL'leri yakalama duyarlılığı % 91 oranında bulunmuştur. Halbuki Miriagou ve arkadaşları (16) MHT'nin Sınıf B karbapenemazları saptama problemleri olduğunu bildirmişlerdir. Kim ve arkadaşları (15) ise yaptıkları çalışmada MHT'nin MBL üreticilerinin en fazla % 60,6'sını tespit edebildiğini, testin performansının MBL tipine göre değiştiğini ve VIM üreticilerinde NDM üreticilerine göre daha iyi sonuç alındığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda elde ettiğimiz yüksek duyarlılık oranı hem MBL pozitif izolatların çoğunluğunu VIM üreticilerinin oluşturması, hem de VIM pozitif izolatların çoğunda aynı zamanda OXA-48 pozitifliği de bulunması ile açıklanabilir.

MHT CLSI'nın önerdiği sulandırım adımı uygulanmayarak 0,5 McF türbiditedeki süspansiyonla yapıldığında testin duyarlılığı % 96,8'e yükselmiştir. OXA-48 üreticileri için duyarlılık % 96,7'ye yükselirken VIM ve NDM üreticilerinde bu değer % 100 olmuştur.

Lee ve arkadaşlarının (12) yaptıkları çalışmada MHT MacConkey agarda yapıldığında düşük inokulum konsantrasyonunun (0,05 McF) testin performansını artırmadığını bildirmişlerdir. Kim ve arkadaşları (15) ise laboratuvarlarda MHT yapılırken 1:10'luk sulandırım basamağının uygulanmamasını önermekte, sulandırım adımının testin duyarlılığında artışa neden olmadığını, hatta düşük inokulumdan kaynaklanan zayıf üremelerin yalancı negatif bildirimlere neden olabileceğini ifade etmektedirler. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular bu çalışmalarla uyumlu olup MHT yapılırken CLSI'nın önerdiği sulandırım adımının uygulanmamasının hem daha güvenilir sonuç elde etmek, hem de iş yükünü azaltmak açısından daha faydalı olacağını göstermektedir.

MHT'de en önemli sorun özgülüğün düşük olmasıdır. GSBL (özellikle CTX-M tipi) veya AmpC beta-laktamazların

porin kaybı ile birlikteliğinin, modifiye Hodge testinde yalancı pozitifliklere yol açabildiği bildirilmiştir (17-19). Çalışmamızda MHT'nin özgüllüğü %11,1 (0,05 McF) bulunmuştur. Yapılan araştırmalarda testin özgüllüğünün %38,9-100 arasında değişkenlikler gösterebildiği bildirilmektedir (7,20). Bayramoğlu ve arkadaşları (21) çalışmalarında bu değerini %60,3 olduğunu bildirmiştir. Fenotipik yöntemlerin değerlendirildiği bir diğer çalışmada ise MHT ile karbapenemaz negatif 29 izolatin 9'unda şüpheli, 3'ünde pozitif, 17'sinde ise negatif sonuç alındığı; şüpheli sonuçların pozitif lehine değerlendirildiği taktirde MHT'nin özgüllüğünün %59 olarak hesaplandığı bildirilmiştir (19). Çalışmamızda MHT ile yalancı pozitiflik elde ettiğimiz 16 izolatin 0,05 McF türbiditede 10'unda; 0,5 McF türbiditede 11'inde GSBL, 1'inde AmpC beta-laktamaz varlığı saptanmıştır. MHT için bulunan düşük özgüllük bu durumla ilişkili olabileceği gibi, konuyu daha iyi açıklamak için yalancı pozitif sonuç elde ettiğimiz bu izolatlarda GSBL tipleri ve GSBL veya AmpC beta-laktamazların porin kaybı ile birlikteliği açısından ileri araştırma yapılması yararlı olacaktır.

Çalışmamızda İTT, karbapenemaz saptamada MHT'ye göre daha başarılı sonuçlar vermiştir. PZR ile herhangi bir KKG'si pozitif olan 94 izolatin tamamı İTT ile karbapenemaz üreticisi olarak belirlenmiştir. Yapılan araştırmalarda da bu testlerin %90-100 arasında değişen duyarlılığa sahip olduğu ve MHT'den daha başarılı olduğu, fakat birden fazla mekanizmanın olduğu durumlarda değerlendirmenin güçleşebileceği bildirilmektedir (19,22-24). Çalışmamızda KKG negatif 18 izolatin 12'sinde yalancı pozitiflik saptanmış ve bu izolatların tamamı, İTT ile hatalı olarak OXA-48 üreticisi olarak tespit edilmiştir. İTT'de herhangi bir inhibitör ile sinerji göstermeyen izolatlarda temosilin zon çapına bakılmakta

ve 11 mm'nin altındaki değerlere sahip olanlar OXA-48 üreticisi olarak değerlendirilmektedir (13). Huang ve arkadaşlarının (25) 1354 Enterobacteriaceae izolatu üzerinde yaptıkları çalışmada 457 izolatin zon çaplarında daralma tespit edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen OXA-48 pozitif 323 izolatin 317'si temosilin için sınır değer altında zon çapına sahipken, karbapenemaz enzimi açısından negatif bulunan 919 izolatin 92'sinde de (%10) aynı şekilde sınır değer altında zon çapları ölçülmüştür. Dolayısıyla temosilin zon çapında daralma olan izolatlarda OXA-48 enziminin bulunmadığı durumlar da olabilmektedir. Çalışmamızda İTT ile hatalı olarak OXA-48 üreticisi olarak tespit edilen bu 12 izolatla karbapenem direncinin karbapenemaz enzimi üretimi dışındaki başka mekanizmalarla ortaya çıkmış olabileceği ve temosilin direnci gözlenmesinin de bu mekanizmalarla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bu durumu aydınlatmak için bu izolatlardaki karbapenem direnç mekanizmalarını araştırmak gerekmektedir.

Çalışmamızda OXA-48 pozitif 3 izolat, İTT ile meropenem/EDTA ile sinerji göstermiş ve MBL üreticisi olarak değerlendirilmiştir. Yapılan değişik çalışmalarda da EDTA sinerjisinin MBL saptamada özgüllüğünün düşük olabileceği ve yalancı pozitifliklerin göz önünde bulundurulması gerektiği bildirilmiştir (26,27). Giske ve arkadaşlarının (27) yaptığı çalışmada, 9 GSBL üreten izolatin birinde, 34 KPC üreten izolatin 4'ünde ve 9 OXA-48 üreten izolatin 4'ünde EDTA ile sinerji saptanmıştır. Yine aynı çalışmada OXA-48 üreten izolatların birinde yalancı KPC pozitifliği belirlenmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde OXA-48 pozitif bir izolat sadece boronik asit sinerjisi göstermiş ve PCR ile uyumsuz olarak KPC üreticisi olarak değerlendirilmiştir. İTT ile bulunan KPC poziti-

tifliklerinde dikkatli olmak ve moleküler testler ile doğrulamadan KPC pozitifliği bildirmemek yararlı gözükmektedir. Her ne kadar Labarca ve arkadaşları (28) 2014 yılında Romanya'dan İstanbul'daki bir yoğun bakım ünitesine transfer edilen 80 yaşında bir hastada KPC-2 üreten ST-258 klonuna ait bir *K.pneumoniae* izolatu bildirmiş olsalar da, yakın zamanda yapılan başka yayınlarda ülkemizde KPC üreten izolata rastlanmamıştır (29-31).

Sonuç olarak karbapenemaz saptamada İTT, MHT'ye göre daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Karbapenemaz tipini belirlemede PCR ile %90'ın üzerinde uyum göstermekle birlikte İTT'de yalancı pozitiflikler karşımıza çıkabilmektedir. Ayrıca sadece boronik asit sinerjisi gösteren izolatlarda KPC geni pozitif olarak bildirilmeden önce mutlaka moleküler yöntemlerle doğrulanmalıdır. MHT ülkemiz gibi OXA-48 üreticilerinin endemik olduğu bölgelerde %90'ın üzerinde duyarlılığa sahiptir. Çalışmamızın sonuçlarına göre imkanı kısıtlı laboratuvarlar için MHT'nin hala kullanılabilirliği düşünülmekle birlikte yalancı pozitiflik oranlarının yüksek olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Elde ettiğimiz sonuçlara göre MHT'yi 0,5 McF türbiditedeki süspansiyon ile yapmak hem duyarlılığı artırması, hem de laboratuvar iş yükünü azaltması bakımından önerilmektedir.

Teşekkür

Kontrol şuşlarının sağlamlasındaki katkılardan dolayı Prof. Dr. J. Sedef Göçmen'e, Doç. Dr. Dolunay Gülmez Kıvanç'a ve Uzm.Dr. Aslı Çakar'a; istatistiksel analiz konusundaki katkılarından dolayı Zeynep Gençtürk'e teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Nordmann P, Cornaglia G. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: a call for action! Clin Microbiol Infect 2012; 18:411-412.
2. Budak S, Aktaş Z, Erdem H. Enterik gram-negatif bakterilerde laboratuvarından kliniğe karbapenemazlar. Mediter J Infect Microbes Antimicrob 2012; 1:1-11.
3. Walsh TR. Emerging carbapenemases: a global perspective. Int J of Antimicrob Agents 2010; 36:S8-14.
4. Nordmann P, Poirel L. Strategies for identification of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. J Antimicrob Chemother 2013; 68:487-489.
5. Hammoudi D, Moubareck CA, Sarkis DK. How to detect carbapenemase producers? A literature review of phenotypic and molecular methods. J Microbiol Methods 2014; 107:106-118.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twenty-fifth Informational Supplement. CLSI Document M100-S25, 2015. CLSI, Wayne, PA.
7. Girlich D, Poirel L, Nordmann P. Value of the modified Hodge test for detection of emerging carbapenemases in *Enterobacteriaceae*. J Clin Microbiol 2012; 50:477-479.
8. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 5.0. Available at: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twenty-fourth Informational Supplement. CLSI Document M100-S24, 2014. CLSI, Wayne, PA.
10. Poirel L, Walsh TR, Cuvillier V, et al. Multiplex PCR for detection of acquired carbapenemase genes. Diagn Microbiol Infect Dis 2011; 70:119-123.
11. Kutlu HH. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Gram Negatif Enterik Bakterilerde Karbapenemaz Varlığının ve Tiplerinin Araştırılması. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi. Ankara. 2015
12. Lee K, Kim CK, Yong D, et al. Improved performance of the modified Hodge test with MacConkey agar for screening carbapenemase-producing Gram-negative bacilli. J Microbiol Methods 2010; 83:149-152.
13. Liofilchem® KPC&MBL&OXA-48 disc kit (acc. to EUCAST). Available at: http://www.liofilchem.net/login/pd/pi/99007_PI.pdf
14. Coudron PE. Inhibitor-Based Methods for Detection of Plasmid-Mediated AmpC β -Lactamases in *Klebsiella* spp., *Escherichia coli*, and *Proteus mirabilis*. J Clin Microbiol 2005; 43:4163-4167.
15. Kim H, Park JS, Sung H, et al. Further Modification of the Modified Hodge Test for Detecting Metallo- β -Lactamase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. Ann Lab Med 2015; 35:298-305.
16. Miriagou V, Cornaglia G, Edelstein M, et al. Acquired carbapenemases in Gram-negative bacterial pathogens: detection and surveillance issues. Clin Microbiol Infect 2010; 16:112-122.
17. Cohen Stuart J, Leverstein-Van Hall MA. Dutch Working Party on the Detection of Highly Resistant Microorganisms. Guideline for phenotypic screening and confirmation of carbapenemases in *Enterobacteriaceae*. Int J Antimicrob Agents 2010; 36:205-210.
18. Eser OK, Altun Uludağ H, Ergin A, ve ark. İnvazif enfeksiyonlara neden olan GSBL pozitif *Enterobacteriaceae* izolatlarında karbapenem direnci. Mikrobiyol Bul 2014; 48:59-69.
19. Van Dijk K, Voets GM, Scharringa J, et al. A disc diffusion assay for detection of class A, B and OXA-48 carbapenemases in *Enterobacteriaceae* using phenyl boronic acid, dipicolinic acid and temocillin. Clin Microbiol Infect 2014; 20:345-349.
20. Saito R, Koyano S, Dorin M, et al. Evaluation of a simple phenotypic method for the detection of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. J Microbiol Methods 2015; 108:45-48.
21. Bayramoğlu G, Uluçam G, Gençoğlu Özgür Ç, ve ark. *Enterobacteriaceae* izolatlarında karbapenemazların saptanmasında modifiye Hodge testi ve Carba NP testlerinin karşılaştırılması. Mikrobiyol Bul 2016; 50:1-10.
22. Lutring JD, Limbago BM. The problem of carbapenemase producing carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* detection. J Clin Microbiol 2016; doi:10.1128/JCM.02771-15.
23. Tsakris A, Poulou A, Pournaras S, et al. A simple phenotypic method for the differentiation of metallo-beta-lactamases and class A KPC carbapenemases in *Enterobacteriaceae* clinical isolates. J Antimicrob Chemother 2010; 65:1664-1671.
24. Seah C, Low DE, Patel SN, et al. Comparative evaluation of a chromogenic agar medium, the modified Hodge test, and a battery of meropenem-inhibitor discs for detection of carbapenemase activity in *Enterobacteriaceae*. J Clin Microbiol 2011; 49:1965-1969.
25. Huang TD, Poirel L, Bogaerts P, et al. Temocillin and piperacillin/tazobactam resistance by disc diffusion as antimicrobial surrogate markers for the detection of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in geographical areas with a high prevalence of OXA-48 producers. J Antimicrob Chemother 2014; 69: 445-450.
26. Hansen F, Hammerum AM, Skov RL, et al. Evaluation of Rosco Neo-Sensitabs for phenotypic detection and subgrouping of ESBL-, AmpC- and carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. APMIS 2012; 120:724-732.
27. Giske CG, Gezelius L, Samuelsen Ø, et al. A sensitive and specific phenotypic assay for detection of metallo- β -lactamases and KPC in *Klebsiella pneumoniae* with the use of meropenem disks supplemented with aminophenylboronic acid, dipicolinic acid and cloxacillin. Clin Microbiol Infect 2011; 17:552-556.
28. Labarca J, Poirel L, Ozdamar M, et al. KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*, finally targeting Turkey. New Microbes New Infect 2014; 2:50-51.
29. Demir Y, Zer Y, Karaoglan I. Investigation of VIM, IMP, NDM-1, KPC AND OXA-48 enzymes in *Enterobacteriaceae* strains. Pak J Pharm Sci 2015; 28(3 Suppl):1127-1133
30. Sahin K, Tekin A, Ozdas S, et al. Evaluation of carbapenem resistance using phenotypic and genotypic techniques in *Enterobacteriaceae* isolates. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2015; 14:44.
31. Iraz M, Özad Düzgün A, Sandallı C, et al. Distribution of β -lactamase genes among carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from patients in Turkey. Ann Lab Med 2015; 35: 595-601.

İnfanıl Kolik Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar

New Approaches in the Diagnosis and Treatment of Infantile Colic

Filiz Şimşek Orhon¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Sosyal Pediatri Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Bebeklik döneminde ağlama düzenleyici bir işlevdir. İnfantil kolik; sağlıklı büyüyen bir bebekte günün belirli saatlerinde meydana gelen, 3-4. aya kadar devam eden ve hiçbir nedene bağlanamayan ağlama krizleridir. İnfantil kolik sıklığı %10-40 arasında olup kesin nedeni bilinmemektedir. Etiyolojide; gastrointestinal, nörogeşimsel ve psikososyal nedenler tartışılmaktadır. Kolikli bebeklerde fiziksel istismar riskinin artmış olduğu, hiperaktivite ve akademik zorluklar gibi davranışsal sorunların görüldüğü bildirilmektedir. Ayrıca kolikli bebeğin ebeveyninde tükenmişlik, yorgunluk ve depresyon gibi bulguların gelişebileceği bildirilmektedir. İnfantil kolikli bebeğe yaklaşımda; bebeğin ağlamasının süresi ve şiddeti ve ağlama krizine eşlik eden özellikler ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Bebeğin ayrıntılı bir muayenesi yapılmalı, büyüme ve gelişimi değerlendirilmelidir. Diğer hastalıkların dışlanması sonucunda infanıl kolik tanısı konduğunda aileler ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidir. İnfantil kolik tedavisinde uygulanan yaklaşımlar; beslenme önerileri, alternatif besinler, farmakolojik tedavi, fiziksel destek tedavileri ve davranışsal tedavilerdir. Çalışmalarda; infanıl kolik tedavisinde etkinliği kesin olarak kanıtlanmış bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Ailelerin koliklin genellikle geçici bir durum olduğu konusunda bilgilendirilmesi, rahatlatılması ve desteklenmesi çok önemlidir.

Anahtar Sözcükler: *İnfantil Kolik, Tanı, Tedavi*

Crying during infancy is a regulatory function. Infantile colic may be defined as crying episodes in healthy children, which occurs during some hours a day, lasts for 3 to 4 hours, and cannot be linked to any cause. The frequency of infantile colic is 10-40% with an unknown precise cause. In terms of etiology, the points under discussion are gastrointestinal, neurodevelopmental, and psychosocial causes. It is reported that colicky infants have increased risk of physical abuse and are observed to have behavioral problems like hyperactivity and academic difficulties. It is further reported that findings such as exhaustion, weariness and depression are likely to develop in the parents of colicky infants. In the treatment of infants with infantile colic, the duration and severity of crying, as well as other features which accompany a crying episode should be evaluated in detail. An affected infant should be examined in detail and evaluated in terms of growth and development. When a diagnosis of infantile colic is made following the exclusion of other possible diseases, the families should be advised accordingly. The approaches in the treatment of infantile colic are dietary recommendations, alternative foods, pharmacologic therapies, physical supportive treatments, and behavioral therapies. There is no such treatment available for infantile colic, which has a proven efficacy. It is quite significant to advise the affected families in that colic is typically a temporary condition and to relieve and support them accordingly.

Key Words: *Infantile Colic, Diagnosis, Treatment*

İNFAİL KOLİK

Bebeklerde normal ağlama

Ağlama, bebeklik döneminde düzenleyici bir işlev olup bebeklerin çevre ile iletişimini sağlayan bir yoldur. Hayvan ve insan çalışmaları anatomi olarak değerlendirildiğinde; ağlamanın subkortikal yapılardan kaynaklandığı gözlenmiş, bebeklerde ağlamanın akciğer kapasitesini ve motor etkinliği artırdığı ve vücut sıcaklığını dengelediği bildirilmiştir (1).

Doğumu izleyen ilk üç ayda aşırı ağlama bebeklerde çok sık rastlanan bir yakındır. Bebeklerin gün içindeki ağlamaları ilk başta düzensiz olup ağlamaların özellikle akşam saatlerinde arttığı

gözlenmektedir. Normal ağlama doğumdan itibaren ilk haftalarda başlayıp 6-8. haftalara doğru günde en fazla 2-3 saate kadar ulaşan ağlamadır. Ağlamanın tipi ve süresi bebekler arasında değişiklik göstermekle birlikte, normal ağlama patterni 2 haftalık bir bebekte günde ortalama 2 saat, 6 haftalık bebekte 3 saat ve 3 aylık bir bebekte 1 saattir. Çoğu bebekte ağlama ve huzursuzluk kendiliğinden 3-4. aylardan sonra azalarak kaybolur (1,2).

Tanım ve epidemiyoloji

İnfantil koliklin gelişimsel ağlama paterninin bir varyantı olabileceği konusunda görüşler bulunmakta ve bu klinik du-

Geliş Tarihi : 25.01.2016 • Kabul Tarihi: 10.03.2016

İletişim

Doç. Dr. Filiz Orhon

E-posta: simsefiliz@hotmail.com

Tel: 595 72 02

Faks: 319 14 40

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Sosyal Pediatri Bilim Dalı

rum çeşitli şekillerde tanımlanmaktadır. Sağlıklı büyüyen bir bebekte genellikle doğumdan 2 hafta sonra ortaya çıkan, günün belirli saatlerinde meydana gelen, 3-4. aya kadar devam eden ve hiçbir nedene bağlanamayan ağlama krizleri infantil kolik olarak adlandırılmaktadır (3,4). Wessell ve arkadaşları (5) tarafından infantil kolik; gelişimi normal olan, sağlıklı 0-3 aylık bebeklerde görülen, en az üç hafta süreli, haftada üç günden, günde üç saatten fazla ve başka bir nedenle açıklanamayan huzursuzluk, ajitasyon ve ağlamaların olduğu klinik tablo olarak tanımlanmaktadır. Fonksiyonel gastro-intestinal hastalıklar için belirlenen Roma III kriterlerine göre ise; doğumdan 4 aya kadar olan bebeklerde belirgin bir neden olmadan başlayan ve sonlanan irritabilite, huzursuzluk, ağlama nöbetlerinin varlığı, bu nöbetlerin günde 3 saat ya da daha uzun süre devam etmesi, en az bir hafta boyunca haftada en az 3 gün görülmesi ve bebekte büyüme geriliğinin eşlik etmemesi infantil kolik kriterleri içinde yer almaktadır (6).

İnfantil kolikli bebeklerde ağlama epizodları sırasında gözlenen çeşitli karakteristik özellikler bulunmaktadır. Bu bebeklerde ağlama epizodlarının genellikle geç öğleden sonra ve akşamları ortaya çıktığı gözlenir. Kolikli bebeklerde ağlama genellikle paroksizmal olup aniden ve nedensiz başlar. Ağlama yüksek sesle, dindirilemeyen ve aşırı şekilde olup bebek rahatlatılmaya yanıtıdır ve ağlama epizodları birkaç dakikadan birkaç saate kadar sürebilir. Bebeklerde aşırı ağlamaya eşlik edebilen; yüzde kızarıklık, sımsıkı kapalı ya da çok açık gözler, kızarıklık ve buruştu- rmuş yüz, çatılı kaşlar, bacakları karına çekme, direnme, yumrukları sıkma ve karında gerginlik gibi motor bulgular gözlenebilir. Ağlama nöbeti bebeğin tamamen yorulması ile veya bazı olgularda dışkı veya gaz çıkarması ile sonlanmaktadır (4,7).

İnfantil kolik nöbetleri bebekler arasında farklılıklar olmakla birlikte; genellikle yaşamın ikinci haftasında başlar, git- tikçe şiddetlenerek 4-8. haftalarda pik yapar ve yavaş yavaş azalarak genellikle üçüncü ayın sonunda kaybolur. Yapılan çalışmalarda; olguların

%90'ında 4. ayın sonunda kolik belirtilerinin kaybolduğu bildirilmiştir (7,8).

Ağlama, bebeklik döneminde sık rastlanan semptomlardan olduğundan infantil kolik kesin sıklığını belirlemek zordur. Çalışmalarda infantil kolik sıklığı %9-40 arasında bildirilmektedir (3). İnfantil kolik sıklığı prospektif çalışmalarda %3-28, retrospektif çalışmalarda ise %8-40 olarak saptanmıştır. Poliklinik pratiğinde; üç ayın altında bebeği olan her 6 aileden birinin bebeğinin fazla ağlaması nedeniyle başvurduğu belirlenmiştir (9).

Etiyopatogenez

İnfantil kolik kesin nedeni bilinmemekle beraber gastrointestinal, nörogelişimsel ve psikososyal nedenleri içeren çeşitli hipotezler öne sürülmüştür.

Gastrointestinal nedenler:

Son yıllarda fonksiyonel gastrointestinal hastalık tanımının belirlenmesi, bu durumun patogenezinde enterik sinir sistemi-duyarlı çocuk olarak adlandırılan hipotezlerin tartışılmasına yol açmıştır. Bu hipoteze göre; fetal periyotta ve postnatal dönemde gastrointestinal sistemde modifikasyonlar görülebileceği ve stres, enfeksiyonlar ve beslenme gibi etmenlerle bu sistemin değişikliğe uğrayabileceği öne sürülmektedir. Bu değişikliklerin infantil kolik etiyojisinde de rol oynadığı ve ileri aylarda maturasyonla birlikte kolik semptomlarının ortadan kalktığı araştırmacılar tarafından öne sürülmüştür (10).

Önceki çalışmalarda; aerofaji ve emilemeyen karbohidratların kolonik bakteriyel fermentasyonuna bağlı olarak barsak lümeninde gaz artışının ve bunun oluşturduğu gerginliğin kolik etiyojisinde bir neden olabileceği öne sürülmüştür. Fakat çalışmalarda bu durum radyolojik olarak gösterilememiş ve bu hipotezden uzaklaşmıştır (11).

Barsaklarda gaz basıncına duyarlılığın artması, anormal barsak peristaltizmi ve intestinal hipermotilite etiyojide öne sürülen diğer faktörlerdendir. Önceki

çalışmalarda; motilin ve ghrelin düzeyinde artışın intestinal hipermotiliteye neden olduğu, annenin sigara içmesinin motilin düzeyinde artışa yol açtığı ve bunun da infantil kolik etiyojisinde öne sürülen bir etmen olduğu tartışılmıştır (12,13). İnflamatuvar barsak hastalığı etiyojisinde yer alan fetal kalprotektin düzeyindeki farklılıkların barsak inflamasyonuna ve bunun sonucunda infantil kolige neden olduğu son yıllarda araştırmacılar tarafından öne sürülmüştür (14).

Besin alerjisinin, özellikle de inek sütü protein alerjisinin infantil kolik etiyojisinde rol oynayabileceği konusunda çeşitli görüşler ortaya çıkmıştır. Hatta infantil kolik inek sütü protein alerjisinin ilk bulgusu olabileceği öne sürülmüştür. Fakat bu ilişkinin belirlenmesinde; inek sütü protein alerjisinde saptanan ailede atopi öyküsü, rininit, wheezing, astım gibi atopik sorunların varlığı, diare, konstipasyon, kusma, gaytada müküs ya da kan varlığı ve büyüme geriliği gibi diğer semptom ve belirtilerin mutlaka aranması gerektiği özellikle belirtilmektedir (15). Nocerino ve arkadaşlarının (16) 2015 yılında yaptığı derlemede; atopinin diğer belirtileri olmayan kolikli bebeklerde besin alerjisi varlığının tartışılabilir olduğu, yeterli sayıda vaka ile yapılmış ve iyi tasarlanmış çalışmanın olmadığı ve yeni randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.

İnfantil kolik etiyojisinde yer aldığı düşünülen diğer gastrointestinal nedenler içinde; gastroözofajiyal reflü, laktoz intoleransı ve beslenme yanlışlıkları da suçlanmaktadır. Fakat kolik ağlamaları ile bu klinik durumlar arasındaki ilişkiyi gösterecek kesin kanıt bulunmamış ve bu klinik sorunlardan şüphelenildiğinde ileri incelemenin yapılması gerektiği önerilmiştir (17).

Barsak mikrobiotası ve bu sistemde oluşan değişikliklerin birçok hastalıkla ilişkili olabileceği son yıllarda öne sürülmektedir. Özellikle antiinflamatuvar etkileri olan laktobasiller ve bifidobakterilerde azalmanın, gaz ve enflamasyona neden olan proteobakterilerde ve bütirat üreten türlerde artmanın sonucunda barsak hareketlerinde değişiklik, barsağın inflamatuvar yanıtında bozulma

ve barsaklarda gaz oluşumu olduğu, bunun da infantil kolik etiolojisinde rol oynadığı öne sürülmektedir (18,19). Fakat araştırmacılar, bu konuda yapılan çalışmalar devam etmekle birlikte kolik patogenezinde barsak mikrobiyotasının belirleyici rolünün tam olarak aydınlatılmadığını, verilerin tartışmalı olduğunu ve bu nedenle iyi planlanmış araştırmalara ihtiyaç olduğunu belirtmektedir (20).

Gastrointestinal etioloji tartışılırken, infantil kolik fonksiyonel bir barsak hastalığı mı yoksa gelişimsel bir durum mu olduğu konusundaki verilerin sistematik bir şekilde değerlendirilmesi gereklidir. Kolik geçici olması etiolojideki gastrointestinal nedenlerden uzaklaştırmakta olup gelecekte yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu kabul edilmektedir.

Nörogelişimsel nedenler

Önceki çalışmalarda; erken yenidoğan döneminde dışarıdan gelen uyarıları engelleyici bir mekanizmanın var olduğu, birinci haftadan sonra bu engelleyici mekanizmanın ortadan kalktığı ve bebeğin dış uyaranlara karşı daha uyanık ve duyarlı hale geldiği öne sürülmüştür. Bu durumun da bebekte kolik gelişiminde rol oynayan nörogelişimsel bir süreç olduğu, bir başka deyişle; uyarıcı sistemin aktif olması buna karşın yatıştırıcı sistemin yeterince aktif olmamasının infantil kolik gelişimine neden olduğu öne sürülmüştür (3,21). Diğer yandan, ilk haftalarda bebeğin frontal loblarının henüz yeterince gelişmemesi nedeniyle zararlı ve hoş gitmeyen her uyarının bebek tarafından ağrı olarak algılanabileceği ve bunun da kolik gelişimine yol açabileceği öne sürülmüştür. Nörogelişimsel olarak araştırmacılar tarafından öne sürülen bir diğer hipotez de; bebekteki immatür nörolojik sistem nedeniyle, duyu sinirlerinin barsak distansiyonuna karşı duyarlı olması, bu durumun uyarılara karşı yanıtta farklılıklara neden olması, bebeğin her uyarıyı ağrı olarak algılayıp yanıt vermesi ve böylece kolik ağlamalarının oluşmasıdır (21).

İnfantil kolik nörogelişimsel etiolojisi ile ilgili yapılan çalışmalarda; kolik

bebekte uyku-uyanıklık döngüsü düzenlenene kadar gelişen fizyolojik bir süreç olduğu ve sirkadiyen ritm maturasyonundaki farklılıkların gelişimsel bir süreç içinde infantil kolik oluşumunda rol oynayabileceği de öne sürülmüştür (3,21). Milidou ve arkadaşlarının (22) yaptığı ve 2605 preterm ve 54 441 term bebeğin izlendiği bir doğum kohortu çalışmasında; gestasyonel yaş küçüldükçe kolik riskinin arttığı ve termlere göre preterm ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde infantil kolik riskinde artış olduğu saptanmış ve kolik etiolojisinde prenatal ve perinatal nedenlerin de yer alabileceği tartışılmıştır.

İnfantil kolik etiolojisinde; serotonin-melatonin teorisi de özellikle son yıllarda tartışılmaktadır. Düz kaslar üzerinde serotonin kasılma, melatonin ise gevşeme etkisi göstermekte olup bu hormonların salınımı akşam saatlerinde artmaktadır. Teoriye göre; serotonin etkisinin doğumdan sonra ilk haftalardan itibaren görülmesine karşın melatonin siklusu 3. aydan sonra düzene girmektedir. Bu nedenle, melatonin serotoninin etkisini ilk 3 ay baskılayamamakta ve barsakta kasılmalar ortaya çıkarak kolik oluşmaktadır (8).

İnfantil kolik geçici bir seyir izlemesi nedeniyle nörogelişimsel etioloji günümüzde birçok araştırmacı tarafından en çok kabul gören etiolojik neden olarak bildirilmektedir.

Psikososyal nedenler:

Önceki çalışmalarda; infantil kolik bebekteki zor mizacın erken bir bulgusu olabileceği ya da yorgun bebeğin yalnız kalma isteği ile ilgili olabileceği öne sürülmüş fakat desteklenmemiştir. Anne ile bebek arasındaki olumsuz ilişkisinin ve bağlanma bozukluğunun, ebeveynin anksiyetesinin, gebelikte stres varlığının ve yetersiz ebeveynliğin infantil kolik etiolojisinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (23). Fakat infantil kolikli bebekler ve ebeveynlerindeki bulgular nedeniyle doğru bir neden-sonuç ilişkisinin kurulmasının zor olduğu ve tek başına psikososyal etkenlerin etiolojide

önemli olduğuna dair verilerin tartışmalı olduğu araştırmacılar tarafından bildirilmektedir (3).

Sonuç olarak; infantil kolik etiolojisinde tek bir nedenin olmadığı, farklı durumların birlikteliğinin kolik semptomlarına neden olduğu öne sürülmekte olup olguların ancak %5'inden azında organik bir neden bulunmaktadır (4).

İnfantil kolik ebeveyn ve bebek üzerine olan kısa ve uzun dönem etkileri

İnfantil kolikte, ağlama nöbetlerinin sıklığı ve uzun sürmesi ile birlikte bebeğin beslenme- uyku-dinlenme düzeni bozulabilir ve bebek huysuzlaşabilir (24). Kolikli bebeklerin ebeveynlerinde özellikle annede; çaresizlik, yorgunluk, uykusuzluk, konsantrasyon bozukluğu, tükenme, özgüven yitimi, yetersizlik duygusu, kaygı ve emzirme sorunları gibi bulgular ortaya çıkabilir. Bu annelerde depresyon sıklığının da arttığı çalışmalarda gösterilmiştir (24,25).

Önceki çalışmalarda aşırı ağlamanın sarsılmış bebek sendromu, ihmal ve istismar için tetikleyici bir etmen olduğu bulunmuştur. Altı aya kadar bebeği olan ebeveynlerin %5.6'sının sarsılmış bebek sendromuna neden olacak manevraları bebeklerine uyguladıkları saptanmıştır (26,27).

Son yıllarda araştırmalarda infantil kolik olası uzun dönem etkileri ile ilgili tartışmalar yapılmaktadır. Bazı araştırmacılar kolik geçici bir durum olduğunu ve uzun dönem etkilere neden olmadığını; bazıları ise kolik uzun dönem etkileri ile ilgili verileri öne sürmektedir (28). İnfantil kolik olan bebeklerin yaşamlarının ileri döneminde tekrarlayan karın ağrıları, başağrıları, fonksiyonel barsak hastalığı ve allerjik bozukluklar gibi klinik durumları daha fazla yaşadıkları belirtilmektedir. Erken bebeklik döneminde oluşan ağrı deneyimlerinin daha sonraki yaşlarda ağrı yanıtında değişikliğe neden olması bu tip uzun dönem etkilerin altında yatan mekanizma olarak öne sürülmektedir (29,30). Indrio ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı, 2987 hasta ve 3121 kontrolü içeren

retrospektif bir çalışmada; erken bebeklik döneminde kolik, regürjitasyon ve konstipasyon gibi sorunlar yaşayan çocuklarda ileri yaşlarda daha sıklıkla kronik ve tekrarlayan semptomlarla karakterize fonksiyonel barsak hastalığı gözlemlendiği bildirilmiştir.

İnfanıl kolik olan bebeklerde ileri bebeklik ve çocukluk evrelerinde kolaylıkla ağlama, negatif mizaç özellikleri, yeme sorunları, hiperaktivite, akademik zorluklar ve uyku sorunları gibi davranışsal ve bilişsel sorunların daha sıklıkla ortaya çıktığı çalışmalarda gösterilmiştir. Kolikli bebeklerde gözlenen davranışsal ve bilişsel sorunların özellikle kolik semptomları 6 aya kadar devam eden bebeklerde daha sıklıkla olduğu da araştırmalarda gözlenmiştir (32,33).

İnfanıl kolik, ileri dönemde gelişen migrenle de ilişkili olabileceği konusunda tartışmalar mevcuttur. Başağrıların sınıflaması ile ilgili yapılan çalışmalarda; *International Classification of Headache Disorders (ICHD-III beta)* içerisinde infanıl kolik "Migrenle ilişkili olabilen epizodik sendromlar" grubuna alınmıştır. İnfanıl kolik, migrenöz hastalıkların yaşamın erken döneminde ortaya çıkan bir klinik görünümü olabileceği öne sürülmüş ve tedavi yaklaşımında migren fenomeninden yararlanılabileceği konusunda öneri verilmiştir (34). Gelfand ve arkadaşlarının (35) 2015 yılında yaptığı bir metaanaliz incelemesinde; bu konuda yapılmış çalışmalarda migren ve infanıl kolik arasında kuvvetli bir

ilişki olduğu bulunmuş ve infanıl kolik, ilişki olduğu çocukluk çağı migreni ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür.

Tanı

İnfanıl kolikli bebeğe tanı koymada ve yaklaşımda ebeveynen iyi bir anamnez almak en önemli ve ilk basamaktır. Ağlama epizodlarının ne şekilde başladığı, sıklığı, gün içinde ağlama epizodlarının görüldüğü zaman, epizodların süresi, şiddeti, eşlik eden özellikler, ağlama epizodlarının ne şekilde sonlandığı ve bu ağlama epizodlarından sonra iyi bir dönemin gelip gelmediği ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. İzlemde olan bebeklerin ebeveynlerinden günlük olarak bu epizodların ne zaman başladığını, süresini ve özelliklerini kaydetmesi de istenebilir. Bebeğin ağlaması hakkında anne-babanın düşüncesinin ayrıntılı olarak değerlendirilmesi, ebeveynler ve bebek arasındaki ilişkinin değerlendirilebilmesi açısından çok önemlidir. Varsa ağlamaya eşlik eden diğer semptomlar sorgulanmalı ve ayrıntılı bir gebelik ve doğum öyküsü alınmalıdır (8).

Tanı koymada diğer önemli basamak; bebeğin ayrıntılı bir muayenesinin yapılması ve büyüme ve gelişiminin değerlendirilmesidir. Regürjitasyon, apneik ya da siyanotik ataklar, ateş, solunum zorluğu, ağırlık artımında yavaşlama, nörolojik bulgular varlığı, diyare, kusma, egzema ve istismar bulguları gibi semptomlar varlığında mutlaka

ileri inceleme yapılmalıdır. Bunun dışında ağırlık artımı iyi olan ve fizik muayenesi normal olan bebeklerde laboratuvar ve radyolojik incelemelere genellikle gerek bulunmamaktadır (3,8). Diğer yandan; Freedman ve arkadaşlarının (36) yaptığı retrospektif bir çalışmada; çok ağlayan bebeklerde öykü ve fizik muayenenin en önemli tanısal değerlendirme araçları olduğu, fakat öykü ve fizik muayenesi normal olan çok ağlayan bir bebekte tek yararlı laboratuvar testinin idrar analizi olabileceği öne sürülmüştür.

Bebekte aşırı ağlama ile ortaya çıkan birçok durum ayırıcı tanıda önemlidir. Tablo 1, bebekte aşırı ağlama ile giden sorunlar ve klinik durumları göstermektedir. Bu hastalıkların ve sorunların ayırıcı tanısının yapılması kolik tanısının konmasında en önemli basamaklardan biridir (8,37).

Çok ağlayan bir bebekte tipik öykü özellikleri varsa, bebek sağlıklı görünüyorsa, fizik muayenesi doğal ise ve ağırlık artımı iyi ise tanı infanıl kolik olarak konur. Son yıllarda araştırmacılar, infanıl kolik fonksiyonel barsak hastalıkları sınıflandırmasında yer aldığından dolayı, altı aydan sonraya uzamış ve ciddi kolik semptomları olan bebeklerin fonksiyonel barsak hastalığı açısından değerlendirilmesini önermektedir (3).

Yaklaşım ve Tedavi:

Huzursuz ve çok ağlayan bebeklerde diğer hastalıkların dışlanması sonucunda infanıl kolik tanısı konduğunda bebeğin ebeveynine uygun danışmanlık ve bilgilendirme yapılması tedavi ve yaklaşımın ilk basamağı olmalıdır. Bebeğin sağlıklı büyüdüğü ve sağlıklı olduğu, kolik semptomlarının kendiliğinden geçeceği ve bebeğin gelişiminde ve büyümesinde genellikle soruna yol açmadığı konusunda bilgilendirme yapılmalıdır. Ayrıca bebeğin ağlamaya başlamadan önce yapılması gerekenler ve bebeklerini sarsmamaları konusunda aileyi bilgilendirme mutlaka gereklidir. Kolikli bebeklerin anne ve babalarına dinlenme zamanı verilmesi, anne-babanın anksiyete ve psikososyal stres durumunun

Tablo 1. Bebekte şiddetli ağlama ve huzursuzluk nedenleri.

Nedenler	Klinik durumlar
Enfeksiyonlar	Otitis media, idrar yolu enfeksiyonu, stomatit, menenjit
Gastrointestinal sorunlar	Peristaltizm sorunları, kabızlık, gastroözofageal reflü, invajinasyon, herni, pilor stenozu, rektal fissür
Travma	Korneal abrazyon, gözde yabancı cisim, kırıklar, subdural hematoma
Kardiyovasküler nedenler	Aritmi (supraventriküler taşikardi), konjestif kalp yetersizliği
Beslenme	Beslenme sorunları, besin allerjileri
Hematolojik nedenler	Anemi, orak hücre anemisi krizi
Solunum sistemi ile ilgili sorunlar	Koanal atrezi, laringomalazi
Nörolojik nedenler	West sendromu, infanıl migren
Reaksiyonlar	Aşı reaksiyonu, yenidoğanlarda ilaç yoksunluğu
Çocuk istismarı ve ihmali	Fiziksel, cinsel, duygusal istismar ve ihmali, sarsılmış bebek sendromu
Çevresel nedenler	Aşırı sıcak ortam, aşırı uyandırılma, gece sık uyandırılma, mekanik nedenler

değerlendirilmesi ve gerekirse ailenin desteklenmesi ileri dönemde oluşabilecek olumsuz durumların önlenmesi açısından çok önemlidir (7,36).

İnfanıl kolikğin tedavisinde birçok yöntem denenmiş olup şu ana kadar yapılan çalışmalarda kolik tedavisinde kesin bir fikir birliği sağlanamamıştır. Etiyoloji multifaktoriyel olabileceğinden tedavinin de çok yönlü yapılması önerilmekte ve spesifik tedavinin olgudan olguya değişebileceği bildirilmektedir (4). İnfantil kolik tedavisinde yaklaşımlar; beslenme önerileri/değişiklikleri, alternatif besinler, farmakolojik tedavi, fiziksel destek tedavileri ve davranışsal tedaviler başlıkları altında incelenmiştir (8,38).

1. Beslenme önerileri ve diyet değişikliği:

İnfanıl kolikli bebeklerde ve annelerinde diyet değişikliği uzun yıllardır denenen ve zaman zaman başarılı sonuçların alındığı tedavilerdendir. Tek başına anne sütü ile beslenen kolikli bebeklerde anne sütü başlıca koruyucu faktör olup diyet değişikliği yapmaya gerek yoktur. Diğer yandan, anne sütü alan bebeklerde; inek sütü proteini alerjisinin dışlanmadığı ve diğer semptomların olduğu durumlarda anneye 2 hafta boyunca hipoalerjenik diyet verilmesinin bazı olgularda kolik semptomlarını geriletmediği öne sürülmüştür. Hipoalerjenik diyet annenin diyetinden süt ve süt ürünleri, buğday, yumurta ve fındık gibi alerjen besinlerin çıkarılmasıdır. Bu diyet sırasında annenin besinlerle yeterli vitamin ve mineral desteği aldığına emin olunmalı ve 2 haftadan sonra yarar gösterilemezse diyet düzenlenmesi sonlandırılmalıdır (39).

Anne sütü almayan ve mama alan kolikli bebeklerde atopi öyküsü ve semptomu varsa bebeğe hipoalerjenik mamalar önerilmektedir. Özellikle ciddi kolik olan çocuklarda inek sütü proteini alerjisi varsa iki haftalık hipoalerjenik diyet önerilmektedir. Buna karşın, araştırmacılar kolikli bebeklerde besin alerjisi şüphesinde hidrolize mama ya da maternal diyet eliminasyonu uygulandığında klinik izlemin iyi olması gerektiğini ve sonuç alınmazsa besin

müdahalesinin sonlandırılması gerektiğini bildirmektedir (16).

Kolikli bebeklerin diyet düzenlenmesinde soya bazlı mamalar fitoöstrojen içermesi ve geç başlayan inek sütü proteini alerjisinde çapraz reaksiyon varlığı nedeniyle önerilmemektedir. Aynı şekilde standart mama ile yeterli ağırlık artımı var ve inek sütü proteini alerjisi öykü ve semptomu yoksa hidrolize mamaya geçiş önerilmemektedir (40). Kolikli bebeklerde laktaz enzimli ya da liften zengin mamaların ve laktaz enziminin kullanımı ile ilgili yeterli veri olmadığı da çalışmalarda gösterilmiştir (38).

Son yıllarda probiyotiklerin infanıl kolik tedavisinde kullanımı ile ilgili yayınlar artmaktadır. Bu araştırmalarda sonuçlar arasında farklılıklar mevcut olup etkinlik konusundaki veriler tartışmalıdır. Chau ve arkadaşlarının (41) 2015 yılında yaptığı yeni bir çalışmada; anne sütü alan bebeklerde *L. Reuteri* verildiğinde kolik semptomlarında düzelme olduğu saptanmıştır. Sung ve arkadaşları (42) tarafından yapılan bir metaanaliz çalışmasında 12 randomize kontrollü çalışma değerlendirilmiştir. Bu metaanalizde; çalışmalarda yanlılıklar, metodlarda düzensizlikler ve infanıl kolik tanısı koymada hataların mevcut olduğu, kolik semptomlarının tedavisinde veya kolikğin önlenmesinde probiyotiklerin kullanılmasını destekleyen yeterli verinin olmadığı öne sürülmüştür. Anabrees ve arkadaşlarının (43) yaptığı sistematik derlemede; probiyotiklerin anne sütü alan bebeklerde kullanımı ile olumlu etkilerin görülebileceği, buna karşın mama alan bebeklerde etkinliğinin tartışmalı olduğu öne sürülmüş ve bu konuda yapılacak geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç olduğu belirlenmiştir.

Sonuç olarak; infanıl kolik tedavisinde besinsel yaklaşımların süt çocuklarının çok az bir kısmında etkili olabileceği gösterilmiştir. Besinsel yaklaşımların etkisini kesin olarak ortaya koymak zor olup uygulanmasında tehlikeler olabileceği bildirilmektedir. Bu nedenle besin alerjisi tanısından kesin emin olunmadıkça kolikli bebeklerde hipoalerjenik mamalar denememelidir. Ayrıca anne sütü alan kolikli be-

beklerde kesinlikle mama denememelidir ve annenin hemen diyete girmesinden kaçınılmalıdır (44). İnfantil kolikte; anne sütü alan bebeklerde emzirmenin devamının sağlanması ve desteklenmesi, her emzirmede bir memenin tamamen boşaltılmasının sağlanması, formula ile beslenenlerde uygun biberon kullanımı, beslenmeden sonra gazının iyi çıkarılması, annenin diyetinde kafein içeren içeceklerin azaltılması ve sigara içmemesi gibi genel öneriler konusunda da annenin bilgilendirilmesi önemlidir (45).

2. Alternatif besinler:

İnfanıl kolik tedavisinde bitkisel çaylar yıllardır kullanılmakta ve bazı olumlu etkilerinin olabileceği öne sürülmektedir. Kolik tedavisinde önerilen bitkisel çaylar grubunda rezene, papatya, mine çiçeği, meyan kökü, limon yağı, tarçın, karanfil, dereotu, zencefil, nane, civanperçemi, kakule, ihlamur, kedi nanesi ve sinameki gibi ürünler mevcuttur. Fakat bu tedavilerin kullanımında çekinceler mevcuttur. Bu çekinceler; bitkisel çayların doz ve içeriklerinin standardize olmaması, anne sütü ile beslenmeyi bozmaları ve içerdikleri alkol vb toksik maddelere bağlı ciddi yan etki varlığıdır. Ayrıca bu çayların ve bitki karışımlarının kullanımının kolik semptomlarını azalttığına dair kesin kanıtların olmadığı da çalışmalarda bildirilmiştir (44).

Alternatif besinler içinde oral sükröz kullanımı bir dönem önerilmiş olup çalışmalarda bu konuda yeterli verinin olmaması nedeniyle artık rutinde önerilmemektedir (46). Son yıllarda denenen alternatif yöntemler içinde yer alan homeopatik yöntemlerin ise bebekte hayatı tehdit eden yan etki riski taşımaması nedeniyle önerilmemesi gerektiği araştırmacılar tarafından bildirilmektedir (47).

Alternatif besinlerin kolik tedavisinde kullanımı ile ilgili olarak Perry ve arkadaşlarının (48) yaptığı sistematik derleme çalışmasında bitkisel çaylar ve şeker solüsyonlarının kolik tedavisinde etkili olduğunu gösteren kontrollü çalışmanın az sayıda olduğu, çalışmalarda sınırlılıkların mevcut olduğu ve bu konuda yeterli kanıtın olmadığı belirtilmiştir.

3. Farmakolojik tedavi:

İnfanıl kolik tedavisinde uzun yıllardır hem araştırmalarda hem de rutinde çeşitli farmakolojik tedaviler denenmiş olup bu ilaçların etkinliği ile ilgili yeterli kanıtın olmadığı ve hatta ciddi yan etkilere neden olabileceği bildirilmiştir. Bu amaçla kullanılan antispazmodikler ile ilgili olarak kontrollü çalışma yoktur ve süt çocuklarında apne ve solunum problemlerine neden olabileceği bildirilmiştir. Antikolinerjiklerin peristaltik aktiviteyi azaltarak kolik tedavisinde etkili olabileceği öne sürülmüş olmakla birlikte bu grup içinde yer alan disiklomin hidrokloridin solunumsal bulgular, konvülsiyon, senkop, nabızda düzensizlik, hipotoni ve koma; cimetropium bromidinin ise uyku hali gibi ciddi yan etkilere neden olabileceği bildirilmiştir. Kolik tedavisinde bir dönem önerilmiş olan sedatifler ve analjeziklerin ise aşırı uyumaya neden olabileceği çalışmalarda gösterilmiştir (3,7,8). Bütün bu ciddi yan etki riski nedeniyle sayılan bu farmakolojik ajanların kolik tedavisinde kullanımını günümüzde önerilmemektedir.

Farmakolojik ajanlar içinde yer alan ve mukusun yüzey gerilimini azaltarak barsaktan gaz atılımını kolaylaştırdığı için kolik tedavisinde önerilen simetikolonun randomize kontrollü çalışmalarda plaseboya göre üstünlüğü bulunmamış ve etkisinin olmadığı belirlenmiştir (7,8).

4. Fiziksel destek tedavileri:

İnfanıl kolik tedavisinde son yıllarda kriyopraktik spinal manipülsiyon, kraniyal osteopati ve akupunktur gibi fiziksel destek tedavileri denenmektedir. Bu tedavilerin gastrointestinal motilitede artış yolu ile bebeğin rahatlamasını sağladığı öne sürülmekle birlikte etkinliği ve güvenliği konusunda yapılmış yeterli çalışma bulunmamaktadır (49). İnfantil kolik tedavisinde kullanılan kriyopraktik ve osteopatik manipülatif tedavilerle ilgili olarak yapılan 6 çalışmanın değerlendirildiği bir Cochrane metaanalizinde; çalışmaların

şeklinde sorunlar olduğu ve kolik tedavisinde bu uygulamaların etkinlik ve güvenliği ile ilgili yeterli kanıtın olmadığı saptanmıştır (50). İskandinavya'da infanıl kolik tedavisinde sıklıkla kullanılan akupunkturun etkinliği ile ilgili olarak 2013 yılında yapılan bir randomize kontrollü çalışmada; çalışma ve kontrol grupları arasında ağlama süresi ile ilgili farklılık bulunmamış ve akupunkturun infanıl kolik tedavisinde etkinliği gösterilememiştir (51).

5. Davranışsal tedavi:

İnfanıl kolik tedavisinde davranışsal tedavi uzun yıllardır kullanılan bir tedavi şeklidir. Davranışsal tedavinin etkinliğini iyi düzenlenmiş çalışmalar ile göstermek zordur. Fakat ucuz ve güvenli bir yöntem olduğundan araştırmacılar önerilmesinde sakınca olmadığını bildirmektedir. Davranışsal tedavi yöntemleri içinde; bebeği aşırı uyarılmaktan ve yorulmaktan korumak, günlük düzeni sağlamak, kolik nöbetleri sırasında bebeği ritmik şekilde sallamak, arabasıyla gezdirmek, bebeği kanguru içinde ya da annenin/bakıcının kucağında göğüne yaslanmış şekilde tutmak, sıkıca ve kundaklar gibi sarmak, sarılmak, sırtına, hafifçe, aralıklı olarak minik vuruşlar uygulamak, karına sıcak havlu uygulamak, ılık banyo yaptırmak, şarkı söylemek, masaj yapmak ve vantilatör, elektrik süpüręesi, saç kurutma makinesi ve doğadaki seslere benzeyen ritmik sesler (beyaz gürültü) dinletmek gibi yöntemler bulunmaktadır (3).

Davranışsal tedavi amacıyla rutinde kullanılan 5S yöntemi içinde; *swaddling* (sarmak, battaniye veya örtü ile sıcak tutacak şekilde kalça fleksiyona gelecek şekilde sarmak), *side or stomach* (yan ya da midenin üzerine yatırmak), *shhh sound* (bebeğin kulağına fısıldamak), *swinging the baby with tiny jiggly movements* (hafif hareketlerle sallamak) ve *sucking* (memeye koymak veya parmak, emzik vermek) yer almaktadır (52).

İnfanıl kolik tedavisinde kullanılan bütün tedavi yöntemleri göz önüne alındığında; Hall ve arkadaşlarının (53) 2012 yılında yaptığı ve 19 çalışmanın değerlendirildiği sistematik bir derleme çalışmasında; mama ile beslenen bebeklerde kazein hidrolize mamalar ve anne sütü alan bebeklerde düşük allerjen içeren anne diyeti gibi besinsel yaklaşımlar konusunda bazı olumlu bilimsel verilerin mevcut olduğu, fakat simethicone, dicyclomine hydrochloride, cimetropium bromide, laktaz ve davranışsal tedavilerin etkinliği konusunda yeterli kanıtın olmadığı bildirilmiştir. Avrupa Pediatric Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) 2013 yılında infanıl kolik tedavisi ile ilgili öneriler düzenlemiştir. Kolik geçici bir durum olduğundan ebeveyne danışmanlık ve rahatlatmanın en önemli yaklaşım olduğu, farmakolojik tedaviler için yeterli kanıtın bulunmadığı, anne sütü alan kolikli bebeklerde bebeğe hipoallerjenik diyet önerilmemesi gerektiği, anne sütü alan ve dört ayın altında olan ciddi ve iyileşmeyen kolik olgularında ve eğer inek sütü allerjisinin diğer bulguları (diare, kusma, egzema vb) bebekte varsa anneye hipoallerjen diyet önerilebileceği, bebekte düzelme olursa ileri testlerle inek sütü allerjisi tanısının kesinleştirilmesi gerektiği, soya bazlı ve laktozsuz mamaların, laktaz enziminin, probiyotiklerin, bitkisel ve manipülatif tedavilerin önerilmesi için yeterli kanıt olmadığı bu öneriler içinde yer almaktadır (54).

Sonuç olarak; infanıl kolik etiolojide kuşkulanılan durumlar ne olursa olsun; genellikle kendi kendini sınırlayan ve diğer ciddi semptomların olmadığı bir süreçtir. Tanıda, bu dönemde görülebilen diğer hastalıkların ve sorunların ayırıcı tanısının yapılması çok önemlidir. şu ana kadar yapılan çalışmalarda; infanıl kolik tedavisinde etkinliği kesin olarak kanıtlanmış bir tedavi yöntemi bulunmamakta olup ailelerin kolik genellekle geçici bir durum olduğu konusunda bilgilendirilmesi, rahatlatılması ve desteklenmesi çok önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Newman JD. Neural circuits underlying crying and cry responding in mammals. *Behavioral Brain Research* 2007;182:155-165.
2. Hiscock H, Jordan B. Problem crying in infancy. *Med J Aust* 2004;181:507-512.
3. Fleisher DR. Infant colic. In: Faure C et al. editors. *Pediatric Neurogastroenterology: Gastrointestinal Motility and Functional Disorders in Children, Clinical Gastroenterology*, DOI 10.1007/978-1-60761-709-9_31, New York: Springer Science Business Media; 2013. p. 347-354.
4. Kaley F, Reid V, Flynn EG. The psychology of infant colic: a review of current research. *Infant Mental Health J* 2011;32:526-541.
5. Wessel MA, Cobb JC, Jackson EB, et al. Paroxysmal fussing in infancy, sometimes called colic. *Pediatrics* 1954;14:421-435.
6. Milla P, Hyman PE, Benninga M, et al. Infant colic. *Functional gastrointestinal disorders-Rome III*. McLean, VA: Degnon Associates, Inc.; 2006. p. 699-7703.
7. Akhnikh S, Engelberts AC, van Sleuwen BE, et al. The excessively crying infant: etiology and treatment. *Pediatric Annals* 2014;43:e69-e75.
8. Engler AC, Etzioni T, Pillar G. Sleep and Colic. In: Sheldon SH, Kryger MH, Ferber R, Gozal D editors. *Principles and Practice of Pediatric Sleep Medicine*. 2nd ed. New York: Elsevier Saunders; 2014. p. 77-82.
9. Lucassen PLBJ, Assendelft WJ, van Eijk JT, et al. Systematic review of the occurrence of infantile colic in the community. *Arch Dis Child* 2001;84:398-403
10. Burns AJ, Thapar N. Developmental and postnatal changes in the enteric nervous system. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57(Suppl 1):S4-8.
11. Roberts DM, Ostapchuk M, O'Brien JG. Infantile colic. *Am Fam Physician* 2004;70:735-739.
12. Shamir R. Infant crying, colic, and gastrointestinal discomfort in early childhood: a review of the evidence and most plausible mechanisms *JPGN* 2013;57:S1-S2.
13. Indrio F, Riezzo G, Di Mauro A, et al. Gut motility alterations in neonates and young infants: relation to colic? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57(Suppl 1):S9-11.
14. Rhoads JM, Fatheree NY, Norori J, et al. Altered fecal microflora and increased calprotectin in infants with colic. *J Pediatr* 2009;155:823-882.
15. Heine RG. Cow's-milk allergy and lactose malabsorption in infants with colic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57(Suppl 1):S25-7.
16. Nocerino R, Pezzella V, Cosenza L, et al. The controversial role of food allergy in infantile colic: evidence and clinical management. *Nutrients* 2015;7: 2015-2025.
17. Heine RG. Gastroesophageal reflux disease, colic and constipation in infants with food allergy. *Curr Opin Aller Clin Immunol* 2006;6:220-222
18. Verduci E, Arrizza C, Riva E, et al. Microbiota and infantile colic: what's new? *Int J Probiot Prebiot* 2013;8:25-28.
19. De Weerth C, Fuentes S, de Vos WM. Crying in infants. *Gut Microbes* 2013;4:416-421.
20. Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, et al. Microbiota involvement in the gut-brain axis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57(Suppl 1):S11-5.
21. Ha-Vinh Leuchter R, Darque A, Hüppi PS. Brain maturation, early sensory processing and infant colic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57(Suppl 1):S18-25.
22. Milidou I, Sondergaard C, Sondergaard Jensen M, et al. Gestational age, small for gestational age, and infantile colic. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2014;28:138-145.
23. Canivet CA, Ostergren PO, Rosen AS, et al. Infantile colic and the role of trait anxiety during pregnancy in relation to psychosocial and socioeconomic factors. *Scand J Public Health* 2005;33:26-34.
24. Kurth E, Kennedy HP, Spichiger E, et al. Crying babies, tired mothers: What do we know? A systematic review. *Midwifery* 2011;27:187-1.
25. Vik T, Grote V, Escibano J, European Childhood Obesity Trial Study Group, et al. Infantile colic, prolonged crying and maternal postnatal depression. *Acta Paediatr* 2009;98:1344-1348.
26. Reijneveld SA, van der Wal MF, Brugman E, et al. Infant crying and abuse. *Lancet* 2004;364:1340-1342.
27. Fujiwara T, Barr RG, Brant R, et al. Infant distress at five weeks of age and caregiver frustration. *J Pediatr* 2011;159:425-430.
28. Clifford TJ, Campbell MK, Speechley KN, et al. Sequelae of infant colic: evidence of transient infant distress and absence of lasting effects on maternal mental health. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156: 1183-8.
29. Di Lorenzo C. Impact of early life events on pediatric functional gastrointestinal disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57(Suppl 1):S15-8.
30. Heine RG. Gastrointestinal food allergy and intolerance in infants and young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57(Suppl 1):S38-41.
31. Indrio F, Di Mauro A, Riezzo G, et al. Infantile colic, regurgitation, and constipation: an early traumatic insult in the development of functional gastrointestinal disorders in children? *Eur J Pediatr* 2015; 174:841-842
32. Wolke D, Rizzo P, Woods S. Persistent infant crying and hyperactivity problems in middle childhood. *Pediatrics* 2002;109: 1054-1060.
33. Rao MR, Brenner RA, Schisterman EF, et al. Long term cognitive development in children with prolonged crying. *Arch Dis Child Fetal Neonat Ed* 2004;89:989-992.
34. Gelfand AA. Infant Colic. *Semin Pediatr Neurol* 10.1016/j.spen.2015.08.003 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.spen.2015.08.003>
35. Gelfand AA, Goadsby PJ, Allen IE. The relationship between migraine and infant colic: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia* 2015;35:63-72.
36. Freedman SB, Al-Harthi N, Thull-Freedman J. The crying infant:Diagnosis testing an frequency of serious underlying disease. *Pediatrics* 2009;123:841-848.
37. Savino F, Benetti S, Ceratto S. Infantile colic: from symptoms to diagnosis - A practical approach. *J Symptoms and Signs* 2013;2:248-252.
38. Savino F, Ceratto S, De Marco A, et al. Looking for new treatments of infantile colic *Italian J Pediatr* 2014;40:53.
39. NICE. Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings: CG116 [online]. 2011. Available at: www.nice.org.uk/guidance/CG116

40. Bhatia J, Greer F; American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Use of soy protein-based formulas in infant feeding. *Pediatrics* 2008;121:1062-1068.
41. Chau K, Lau E, Greenberg S, et al. Probiotics for infantile colic: randomized, double-blind placebo-controlled trial investigating lactobacillus reuteri DSM 17938. *J Pediatr* 2015;166:74-78.
42. Sung V, Hiscock H, Tang MLK, et al. Treating infant colic with the probiotic Lactobacillus reuteri: double blind, placebo-controlled randomised trial. *BMJ* 2014; 348:g2107.
43. Anabrees J, Indrio F, Paes B, et al. Probiotics for infantile colic: a systematic review *BMC Pediatrics* 2013,13:186.
44. Critch JN. Infantile colic: Is there a role for dietary interventions? *Paediatr Child Health* 2011;16:47-49.
45. Waddell L. Management of infantile colic an update. *J Fam Health Care* 2015;23:17-22.
46. Markestad T. Use of sucrose as a treatment for infant colic. *Arch Dis Child* 1997;76:356-358.
47. Aviner S, Berkovitch M, Dalkian H, et al. Use of a homeopathic preparation for infantile colic and an apparent life-threatening event. *Pediatrics* 2010;125:e318-323.
48. Perry R, Hunt K, Ernst E. Nutritional supplements and other complementary medicines for infantile colic: a systematic review. *Pediatrics* 2011;127:720-733.
49. Ernst E. Chiropractic spinal manipulation for infant colic: a systematic review of randomised clinical trials. *Int J Clin Prac* 2009;63:1351-1353.
50. Dobson D, Lucassen PL, Miller JJ, et al. Manipulative therapies for infantile colic. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD004796.
51. Skjeie H, Skonnord T, Fetveit A, et al. Acupuncture for infantile colic: a blinding-validated, randomized controlled multicentre trial in general practice *Scand J Primary Health Care* 2013;31:190-196.
52. van Sleuwen BE, Engelberts AC, Boere-Boonekamp MM, et al. Swaddling: a systematic review. *Pediatrics* 2007;120:e1097-1106.
53. Hall B, Chesters J, Robinson A. Infantile colic: A systematic review of medical and conventional therapies. *J Paediatr and Child Health* 2012;48:128-137.
54. Bellaiche M, Levy M, Jung C. Treatments for infant colic. *JPGN* 2013;57:S27-S29.

İnşaat Sırasında Hematoloji Bilim Dalında Alınan Koruyucu Önlemler*

Protective Measures Against Infection During Construction in Hematology Patients

Mehmet Özen¹, Alpay Azap², Günhan Gürman¹, Hamdi Akan¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara
² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

* Bu bulguların bir kısmı özet olarak İnfeksiyon Dünyası Çalıştayı'nda sözel olarak sunulmuştur (Mart 2014, Ankara).

Amaç: İnşaat dönemleri, bağışıklık sistemleri baskılanmış hematoloji hastaları için invaziv fungal infeksiyonlar açısından yüksek risk taşımaktadır. Bu yazıda inşaat dönemindeki deneyimimizi paylaşmaktayız.

Gereç ve Yöntem: Hastanemizin çok yakınında yapılan inşaat nedeniyle hematoloji hastalarında meydana gelebilecek infeksiyonların engellenmesi amacıyla yaptıklarımızı ve bunların sonuçlarını burada özetlemekteyiz.

Bulgular: Hematoloji servisi ve kök hücre nakil ünitesinde tedavi edilen hastaların ve hastanenin fiziksel izolasyonu bu konuda esas önemli unsurlar olarak ortaya çıkmaktadır. Ayrıca yüksek riskli hastalarda ekstra önlem olarak antifungal profilaksi yararlıdır.

Sonuç: Bu hastalarda infeksiyon kontrolünde risk odaklı multidisipliner bir yaklaşım etkin görünmekte ve infeksiyon kontrol ekibi de kritik bir rol oynamaktadır.

Anahtar Sözcükler: *İnşaat, İnvaziv Fungal İnfeksiyon, İnfeksiyon Kontrol*

Aim: Construction periods have an increased risk for invasive fungal infections in immunosuppressive hematology patients. We share our experience during a construction period in this article.

Material and Method: We summarize what we had performed to prevent infections in hematology patients due to the construction next to our department building in our hospital and the results.

Results: The most important issues in this setting are physical isolation of the hospital building and the patients treated in hematology and stem cell transplantation unit. Antifungal prophylaxis is also beneficial as an additional precaution in high risk patients.

Conclusion: Risk based multidisciplinary approach seems to be effective in these patients and infection control team play a critical role.

Key Words: *Construction, Invasive Fungal Infections, Infection Control*

Hastane içinde veya civarında yapılan inşaatların sağlık açısından en önemli riski nozokomiyal infeksiyonlardaki artıştır. Bunlar tek tek olgular olabileceği gibi, aynı anda çok sayıda olgu şeklinde de olabilir (1,2). Bu dönemde genellikle invazif fungal infeksiyonlar gözlenmekte, özellikle de *Aspergillus* infeksiyonları bildirilmektedir (3).

Artan nozokomiyal infeksiyon riski farklı birimlerde yatan hastaları farklı etkilemektedir. Hematoloji, Onkoloji ve Kök Hücre Nakli merkezlerinde yatan hastalarda gelişebilecek bu tip infeksiyonlar ciddi mortalite ve morbidite artışı getirmektedir (4-6). *Aspergillus* infeksiyonunun mortalitesi bu hasta grubunda %40 ile 90 arasında bildirilmektedir (7-10).

Üniversitemizin Hematoloji Bilim Dalı'nın olduğu hastanede o dönemde 54 yatak bulunmakta, yılda yaklaşık 700 yatış olmakta ve tedavi edilen hastaların %96'sını malign hastalığı olan hastalar oluşturmaktadır. Bu bilim dalı dikey yerleşimli 4 katlı bir binada bulunmaktadır. Aynı bina içerisinde zemin ve 1. katta ayakta gelen hastaların izlendiği poliklinikler ve gündüz tedavi merkezi bulunmakta iken, ağırlıklı olarak lösemi hastalarının tedavi edildiği 2. ve 3. kattan oluşan bir yatan hasta bölümü mevcuttur. Bilim dalının 4. katı otolog ve allogeneik kök hücre nakil merkezi olarak hizmet vermektedir.

Bu binanın karşısında yer alan ve arada yaklaşık 10 metre bulunan bir bina

Geliş Tarihi :06.09.2016 • Kabul Tarihi: 01.12.2016

İletişim

Dr. Mehmet Özen

E-posta: kanbilimci@gmail.com

Tel: 0 312 595 70 99

Faks: 0312 595 74 82

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bölümü Ankara, Türkiye

grubunun yıkılması ve yerine çocuk hastalıkları hastanesi yapılmasına karar verilmiştir (Şekil 1). Yaklaşık bir yıl süren bu yapım ve yıkım sürecinde olası enfeksiyonları önlemek için yapılanlar ve bu müdahalelerin sonuçları bu makede özetlenmektedir. Bu bulguların bir kısmı özet olarak İnfeksiyon Dünyası Çalıştayı'nda sözel olarak sunulmuştur (11).

Gereç ve Yöntem

İnşaat kararının verilmesinin ardından hematoloji bilim dalı başkanının yönetiminde, bir öğretim üyesi, bina müdürü ve başhemşireden oluşan bir kurul gerekli bilgileri topladıktan sonra ilk olarak hastanemiz İnfeksiyon Kontrol Komitesine yazı yazarak, alınacak önlemlerin taraflarına bildirilmesine karar verdi.

İnfeksiyon Kontrol Komitesi inşaat sırasında olabilecek enfeksiyon kontrol risklerinin belirlenmesi için multidisipliner bir ekip oluşturdu. Ekip içerisinde hematoloji bina sorumlusu ve başhemşiresi, enfeksiyon kontrol hekimi ve hemşireleri, hastane müdürü ve müdür yardımcısı, başhekim yardımcısı ve inşaatı yürütecek firmanın şantiye şefi yer almaktaydı. Ekip inşaat çalışması başlamadan ilk toplantısını yapıp yol haritası çıkardıktan sonra her hafta düzenli olarak toplanarak bir sonraki hafta inşaat için yapılacakları, bunların yaratacağı riskleri ve bu risklerin ortadan kaldırılması için yapılması gerekenleri planladı. Ekibin talebi üzerine başhekimlikten, ekip başkanı olan enfeksiyon kontrol hekimine olası bir risk durumunda inşaatı durdurma yetkisi verildi.

İnfeksiyon kontrol risk değerlendirme ekibinin önerileri ve yönlendirmesiyle yapılanlar aşağıda başlıklar halinde sıralanmıştır:

1. Hematoloji binasının çatısında bulunan ve doğrudan yıkım alanına dönük olan ana havalandırma sisteminin hava girişi, yıkım alanına 180° açığa getirildi. Hava filtrelerinin uygun ve çalışır durumda oldukları kontrol edildi ve filtrelerin temizlik ve değişimleri inşaat süresince aylık olarak gerçekleştirildi.



Şekil 1: İnşaat alanı



Şekil 2: HEPA filtreli bir hasta odası

2. Binanın hastalar ve personel tarafından kullanılan ve inşaat alanının tam karşısında yer alan ana giriş kapısı kullanıma kapatıldı. Naylon bariyer ile tamamen izole edildi. Personel ve hastaların inşaat alanı yakınından geçmesi için binanın arka tarafına yeni bir kapı açılarak tüm giriş ve çıkışlar buradan sağlandı.
3. Girenlerin ayaklarıyla binaya toz taşınmasını engellemek için girişe ıslak ve/veya yapışkan paspaslar yerleştirildi.
4. Bina tüm pencerelerinin sızdırmazlığı sağlandı. Sızdırmazlık sağlamayan pencereler bina dışından uygulanan naylon perde ile kapatıldı.
5. İnşaat başlamadan önce, şantiye şefi ve ustabaşlarının da katıldığı bir toplantıda tüm işçilere kampüste inşaat çalışmasının yaratacağı riskler ve bunlardan kaçınmak için nasıl çalışmaları gerektiği anlatıldı. Koyulan kurallara sıkı sıkıya uymaları istendi.
6. Bütün yıkım süreci toz çıkmasını engellemek için ıslak olarak gerçekleştirildi. Bunun için inşaat alanında sürekli olarak bir arazöz bulunduruldu. Özellikle yıkım sırasında ortaya çıkan molozlar kamyonlara yüklenmeden önce bolca ıslatıldı.
7. İnşaat alanına araç ve işçilerin girişi için kampüsün arka tarafında yeni bir kapı açılarak toz, toprak ve moloz malzemenin kampüse yayılması engellendi.
8. Hematoloji ünitesindeki hastaların tümü tek kişilik odalarda izlendi. Her odanın girişinde içinde el yıkama düzeneği ve lavabo bulunan bir ön oda oluşturuldu.
9. Allojenik nakil hastalarının izlendiği 4. kattaki tüm odalar inşaatın önce HEPA filtreli idi. Bu katta laminar hava akımı ve pozitif basınç sistemi bulunmaktaydı. Diğer katlardaki tüm odalara ise taşınabilir HEPA filtre sistemleri yerleştirildi (Şekil 2). Hasta yakınları bu cihazların önemi konusunda bilgilendirilerek gürültü nedeniyle kapatmalarını tembihlendi.
10. HEPA filtrelerinin doğru çalışıp çalışmadığını anlamak üzere sık aralıklarla hasta odaları ve koridorlarda partikül ölçümü yapılarak odaların temiz oda sınıfında (ISO Kategori 5) olup olmadıkları takip edildi (12). Bu takip sırasında alınan önlemlerle ilgili eksiklik tespit edilen ve temiz oda durumunu

kaybeden odalar hasta hizmetinden geri çekildi. Partikül sayımı ve diğer açılardan daha sonra temiz oda durumuna tekrar kavuşan odalar hizmete geri açıldı.

11. Hasta odalarının ve koridorların temizliği ıslak yöntemle yapıldı. Elektrikli süpürge kullanılmadı.
12. Özellikle binaların yıkımları, molozların kaldırılması ve yeni binanın temel çukurunun kazılması aşamalarında allojenik kök hücre nakli hastalarına düşük doz (0,3 mg/kg/gün) konvansiyonel Amfoterisin B verilerek profilaksi uygulandı.

Bulgular

1. Hematoloji servis hastalarında portabl HEPA filtrenin etkinliği

HEPA sisteminin hematoloji servis hastalarındaki etkinliği bir öncesi-sonrası (Quasi-experimental) çalışma olarak araştırıldı. Portatif HEPA filtrelerin yerleştirilmesinden önceki 6 ayda yatan 210 hasta ile sonraki 6 ayda yatan 203 hasta arasındaki infeksiyon oranları karşılaştırıldı (13).

HEPA filtrelerin yerleştirilmesi sayesinde, inşaat döneminde tüm servis hastalarında infeksiyon oranları %57,6'dan (121 hasta) % 46,3'e (94 hasta) geriledi ($p=0,02$). Klinik olarak gösterilmiş infeksiyon oranları ise %23,3'den (49 hasta) %9,4'e (19 hasta) geriledi ($p<0,001$). İnvaziv fungal infeksiyon oranları da benzer şekilde %9,5'den (20 hasta) %4,4'e (9 hasta) düştü ($p=0,04$) (13).

HEPA filtrelerin invaziv fungal infeksiyonlara karşı belirgin bir şekilde koruyucu olduğu alt gruplar ise akut lenfoblastik lösemi hastaları, konsolidasyon tedavisi alan hastalar ve 1 ile 14 gün arasında nötropenik kalan hastalar olarak saptandı (13).

Toplam 10 akut lenfoblastik lösemi hastasında invaziv fungal infeksiyon saptanmış olup dokuz hasta (%29) inşaat öncesi dönemde, bir hasta (%3,4) ise inşaat döneminde yatmış hastaydı ($p=0,01$). Benzer şekilde inşaat öncesi dönemde konsolidasyon tedavisi alan 8 hastada (%20) invaziv fungal infeksiyon görülürken inşaat döneminde

hiçbir konsolidasyon tedavisi alan hastada invaziv fungal infeksiyon görülmedi ($p=0,001$). İnvaziv fungal infeksiyon oranları 1 ile 14 gün arasında nötropenik kalan hastalarda da benzerdi. İnşaat öncesi dönemde 7 hastada (%10,1) invaziv fungal infeksiyon gözlenirken inşaat sonrası dönemde hiçbir hastada invaziv fungal infeksiyon gözlenmedi ($p=0,02$) (13).

Yapılan maliyet analizinde ise, inşaat dönemindeki hastaların geri ödeme kurumlarına olan faturaları ve HEPA filtrelerin tüm maliyetleri birlikte hesaplandığında ortaya çıkan miktarın, inşaat öncesi dönemdeki faturadan bile daha az olduğu gösterildi. İnşaat öncesi dönemde ortalama hasta başına 6590±9152 dolar fatura kesilirken, inşaat döneminde hastaların maliyeti 5611±9087 dolar oldu ($p=0,01$) (13).

2. Kök hücre naklinde yatan hastalara uygulanan antifungal profilaksinin etkinliği

Bu dönemde kök hücre nakil hastalarında fungal infeksiyon profilaksi için oral Triazol'un ruhsatlı endikasyonu olmadığı için düşük doz konvansiyonel amfoterisin-B kullanıldı. Bu profilaktik tedavinin etkinliği 64 otolog ve 34 allojenik nakil hastasında araştırıldı (14).

Otolog kök hücre nakil hastalarında konvansiyonel amfoterisin-B tedavisi ile sadece 1 hasta (%1) inşaat döneminde invaziv pulmoner aspergillus infeksiyonu tanısı aldı. Allojenik kök hücre nakil hastalarında ise konvansiyonel amfoterisin-B tedavisi 29 hastaya verildi. Bunlardan 5 (%17) hastada invaziv pulmoner aspergillus infeksiyonu gelişti (14).

Tartışma

Hematoloji hastalarında infeksiyonların önlenmesinde birçok yöntem önerilmekte ve hastanelerin bu yöntemleri uygulaması beklenmektedir (15). Bu hasta gruplarında gelişen infeksiyonların giderek daha dirençli olması nedeniyle infeksiyonların önlenmesi daha bir önem kazanmaktadır (16). Bu hastalarda birçok infeksiyon kontrol aracı

geliştirilmiştir (17). İlaç dışı yaklaşımların da bu hastalarda enfeksiyon kontrolünde uygulanması gerekmektedir (18, 19). Özel havalandırılmalı odalar bu hastalarda tanımlanmış ve etkinliği tartışılmalı olsa da önerilen bir uygulamadır (20, 21).

Nötropenik hastalarda özellikle inşaat döneminde invaziv fungal enfeksiyonları önlemede HEPA filtrelerin etkili olduğu bildirilmiştir (12, 22). Çalışmamızda ayrıca HEPA filtrelerin maliyet etkin bir yöntem olabileceği de dünyada ilk kez gösterilmiştir (13). Hastaların soluduğu havadaki partikül miktarının önemli olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (23). Bu nedenle hastane inşaatı döneminde alınması gereken önlemler arasında HEPA filtreli temiz odalar kılavuzlarda yer alan önerilerdendir (24). Allojeneik kök hücre nakli hastalarında ayrıca antifungal profilaksi hem inşaat döneminde hem de inşaat dışı dönemde önerilmektedir (22, 25). Biz de yaptığımız çalışmada serviste yatan hastalarda HEPA filtrelerin etkinliğinin orta nötropeni süresine kadar olduğunu, uzun nötropeni süresine sahip hastalarda antifungal profilaksinin gerekli olduğunu gösterdik (13). Bu hastalar için posakonazol profilaksisi önerilen bir tedavi olmakta birlikte inşaatın olduğu

dönemde ülkemizde posakonazol bulunmamaktaydı ayrıca vorikonazol bu endikasyonda ruhsatlı değildi (26, 27). Bu nedenle hastalarımıza konvansiyonel Amfoterisin B uyguladık.

İnşaat sırasında ortaya çıkacak tozun immünsüpresif hastalara ulaşmasını engellemek için kapı ve pencerelerin izole edilmesi ile yıkımın ıslatılarak yapılmasının etkili olduğu Kidd ve arkadaşlarının (28) yaptıkları bir çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde enfeksiyon kontrol ekibi ile yıkımı yapan ekip arasındaki işbirliğinin önemli olduğu bildirilmektedir (28). Bu gibi durumlarda enfeksiyon kontrol ekibi kritik görev üstlenmektedir.

Kök hücre nakli hastalarında da enfeksiyon kontrol önlemlerinin invaziv fungal enfeksiyonları engellemede gerekli olduğu gösterilmiştir (5). Amerikan Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından hematopoetik kök hücre nakli hastalarında enfeksiyon kontrolü ve önlenmesi konusunda bir kılavuz yayınlanmıştır (29). Bu öneriler genel olarak tozun hastaya ulaşımını zorlaştırmaya yöneliktir. Bu amaçla bariyer yöntemleri önerilmektedir (29). İnşaat sırasında daha önceden bildirilmiş enfeksiyon kontrol önlem-

lerine uyulması gerektiği de önerilmektedir (30). Biz de bu önerileri inşaat sırasında yerine getirmeye çalıştık. Bu önerilere ek olarak kök hücre naklinde uyguladığımız düşük doz amfoterisin B tedavisi ile de bu hastalarda antifungal profilaksinin oldukça etkin olduğunu gösterdik (14). Bu şekilde hastaların risk değerlendirilerek sınıflandırılmasının, inşaat döneminde tüm hastalarda alınacak izolasyon önlemlerine ilave olarak profilaktik antifungal verilecek hasta gruplarının belirlenmesi için de gerekli olduğunu düşünüyoruz.

Sonuç olarak, hematoloji hastalarında inşaat döneminde olası invaziv fungal enfeksiyonların önlenmesinde; hastanın beklenen nötropeni süresi, kök hücre naklinin şekli ve hastanın tanısına göre belirlenecek bir antifungal profilaksi ile birlikte, hasta ve bina izolasyonu hastaların mortalitesini azaltacak önemli girişimlerdendir. Bu durumdaki hastalarda enfeksiyon kontrolünde risk odaklı multidisipliner bir yaklaşım uygun görünmektedir.

Teşekkür

Yazarlar, yazı ile ilgili herhangi bir destek almadıklarını ve herhangi bir çıkar çatışması olmadığını bildirmektedirler.

KAYNAKLAR

1. Clair JD, Colatrella S. Opening Pandora's (tool) Box: health care construction and associated risk for nosocomial infection. *Infect Disord Drug Targets*. 2013;13:177-183.
2. Loo VG, Bertrand C, Dixon C, et al. Control of construction-associated nosocomial aspergillosis in an antiquated hematology unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1996;17:360-364.
3. Haiduven D. Nosocomial aspergillosis and building construction. *Med Mycol*. 2009;47 Suppl 1:S210-216
4. Garnaud C, Brenier-Pinchart MP, Thiebaut-Bertrand A, ve ark. Seven-year surveillance of nosocomial invasive aspergillosis in a French University Hospital. *J Infect*. 2012;65:559-567.
5. Berger J, Willinger B, Diab-Elschahawi M, et al. Effectiveness of preventive measures for hemato-oncologic patients undergoing stem cell transplantation during a period of hospital construction. *Am J Infect Control*. 2011;39:746-751.
6. Etancelin P, Silly S, Merle V, et al. Efficacy of a multidisciplinary team for preventing hospital-acquired invasive aspergillosis: five years' experience. *Pathol Biol (Paris)*. 2009;57:71-75.
7. Klingspor L, Saedi B, Ljungman P, Szakos A. Epidemiology and outcomes of patients with invasive mould infections: a retrospective observational study from a single centre (2005-2009). *Mycoses*. 2015; 58:470-477.
8. Neofytos D, Treadway S, Ostrander D, et al. Epidemiology, outcomes, and mortality predictors of invasive mold infections among transplant recipients: a 10-year, single-center experience. *Transpl Infect Dis*. 2013;15:233-242.
9. Pagano L, Caira M, Nosari A, et al. Fungal infections in recipients of hematopoietic stem cell transplants: results of the SEI-FEM B-2004 study--Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine Nelle Emopatie Maligne. *Clin Infect Dis*. 2007;45:1161-1170.
10. Bassetti M, Righi E. Overview of Fungal Infections--The Italian Experience. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36:796-805.
11. Özen M, Yılmaz G, Coşkun B, ve ark. İnşaat sırasında meydana gelebilecek hematolojik enfeksiyonların engellenmesi. In: *İnfeksiyon dünyası çalıştayı (20-23 Mart 2014, Ankara) Kitabı*. 2014: 21.
12. Holý O, Matoušková I. The importance of cleanrooms for the treatment of haematological patients. *Wspolczesna Onkol*. 2012;16: 266-272.

13. Özen M, Yılmaz G, Coşkun B, ve ark. A quasi-experimental study analyzing the effectiveness of portable high efficiency particulate absorption filters in preventing infections in hematology patients during construction. *Turk J Hematol* 2016;33:41-47
14. Yılmaz Bozkurt G, Civriz Bozdağ S, Topcuoglu P, ve ark. Invasive fungal infections during a construction period. *Bone Marrow Transplantation*. 2011; 46(Suppl. 1): 232.
15. Koehler P, Cornely OA. Contemporary Strategies in the Prevention and Management of Fungal Infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2015 Dec 28. pii: S0891-5520(15)00092-6.
16. Ruhnke M, Arnold R, Gastmeier P. Infection control issues in patients with haematological malignancies in the era of multidrug-resistant bacteria. *Lancet Oncol*. 2014 Dec;15(13):e606-19.
17. Allothman A. Infection control and the immunocompromised host. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2005;16:547-555.
18. Simon A, Fleischhack G. Non-pharmacologic strategies to prevent and control infectious complications in pediatric hematology/oncology patients. *Klin Padiatr*. 2001 Sep;213 Suppl 1:A9-A21.
19. Godbole G, Gant V. Respiratory tract infections in the immunocompromised. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19:244-250.
20. Risi GF, Tomascak V. Prevention of infection in the immunocompromised host, *Am J Infect Control* 1998;26:594-606.
21. Garner JS. Guideline for isolation precaution in hospitals. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17: 53-80.
22. Oren I, Haddad N, Finkelstein R, Rowe JM. Invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients during hospital construction: before and after chemoprophylaxis and institution of HEPA filters. *Am J Hematol*. 2001;66:257-262.
23. Meneguetti MG, Ferreira LR, Silva MF, et al. Assessment of microbiological air quality in hemato-oncology units and its relationship with the occurrence of invasive fungal infections: an integrative review. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2013;46:391-396.
24. Chang CC, Ananda-Rajah M, Belcastro A, et al. Consensus guidelines for implementation of quality processes to prevent invasive fungal disease and enhanced surveillance measures during hospital building works, 2014. *Intern Med J*. 2014 Dec;44(12b):1389-1397.
25. Akan H, Antia VP, Kouba M, et al. Preventing invasive fungal disease in patients with haematological malignancies and the recipients of haematopoietic stem cell transplantation: practical aspects. *J Antimicrob Chemother*. 2013 Nov; 68 Suppl 3:iii5-16.
26. Kung HC, Johnson MD, Drew RH, et al. Clinical effectiveness of posaconazole versus fluconazole as antifungal prophylaxis in hematology-oncology patients: a retrospective cohort study. *Cancer Med*. 2014;3:667-673.
27. Metan G, Türe Z, Pala Ç, et al. A Single Center Experience for Antifungal Prophylaxis in Patients with Acute Myelogenous Leukemia. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2015;31:339-345.
28. Kidd F, Buttner C, Kressel AB. Construction: a model program for infection control compliance. *Am J Infect Control*. 2007;35:347-350.
29. Centers for Disease Control and Prevention; Infectious Disease Society of America; American Society of Blood and Marrow Transplantation. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *MMWR Recomm Rep*. 2000 Oct;49(RR-10):1-125, CE1-7.
30. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR); National Marrow Donor Program (NMDP); European Blood and Marrow Transplant Group (EBMT); American Society of Blood and Marrow Transplantation (ASBMT); Canadian Blood and Marrow Transplant Group (CBMTG); Infectious Disease Society of America (IDSA); Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA); Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases Canada (AMMI); Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. *Bone Marrow Transplant*. 2009; 44:453-558.

Accuracy of MR Imaging in Preoperative Staging of Rectal Cancer

Preoperatif Rektum Kanseri Evrelemesinde MR Görüntülemenin Doğruluğu

Didem Yasemin Sönmez¹, Elif Peker¹, Saba Kiremitçi², Ayşe Erden¹, Ayhan Kuzu³

¹ Department of Radiology, Ankara University, School of Medicine, Ankara, Turkey

² Department of Pathology, Ankara University, School of Medicine, Ankara, Turkey

³ Department of General Surgery, Ankara University, School of Medicine, Ankara, Turkey

Aim: In this study we aimed to evaluate the accuracy of preoperative rectal cancer staging in our center, using 1.0 Tesla Magnetic resonance imaging (MRI) with phased-array coils and determine if the results can be improved by adopting thin-section MRI techniques.

Material and Methods: Eighty-four patients with biopsy proven rectal cancer were prospectively evaluated by MRI using either the standard (8 mm sections in all planes) or the thin-section protocol (additional 5 mm sections in oblique axial plane perpendicular to the long axis of the tumor). Patients undergoing surgery with or without neoadjuvant therapy (standard MRI, n=15 and thin-section MRI, n=22) were included in the analysis. TNM stage, circumferential resection margin (CRM) and adjacent organ involvement were compared with histopathologic findings.

Results: In the thin-section group, estimation of tumor stage was 59% accurate, showing fair agreement with histopathology ($\kappa=0.38$, $p<0.05$); sensitivity and specificity rates were 100% and 59% for T2 and 47% and 100% for T3 stages. In the standard group estimation of T stage was only 40% accurate, showing no significant agreement with histopathology. The most frequent staging error was under-staging of borderline pT3 tumors in both groups. Accuracy, sensitivity and specificity of positive CRM were 67%, 67% and 95% for thin-section group and 50%, 100% and 93% for standard group, respectively; agreement with histopathology was significant only for the thin-section group ($\kappa=0.61$; $p<0.05$). Accuracy of nodal status was 77% in the thin-section group ($\kappa=0.51$; $p<0.05$) and 87% in the standard group ($\kappa=0.75$; $p<0.05$).

Conclusion: Thin-section MRI techniques can be used to improve tumor staging and positive CRM predictions even with low field magnet systems.

Key Words: *Magnetic Resonance Imaging, Rectal Cancer, Tumor Staging*

Amaç: Bu çalışmada merkezimizde 1.0 Tesla Magnetik Rezonans (MR) cihazı ile faz dizilimli koil kullanarak preoperatif rektum kanseri evrelemesinin doğruluğunun değerlendirilmesi ve ince kesit MR teknikleri kullanarak sonuçların iyileştirilebilir olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Biyopsi ile rektum kanseri tanısı kanıtlanmış 84 hasta standart (tüm planlarda 8 mm kalınlığında kesitler) ya da ince kesit protokol (ek olarak tümörün uzun aksına dik 5 mm kalınlığında kesitler) kullanılarak Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile prospektif olarak değerlendirilmiştir. Neoadjuvan tedavi alarak ya da almadan (standart MRG, n=15 ve ince kesit MRG, n=22) opere edilen hastalar analize dahil edilmiştir. TNM evrelemesi, çevresel rezeksiyon sınırı ve komşu organ tutulumu histopatolojik bulgular ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular: İnce kesit grubunda, tümör evresi histopatoloji ($\kappa=0.38$, $p<0.05$) ile %59 uyumlu, hassasiyet ve özgüllük ise T2 evresi için %100 ve %59, T3 evresi için %47 ve %100 doğruluktadır. Standart grupta T evresi histopatoloji ile anlamlı bir uyum göstermemekle birlikte yalnızca %40 doğruluktadır. İki grupta en sık evreleme hatası, sınırda pT3 tümörlerin düşük evrelenmesidir. Çevresel rezeksiyon sınırı pozitifliğinin doğruluk, duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla, ince kesit grubu için %67, %67 ve %95; standart grup için %50, %100 ve %93 tür. Bu sonuçlarda histopatoloji ($\kappa=0.61$; $p<0.05$) yalnızca ince kesit grubu için anlamlıdır. Nodal evrelemenin doğruluğu ince kesitli grupta %77 ($\kappa=0.51$; $p<0.05$) ve standart grupta %87 ($\kappa=0.75$; $p<0.05$) dir.

Sonuç: İnce kesitli MRG teknikleri, düşük manyetik alan sistemlerde bile tümör evrelemesinin ve pozitif çevresel rezeksiyon sınırı tahminlerinin geliştirilmesi için kullanılabilir.

Anahtar Sözcükler: *Manyetik Rezonans Görüntüleme, Rektum Kanseri, Tümör Evreleme*

Rectal cancer, defined as a tumor localized within 15 cm from the anal verge, accounts for approximately one third of all colorectal cancers and presents with a high local recurrence rate. Total mesorectal excision (TME), where rectum is removed along with mesorectum and the surrounding mesorectal fascia, has increasingly replaced blunt pelvic dissection and

improved local recurrence rates, by reducing the risk of tumor spillage (1). Additionally, in advanced cases surgery is supported by neoadjuvant or adjuvant therapies to prevent local recurrence as well as distant metastasis. Preoperative radiotherapy or chemoradiotherapy is preferred over postoperative chemoradiotherapy because its better tolerability and

Received: July 15, 2015 • Accepted: Dec 30, 2016

Corresponding Author:

Didem Yasemin Sönmez, MD

E-mail: didemsnmz@gmail.com

GSM: +90 505 375 29 85

Department of Radiology, Ankara University, School of Medicine, Ankara, Turkey

reduced local recurrence rates have been shown with preoperative treatment (2-4). Also, rectal cancer has a higher recurrence rate than colon cancer, because of extensive lymphatic drainage of the pelvis (5). Thus, rectal cancer management relies on accurate preoperative radiological imaging to determine the patients who would benefit from neoadjuvant therapies.

Although there are several imaging modalities each with its own advantages and disadvantages, magnetic resonance imaging (MRI) appears to provide the best soft-tissue contrast and can be used to predict prognostic factors such as tumor stage, nodal involvement and circumferential resection margin (CRM) involvement in rectal cancer. CRM has been proven to influence patient outcomes, and increasingly this feature is taken into consideration when determining treatment options (6). Accurate staging prevents undertreatment or overtreatment of rectal cancer (7). Usage of 1.5 Tesla magnets, phased-array pelvic coils, and high spatial resolution, thin-section MRI techniques, which can be summarized as the use of 3 mm oblique axial scans perpendicular to the long axis of the tumor, have increased the accuracy of predictions in preoperative rectal cancer staging (8, 9). In recent years, 3.0 Tesla MRI was also used in some centers to acquire images at even higher resolution, with variable success. Unfortunately, acquiring the latest technology is not always feasible due to economic constraints in most hospitals, especially in developing countries. In our institution, 1.0 Tesla phased-array MRI was used in preoperative assessment of patients with rectal cancer until 2 years ago. Our standard protocol involved 8 mm slice thickness with or without contrast enhancement. In this prospective study we aimed to evaluate the accuracy of our standard protocol in predicting prognostic factors such as transmural invasion, nodal status and CRM, and determine whether the accuracy of preoperative staging can be improved by adopting the thin-section MRI techniques.

Methods

This was a prospective study evaluating the accuracy of preoperative rectal cancer staging in our center using the available 1.0 Tesla MRI system with phased-array multichannel coils. The standard MRI protocol used in our hospital was compared to an alternative thin-section MRI protocol, against the histopathological findings accepted as standard reference. Patients were informed about the study and oral consent was obtained.

Patient selection

Between November 2005 and June 2009, 84 patients with endoscopic biopsy-proven rectum cancer were referred to our department for preoperative staging. The first set of 42 patients were examined using the standard MRI protocol and the second set of 42 patients were examined using the thin-section MRI protocol. Patients receiving neoadjuvant therapy (n=34), patients deemed inoperable due to liver metastasis (n=2), patients rejecting surgery (n=1), and patients lost to follow-up after MRI (n=10) were excluded from the analysis. Patients receiving radiotherapy one month (n=3) and 3 years (n=1) prior to MRI (4 patients in total) were included. Thus, results from 15 patients with standard MRI and 22 patients with thin-section MRI were included in the analysis.

MRI protocol

Scans were performed on a 1.0 Tesla MRI unit (Signa Horizon; GE Medical Systems, Milwaukee, Wis). Patients were placed in the feet-first supine position with a phased-array coil wrapped around the pelvis. Initial localizing scans in all 3 planes were followed by sagittal T2-weighted fast spin-echo (FSE, TR/TE: 4100/102 ms, echo train length: 18, band width: 41 kHz, field of view: 24 cm, slice thickness/gap: 6/1 mm, number of excitation: 4, matrix: 320x192); coronal short tau inversion recovery (STIR, TR/TE: 5000/30 ms, TI:130, echo train length: 12, band width: 31 kHz,

field of view: 26 cm, slice thickness/gap: 7/1 mm, number of excitation: 4, matrix: 256x192); axial STIR (TR/TE: 5000/30 ms, TI:130, echo train length: 8, band width: 31 kHz, field of view: 22cm, slice thickness/gap: 8/1 mm, number of excitation: 2, matrix: 256x160); axial T1-weighted spin echo (SE, TR/TE: 430/14 ms, band width: 20 kHz, field of view: 22cm, slice thickness/gap: 8/1 mm, number of excitation: 2, matrix: 320x192) and axial T2-weighted FSE scans (TR/TE: 5000/102 ms, echo train length: 19, band width: 31 kHz, field of view: 22 cm, slice thickness/gap: 8/1 mm, number of excitation: 3, matrix: 320x192).

In the second half of the patients (the thin-section MRI group) an additional thinner oblique axial T2-weighted sequence (TR/TE: 3000/102 ms, echo train length: 18, band width: 41 kHz, field of view: 16 cm, slice thickness/gap: 5/0.5 mm, number of excitation: 6, matrix: 320x192) was used to obtain images directly perpendicular to the long axis of the tumor. Thin-sections were 5 mm-thick, as this was the thinnest section we could use whilst preserving an optimal signal-to-noise ratio.

After obtaining T2-weighted sequences, all patients were administered intravenous gadolinium-based contrast agent (0.2 mL/kg) and contrast-enhanced fat suppressed T1-weighted images were obtained in all three planes (axial spin-echo, sagittal gradient echo and coronal gradient echo). Total scan time was 45-55 minutes.

Patients were examined following a minimum of 5-6 hours fasting to minimize possible complications related to intravenous contrast material use and prevent artifacts due to bowel peristalsis. No bowel cleansing, antiperistaltic medication or air insufflation was applied.

MRI interpretation

All images were assessed by a single radiologist (D.S.). Tumor localization, transmural invasion depth (T stage), distance to mesorectal fascia

(circumferential resection margin), mesorectal fascia involvement, presence of metastatic lymph nodes (N stage) and adjacent organ invasion were determined according to below criteria.

Tumor localization was categorized as distal if it was found within 5 cm of anorectal junction and proximal-midrectal if it was found between 5 to 15 cm from anorectal junction. Transmural invasion depth (T stage) was determined by TNM criteria established for MRI, according to rectal wall layers visualized on T2-weighted images (10, 11). Thin spiculations into perirectal fat and interruptions in outer longitudinal muscle layer were not considered as tumoral invasion. Nodular areas continuous with mural component of the tumor obliterating hypointensity of the muscle layer were considered significant in terms of perirectal fat invasion (stage T3).

Distance to mesorectal fascia was measured from primary tumor or (if present) perirectal tumor deposit or metastatic mesorectal lymph node, whichever was closest. Circumferential resection margin was considered positive when this distance was 1 mm or less.

Mesorectal fascia involvement (stage T4) was considered when mesorectal fascia thickening and/or retraction was observed in the area facing the tumor. In tumors with extramural extension, adjacent organ involvement was considered when irregular tumoral signal intensity extended towards adjacent organ obliterating the fat signal.

Lymph node metastasis (N stage) was determined using the cited criteria from Brown et al. (12). Lymph nodes with irregular border or mixed signal intensity were considered metastatic.

Histology and Surgery

Histopathological examination was conducted according to Quirke et al. (13), by a pathologist blinded to the MRI results. Twenty nine patients had sphincter sparing anterior resection or low anterior resection surgery. Seven patients had abdominoperineal resection. One patient with ulcerative colitis history underwent a total colectomy.

Statistics

Histopathological findings were accepted as gold standard. Agreement between MRI and histologic TNM stage and circumferential resection margin positivity were compared using κ statistics. Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and diagnostic accuracy were calculated for both MRI protocols. A p value of <0.05 was considered statistically significant.

Results

Data from 19 men and 18 women with a mean age of 57 years (55.54 ± 13.40 , range: 25-83) were included in the analysis. Tumor localization was proximal-mid rectum in 59.5% (n=22), distal in 37.8% (n=14) and along the whole length of the rectum in 2.7% (n=1) of the patients. Histologic types of tumor were determined as adenocarcinoma in 78.4% (n=29), mucinous adenocarcinoma in 16.2% (n=6) and ringlet cell carcinoma in 5.4% (n=2). Thin-section MRI protocol (5 mm oblique axial T2-weighted scans perpendicular to the tumor) was used in twenty-two patients while standard MRI protocol was used in 15 patients.

T staging

Table 1 presents T stage prediction by the thin-section and standard MRI protocols compared to the histopathologically established T stage. In the thin-section MRI group, accuracy of tumor stage prediction was 59% (13/22), showing fair agreement with histopathology ($\kappa=0.38, p<0.05$). For T2 stage, sensitivity was 100% (5/5), specificity 59% (10/17), positive predictive value (PPV) 42% (5/12) and negative predictive value (NPV) 100% (10/10). For T3 stage, sensitivity was 47% (7/15), specificity 100% (7/7), PPV 100% (7/7) and NPV 47% (7/15) (Figure 1). Diagnostic performance of thin-section MRI could not be calculated for T1 and T4 stages, due to insufficient number of patients diagnosed at these stages.

Table 1. T stage prediction by MRI compared to histopathology in the thin-section (n=22) and standard MRI (n=15) groups.

Thin-section MRI group ($\kappa=0.38, p<0.05$)					
MRI	Histopathology				
	pT0	pT1	pT2	pT3	pT4
T0	1	0	0	0	0
T1	0	0	0	0	0
T2	0	1	5	6	0
T3	0	0	0	7	0
T4	0	0	0	2	0
Total	1	1	5	15	0
Standard MRI group ($p>0.05$)					
MRI	Histopathology				
	pT0	pT1	pT2	pT3	pT4
T0	0	0	0	0	0
T1	0	0	0	0	0
T2	0	2	2	5	0
T3	0	0	1	3	0
T4	0	0	0	1	1
Total	0	2	3	9	1

In the thin-section MRI group, one pT1 tumor was over-staged as T2, two pT3 tumors were over-staged as T4, and six pT3 tumors were under-staged as T2 (Figure 2). Of the two patients over-staged as T4, one patient was diagnosed to have tumor invasion in the posterior wall of vagina by MRI. However, at histopathology only macroscopical adherence to posterior wall of vagina was observed with no microscopic evidence of tumoral invasion. Medical history of the patient revealed neoadjuvant therapy applied prior to the MRI scan. The second patient was observed to have peritoneal involvement on MRI, but not on histopathology and no apparent cause for this discrepancy could be established, possibly due to insufficient communication between the multidisciplinary team members. Of the under-staged patients with pT3, two had tumors located high in the rectum and had focal infiltration into serosa, while the remaining four had tumors with minimal perirectal fat infiltration, which could not be detected by MRI.

In the standard MRI group, accuracy of tumor stage prediction was 40% (6/15) with no statistically significant agreement between MRI and histopathology ($p>0.05$). For T2 stage, sensitivity was 66% (2/3), specificity 42% (5/12), PPV 22% (2/9), NPV 83% (5/6). For T3 stage, sensitivity was 33% (3/9), specificity 83% (5/6), PPV 75% (3/4), NPV 45% (5/11). Diagnostic performance could not be calculated for T1 and T4 due to insufficient number of patients diagnosed at these stages.

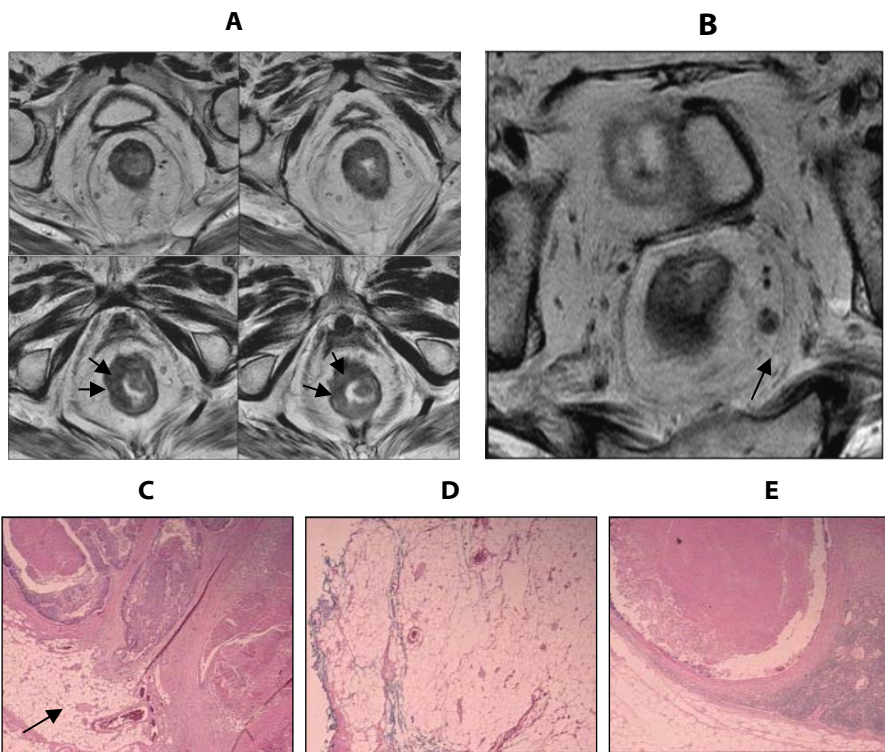


Figure 1. A 83 year-old female patient correctly staged by MRI (T3N1). (A) Consecutive T2-weighted axial sections show rectal wall thickening, irregularities in the frontal wall and nodular extensions into the perirectal fat (arrows). (B) shows a metastatic lymph node with mixed signal intensity (arrow). Histopathology reveals (C) tumoral lesions bulging into the perirectal fat (arrow), (D) tumor-free CRM, and (E) a metastatic lymph node with tumor necrosis and reactionary fibrotic areas; H&E staining x40.

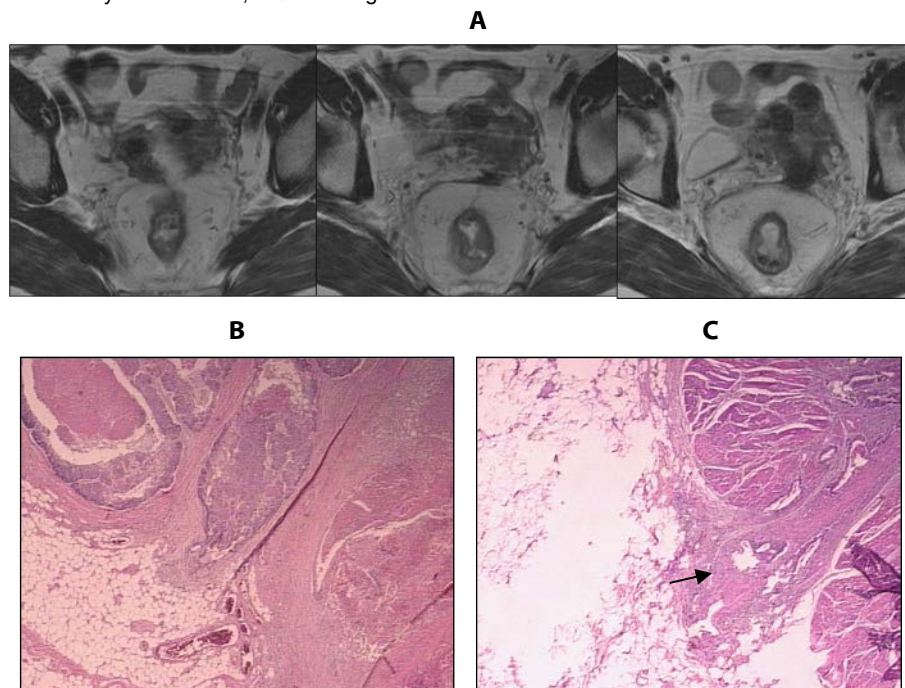


Figure 2. A 58 year-old female patient with pT3N0 tumor under-staged by MRI as T2N0. (A) Consecutive T2-weighted axial sections showing hypointense wall thickening with no apparent tumoral invasion into the perirectal fat. Microscopic examination revealed full thickness tumor involvement through the rectal wall (B), however perirectal fat invasion was focal (C); a group of tumoral glands reached perirectal fat in a fibrous band (arrow). H&E staining x40.

In the standard MRI group, two pT1 tumors were over-staged as T2, one pT2 tumor was over-staged as T3, one pT3 tumor was over-staged as T4 and five pT3 tumors were under-staged as T2. Over-staging of one pT2 and one pT3 tumor in the standard MRI group was thought to be related to a partial volume effect due to the absence of oblique axial sections perpendicular to the tumor. On the other hand, MRI correctly identified one stage T4 tumor with tumor invasion into the bladder. Of the pT3 tumors under-staged as T2, one had minimal perirectal infiltration and four had focal infiltration into serosa.

Circumferential resection margin

Table 2 presents positive CRM (distance from tumor to CRM <1 mm) as predicted by the thin-section and standard MRI protocols compared to histopathology. In the thin-section MRI group, 3 out of 22 patients had positive CRM, two of which were correctly identified by MRI. There was one false-positive and one false-negative cases. Accuracy for predicting positive CRM was 67% showing good agreement with histopathology ($\kappa=0.61$; $p<0.05$). Positive CRM could be detected with 67% (2/3) sensitivity, 95% (18/19) specificity, 67% (2/3) PPV, and 95% (18/19) NPV.

Table 2. Positive CRM (distance from tumor to CRM <1 mm) prediction by MRI compared to histopathology in the thin-section (n=22) and standard MRI (n=15) groups.

Thin-section MRI group ($\kappa=0.61, p<0.05$)		
MRI	Histopathology	
	CRM negative	CRM positive
CRM negative	18	1
CRM positive	1	2
Total	19	3
Standard MRI group ($p>0.05$)		
MRI	Histopathology	
	CRM negative	CRM positive
CRM negative	13	0
CRM positive	1	1
Total	14	1

In the standard MRI group there was only one patient with positive CRM, which was correctly identified by MRI. There was one false-positive case using the

standard MRI protocol. Overall accuracy of the standard MRI protocol in predicting positive CRM was 50%, with no statistically significant agreement with histopathological findings ($p>0.05$). In the standard MRI group, positive CRM could be detected with 100% sensitivity (1/1), 93% (13/14) specificity, 50% (1/2) PPV and 100% (13/13) NPV.

Histologically none of the patients had mesorectal fascia involvement without adjacent organ involvement and only one false-positive MRF involvement was predicted by thin-section MRI.

N staging

Table 3 presents nodal stage prediction by MRI in the thin-section and standard MRI groups compared with histology. In the thin-section MRI group accuracy of nodal stage prediction was 77% (17/22) showing moderate agreement with histopathology ($\kappa=0.51$; $p<0.05$). For N0 stage, sensitivity was 93% (13/14), specificity 50% (4/8), PPV 76% (13/17), and NPV 80% (4/5). For N1 stage, sensitivity was 25% (1/4), specificity 94% (17/18), PPV 50% (1/2), and NPV 85% (17/20). For N2 stage, sensitivity was 75% (3/4), specificity 100% (18/18), PPV 100% (3/3), and NPV 95% (18/19). Overall, one patient was over-staged as N1 and four patients were under-staged as N0. Of the four under-staged patients, three patients had pN1 disease with either 1, 2 or 3 positive-nodes on histopathology. The fourth patient had pN2 disease and a previous course of radiotherapy received one month before was thought to have influenced the MRI prediction.

In the standard MRI group, accuracy of nodal stage prediction was 87% (13/15) showing good agreement with histopathology ($\kappa=0.75$; $p<0.05$). For N0 stage, sensitivity was 100% (9/9), specificity 83% (5/6), PPV 90% (9/10), and NPV 100% (5/5). For N1 stage, sensitivity was 63% (2/3), specificity 100% (12/12), PPV 100% (2/2), and NPV 92% (12/13). For N2 stage, sensitivity was 67% (2/3), specificity 92% (11/12), PPV 67% (2/3), and

NPV 92% (11/12). One patient with pN1 was over-staged as N2. One patient with pN2 was under-staged as N0, due to a history of previous radiotherapy.

Table 3. Nodal stage prediction by MRI compared to histopathology in the thin-section (n=22) and standard MRI (n=15) groups.

Thin-section MRI group ($\kappa=0.51$, $p<0.05$)			
MRI	Histopathology		
	pN0	pN1	pN2
N0	13	3	1
N1	1	1	0
N2	0	0	3
Total	14	4	4

Standard MRI group ($\kappa=0.75$, $p<0.05$)			
MRI	Histopathology		
	pN0	pN1	pN2
N0	9	0	1
N1	0	2	0
N2	0	1	2
Total	9	3	3

Discussion

In this study we investigated the accuracy of our standard phased-array MRI protocol and a thinner, 5 mm section oblique axial scan MRI protocol for predicting prognostic factors in rectal cancer patients. In our standard MRI group accuracy of T-stage and CRM predictions was low (40% and 50%, respectively), and there was no significant agreement with histopathology. In the thin-section MRI group accuracy of both predictions were improved, although T-stage accuracy was only fair (59%), and CRM accuracy was modest (67%). Nodal status predictions were better in both groups, being 87% accurate using the standard MRI protocol and 77% accurate using the thin-section MRI protocol.

T staging accuracy has improved with the introduction of high-resolution MRI. Moderate-high accuracy rates (74%-100%) for T staging were reported using high spatial resolution thin-section MRI (11, 14-16). Despite significant improvement in the thin-section MRI group, our accuracy rates for T stage were on the lower side compared to the literature, mainly due to two factors. Firstly, 1.0 Tesla MRI unit did not permit the use of 3 mm sections which is used in most of the recently published

studies. Secondly, a large number of patients with locally advanced tumors receiving preoperative chemoradiation therapy (n=34) were excluded from the analysis.

The most frequent staging error using either MRI protocol was under-staging of borderline pT3 tumors. In the literature most T2/T3 staging errors are seen as over-staging of pT2 as opposed to under-staging of pT3 (14-17). This is because fibrotic spiculations can not be easily distinguished from extramural extensions containing tumor cells. In their study reporting 100% accuracy in predicting T stage using high resolution MRI, Brown et al. (11), claimed that fine spiculations by themselves should not be considered tumoral invasion unless they are broadbased nodular extensions contiguous with the tumor. We used the criteria of Brown et al. (11), in deciding extramural invasions, but the lower resolution in our scans may have unfavorable effect on our MRI results for staging (Figure 1). However, we believe that clinical decision making did not suffer as a consequence of under-staging of borderline pT3 tumors, since all of our misdiagnosed patients had clear CRM and did not need additional therapy.

Three patients in our study group had pT1 tumor and all three were over-staged as T2 in the MRI analysis. Identifying tumors without mural penetration is important, as organ-sparing local excision could be curative in some patients. Unfortunately, preoperative staging of very early or early stage tumors continues to be a challenge. Endorectal ultrasound is believed to be more sensitive in identifying early tumors, but it is highly operator dependent and large studies show that staging accuracy is not as high as previously reported (18, 19). The only advantage of ERUS over MRI is the possibility of assessing T1 tumors that could be managed by transanal endoscopic microsurgery (20).

CRM involvement is an important predictor of local recurrence (21, 22). Patients likely to have a positive CRM can benefit from preoperative radiotherapy or chemoradiotherapy to reduce the risk

of local recurrence. Studies show that MRI is an effective tool for accurately detecting the CRM status (17, 23, 24). In our study, the number of patients with positive CRM was low, possibly due to exclusion of all patients allocated for neoadjuvant therapy. Despite the small number of patients, prediction of CRM status was improved with thin-section MRI compared to standard MRI.

Although an important predictor of disease recurrence and overall survival, nodal status is still difficult to assess in most cases. Studies show that nodal size is not a reliable indicator of metastasis, since small nodes may sometimes be metastatic (25). Irregular borders (spiculated, indistinct borders) and mottled heterogenous signal intensity are better prognostic factors than the size of the lymph node (12, 26). We used these morphological criteria in our study and found good correlation with histology in both groups. In contrast to above mentioned studies which classified nodal status as node positive

or negative, we classified nodal disease according to TNM, in N0, N1 and N2 subgroups and obtained 77% and 87% accuracy rates using the thin-section and standard MRI protocols, respectively.

Although T1-weighted gadolinium-enhanced sequences were obtained in each patient as part of the protocol, they did not appear to have better image quality and ultimately only T2-weighted scans were used in the analysis. In this study we did not attempt to compare accuracy of preoperative staging with and without IV gadolinium-chelate administration. However, other studies evaluating the diagnostic efficacy of contrast-enhanced sequences in rectal cancer imaging did not show improved accuracy in T stage, CRM or nodal stage predictions (27-29). Since, administration of IV contrast material increases scanning time considerably, we think it can be omitted altogether to lessen examination time and also the patient discomfort and allow more efficient use of the MRI unit.

There are some limitations of this study.

The scans were analysed by a single radiologist, thus interobserver agreement could not be investigated. Although this was a prospective study, patients could not be randomized, since the original study design aimed to investigate accuracy of the standard MRI protocol and thin-section MRI techniques were adopted half-way through the study. In addition, a large proportion of the intended study population had to be excluded since neoadjuvant therapy was initiated in most patients suspected of having locally advanced disease.

In conclusion, our study showed that even with a 1.0 Tesla MRI system tumor stage and circumferential resection margin predictions can be improved considerably by adopting thin-section MRI techniques. However, a higher field magnet system allowing 3 mm section thickness would be needed to achieve the level of accuracy reported in the literature.

REFERENCES

- 1 Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986;1:1479-1482.
- 2 Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-1740.
- 3 Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009;373:811-820.
- 4 Zengel B, Uslu A, Adibelli Z, et al. Adjuvant versus neoadjuvant chemoradiotherapy in distal rectal cancer: Comparison of two decades in a single center. *Ulus Cerrahi Derg* 2015;31:218-223.
- 5 Algebally AM, Mohey N, Szmigielski W, et al. The Value of High-Resolution Technique in Patients with Rectal Carcinoma: Pre-Operative Assessment of Mesorectal Fascia Involvement, Circumferential Resection Margin and Local Staging. *Pol J Radiol* 2015;80:115-121.
- 6 Balyasnikova S, Brown G. Imaging Advances in Colorectal Cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep* 2016;12:162-169.
- 7 Gregory dePrisco. MRI Local Staging and Restaging in Rectal Cancer. *Clin Colon Rectal Surg* 2015;28:194-200.
- 8 Brown G, Daniels IR, Richardson C, et al. Techniques and trouble-shooting in high spatial resolution thin slice MRI for rectal cancer. *Br J Radiol* 2005;78:245-251.
- 9 Smith N, Brown G. Preoperative staging of rectal cancer. *Acta Oncol* 2008;47:20-31.
- 10 International Union Against Cancer (IUCC). TNM Classification of Malignant Tumors, 7th ed. Sobin LHG, Gospodarowicz M.K., Wittekind C, editors. Oxford: Wiley-Blackwell; 2009.
- 11 Brown G, Richards CJ, Newcombe RG, et al. Rectal carcinoma: thin-section MR imaging for staging in 28 patients. *Radiology* 1999;211:215-222.
- 12 Brown G, Richards CJ, Bourne MW, et al. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology* 2003;227:371-377.
- 13 Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet* 1986;2:996-999.
- 14 Akasu T, Inuma G, Fujita T, et al. Thin-section MRI with a phased-array coil for preoperative evaluation of pelvic anatomy and tumor extent in patients with rectal cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184:531-538.
- 15 Brown G, Radcliffe AG, Newcombe RG, et al. Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging. *Br J Surg* 2003;90:355-364.
- 16 Poon FW, McDonald A, Anderson JH, et al. Accuracy of thin section magnetic resonance using phased-array pelvic coil in predicting the T-staging of rectal cancer. *Eur J Radiol* 2005;53:256-262.
- 17 Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegen RF, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet* 2001;357:497-504.

- 18 Garcia-Aguilar J, Pollack J, Lee SH, et al. Accuracy of endorectal ultrasonography in preoperative staging of rectal tumors. *Dis Colon Rectum* 2002;45:10-15.
- 19 Marusch F, Koch A, Schmidt U, et al. Routine use of transrectal ultrasound in rectal carcinoma: results of a prospective multicenter study. *Endoscopy* 2002; 34:385-390.
- 20 Burdan F, Sudol-Szopinska I, Staroslawska E, et al. Magnetic resonance imaging and endorectal ultrasound for diagnosis of rectal lesions. *Eur J Med Res* 2015;20:4.
- 21 Birbeck KF, Macklin CP, Tiffin NJ, et al. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Ann Surg* 2002;235:449-457.
- 22 Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2002;89:327-334.
- 23 Mercury Study Group. "Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study." *BMJ* 2006;333:779.
- 24 Purkayastha S, Tekkis PP, Athanasiou T, et al. Diagnostic precision of magnetic resonance imaging for preoperative prediction of the circumferential margin involvement in patients with rectal cancer. *Colorectal Dis* 2007;9:402-411.
- 25 Ucar A, Obuz B, Sokmen S, et al. Efficacy of High Resolution Magnetic Resonance Imaging in Preoperative Local Staging of Rectal Cancer. *Mol Imaging Radionucl Ther* 2012;22:42-48.
- 26 Kim JH, Beets GL, Kim MJ, et al. High-resolution MR imaging for nodal staging in rectal cancer: are there any criteria in addition to the size? *Eur J Radiol* 2004;52:78-83.
- 27 Vliegen RF, Beets GL, von Meyenfeldt MF, et al. Rectal cancer: MR imaging in local staging--is gadolinium-based contrast material helpful? *Radiology* 2005; 234:179-188.
- 28 Jao SY, Yang BY, Weng HH, et al. Evaluation of gadolinium-enhanced T1-weighted magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of local staging in rectal cancer. *Colorectal Dis* 2010;12:1139-1148.
- 29 Gollub MJ, Lakhman Y, McGinty K, et al. Does Gadolinium-Based Contrast Material Improve Diagnostic Accuracy of Local Invasion in Rectal Cancer MRI? A Multireader Study. *AJR Am J Roentgenol* 2015;204:160-167.

Tirajı En Yüksek Dört Ulusal Gazetede Yaşlılık ve Sağlık/Hastalık Konulu Yazıların Değerlendirilmesi

Assessment of Aging, Health/Illness Related Writings in Four Most Read National Newspapers

Arzu Hazal Aydın¹, Halil İbrahim Bilir¹, Ahmet Bilgin¹, Ezgi Çekin¹, Sevda Kanat¹, İdris Mintaş¹, Özkan Zühre¹, Güven Gökgöz², Dilber Deryol Nacar², Sema Attila³, Dilek Aslan⁴

¹ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı İnt. Dr.
² Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı Arş. Gör. Dr.
³ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı Öğr. Gör. Dr.
⁴ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı Prof. Dr.

Amaç: Bu çalışmada 1 Temmuz 2015 itibarıyla tirajı en yüksek dört ulusal gazetenin 1 Ocak 2015 ile 30 Haziran 2015 tarihleri arasındaki sayılarının taranmasıyla, yaşlı sağlık/hastalık konulu yazıların yaşlı sağlığı ve hastalıklarının ifade edilmesi açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Milli Kütüphane Süreli Yayınlar Arşivi'nde yapılan bu araştırma tanımlayıcı tiptedir. Gazetelerde 382 yazıya ulaşılmıştır. Veriler, veri toplama formu aracılığıyla toplanmış, veri girişi ve analizler için SPSS istatistik paket programı kullanılmıştır.

Bulgular: Yayımlanan yazıların %69,6'sının güncel durum/bilgilendirme türünde olduğu; %73,3'ünün ana gazetede olduğu; %93,5'inin resim/grafik içerdiği ve bunların %97,7'sinin renkli olduğu; %77,5'inde reklam unsuruna rastlanmadığı; %52,6'sında kaynak belirtilmediği; %67,3'ünde yer alan kişilerin Dünya Sağlık Örgütü'nün 65 yaş üzeri yaşlı tanımına uygun olduğu; yazıların içeriklerinin %24,9'unun yaşlı sağlığıyla ilgili konulardan, %20,8'inin psikososyal problemlerden, %17,7'sinin ölüm haberlerinden oluştuğu; yaşlı sağlık problemlerini konusundaki yazıların %33,3'ünün nörolojik hastalıklar, %22,2'sinin kardiyovasküler hastalıklar, %11,1'inin ise kanserle ilgili olduğu; yazıların %61,2'sinin sağlığı geliştirme politikalarıyla ilgisi olmadığı; %26,2'sinin sağlığı geliştirme politikalarıyla uyumlu olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Bu araştırma sonucunda yaşlılarla ilgili yayımlanan yazıların yarısından fazlası güncel durum/bilgilendirme türündeysen köşe yazısı ve makale türlerinin toplamda %20'den az olması; medyada yaşlı sağlığı ve hastalıkları hakkında halkın bilinçlendirilmesi açısından bu yazı türlerine daha çok yer verilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Yazıların büyük çoğunluğunun resim-grafik içermesinin ve bunların tamamının renkli olmasının, bu haberlere ilgiyi arttırabileceği için olumlu olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Yaşlı, Yaşlanma, Sağlık, Medya, Gazete

Aim: In this study, four most frequently read national newspapers as of July 1, 2015 were assessed to express elderly health and illnesses in writings (ok) which explore the concepts of agedness and health/illness by scanning the issues from 1 January to 30 June 2015.

Materials and Method: This research is descriptive type made in National Library Periodicals Archive. 382 writings were reached in newspapers. Data were collected via forms, SPSS statistical software was used for data entry and analysis.

Results: It was determined that 69.6% of the writings were informative type; 73.3% were in the main newspaper; 93.5% included pictures-graphics and 97.7% of these were colored; 77.5% had no element of advertising; 52.6% had no reference; people placed in 67.3% of the writings were in accordance with the World Health Organization's "elderly" definition (over 65 years); 24.9% of contents of the writings were about elderly health; 20.8% of them were about the psycho-social problems; 17.7% were about death news; 33.3% those mentioned health problems of the elderly were about neurological diseases, 22.2% were about cardiovascular diseases, and 11.1% were about cancer; 61.3% of the total news were not related to health promotion policies; 26.2% of them were found as in accordance with health promotion policies.

Conclusion: More than half of the elderly-related writings were informative type, columns and articles were less than 20% totally. Therefore media should give more space to these types to increase public awareness about elderly health and diseases. It was concluded as positive that majority of the writings had colored picture-graphic, thus it may increase the interest in such news.

Key Words: Aged, Aging, Health, Media, Newspaper

Geliş Tarihi: 08.07.2016 • Kabul Tarihi: 23.10.2016

İletişim

Dr. Güven GÖKGÖZ

E-posta: gokgoz.guven@hotmail.com

Tel: +90 (312) 305 15 90

Fax: +90 (312) 311 00 72

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı
Sihhiye, Ankara, 06100

Yaşlanma kaçınılmaz bir süreç olup bu dönemde çevresel, genetik pek çok faktör devreye girer (1). Döneme dair birey ve toplumsal düzlemde algısal değişkenlik de söz konusudur (2). Bununla birlikte özellikle hizmetlerin

planlanması, gereksinimlerin yaşa özel saptanması için kronolojik bir tanıma da ihtiyaç duyulmaktadır (3). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 65 yaş ve üzerini yaşlı olarak tanımlamıştır. Gerontoloji bilimine göre ise 65-74 yaş arası genç

yaşlılık, 75-84 yaş arası orta yaşlılık ve 85 yaş üzerini ileri yaşlılık olarak tanımlamaktadır (4, 5).

Doğurganlığın azalması ve yaşam beklentisinin artması yaşlı nüfusun toplam nüfus içindeki payının artmasına neden olmuştur. Dünya Sağlık Örgütü raporlarına göre, 2000 yılında 600 milyon olan 60 yaş ve üstü kişi sayısının, 2025'te 1,2 milyara, 2050'de ise 2 milyara çıkacağı tahmin edilmektedir. 2015'te dünya nüfusunun %12'si 60 yaş ve üzeridir (901.000.000). 60 yaş ve üzeri en yüksek olduğu yer Avrupa'dır (%24) (6). Düşük ve orta gelirli ülkelerin yüksek gelirli ülkelere göre daha hızlı demografik değişime uğramaları beklenmektedir. Türkiye, Dünya Bankası verilerine göre orta gelirli ülke sınıfına girmektedir (7).

Yaşlanma ile birlikte özellikle fiziksel kapasite değişimleri/gerilemeleri ve hareketlerde yavaşlama beklenir. Bununla beraber, yaşlılık döneminde bireyler yaşamlarının en birikimli dönemlerini deneyimlerler. Bu dönemde bilgelik ve içgörü üst düzeydedir (8). Yaşlanma ve ilgili süreçlere dair toplumdan topluma değişen bir yön de bulunmaktadır. Bu değişimler gündelik yaşamın içinde rahatlıkla fark edilebilir. Bununla beraber, "Etkileşim, toplumsal dinamiklerin topluma yansıtılmasında/iletülmesinde güçlü bir araç olan yazılı ve görsel medya organlarında da görülebilmektedir." (9) tanımı itibarı ile Özdemir ve ark (10). "Medya, kitle iletişim araçları, yazılı, sesli, ya da görsel eserlerin dağıtımını, yayımını ya da iletimini sağlayan her türlü teknik ya da her türlü mesajın az ya da çok, geniş ya da ayrışık bir topluluk içinde yayılmasını sağlayan yöntemlerin tümüdür." şeklinde tanımlanır.

Son yıllarda hastalık ve sağlık kavramları medyada artan bir ivmeyle görünürlük kazanmaktadır. Haber bültenlerinin mevzuatın da beklediği standart sağlık gündemlerinin yanı sıra, televizyonlarda yayımlanan programlar içerisinde reklam, bilgilendirme, vb. geniş bir yelpazede sağlık temaları dikkat çekmektedir, buna ek olarak da ayrıca sağlık programlarına yer verilmektedir (11). Bu eğilim içerisinde yaşlı sağlığı ve hastalıkları ile ilgili yazılara dair

artma beklentisi de olağandır. Yaşlıların sayıca artması, yaşlıların gereksinimlerinin farklılaşması, yaşlılık sürecinin tbbileştirilmesi ve altta yatan bütün süreçleri, toplumda tüketim kültürünün yaygınlaşması bu beklentiyi destekleyen ve etkileşim içinde olan süreçlerdir (11, 12).

Türkiye'nin tirajı en yüksek gazetelerinden birinin 2008 yılı yayımları incelendiğinde yaşlanma ve yaşlılık ile ilgili haberlerin %3,5 sıklığında olduğu ve içeriklerin de çoğunlukla tıbbi ağırlıklı olduğu görülmüştür (11). Yaşlı sağlığı ve hastalıkları ile ilgili süreçlerin medyaya yansımaya durumlarının izlenmesi ve medyada bu konuların nasıl ele alındığının belirli aralıklarla izlenmesi/incelenmesi konunun aksayan yönlerinin ortaya konulması açısından da değerlidir.

Yukarıdaki gerekçelere bağlı olarak bu çalışmada 1 Temmuz 2015 tarihi itibarıyla tirajı en yüksek dört ulusal gazetenin 1 Ocak 2015 ile 30 Haziran 2015 tarihleri arasındaki sayılarının incelenmesi ile yaşlı sağlık/hastalık konularını içeren yazıların kapsamları yaşlı sağlığı ve hastalıklarının ifade edilmesi ve ortaya konulması açılarından değerlendirilmiştir. Daha ayrıntılı olarak ifade edilecek olursa, yazıların bazı özelliklerinin saptanması (haberlin kapladığı yer, yayımlandığı gazete, sayfa, renkli olup olmaması, görsel içerip içermemesi, kaynak içerip içermemesi gibi), konularının belirlenmesi, yaşlılık ve sağlık/hastalık kavramlarını ele almış biçimlerinin değerlendirilmesi, sağlığın korunmasına dair içeriğinin olup olmadığının araştırılması ve yaşlılıkla ilgili algının olumlu ya da olumsuz yansıtılma durumunun belirlenmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem

Tanımlayıcı tipte yapılmış olan bu araştırma Ankara ilinde, Milli Kütüphane Süreli Yayınlar Arşivlerinde yapılmıştır. Arşivde günümüzden iki ay öncesine kadar yayınlara ulaşmak mümkündür (13).

Araştırmanın verileri 1 Temmuz 2015 tarihli en yüksek tirajlı dört gazetenin 1 Ocak 2015 ile 30 Haziran 2015 tarihleri

arası arşivlerinden toplanmıştır. Gazeteciler Derneği'nin resmi web sitesinden 1 Temmuz 2015 itibarıyla çıkan tiraj rapor sonucuna göre tirajı en yüksek dört ulusal gazete belirlenmiştir (14). Bu belirleme sonucunda Zaman, Hürriyet, Posta ve Sözcü gazeteleri incelenmiştir. İncelenen gazetelere numara verilmiş ve ilk belirlemeden sonra yapılan bütün değerlendirmeler numaralar kullanılarak yapılmıştır. Zaman (Gazete 1), Hürriyet (Gazete 2), Posta (Gazete 3) ve Sözcü (Gazete 4) olarak numaralandırılmıştır.

Yaşlılık ile ilgili haberler toplam 382'dir. Gazete 4'de 141 (%36,9), Gazete 3'de 123 (%32,2), Gazete 1'de 62 (%16,2) ve Gazete 2'de 56 (%14,7) haber bulunmaktadır.

Araştırmanın değişkenleri; gazetenin adı, yazının yayımlandığı tarih, yazının türü, yazının içeriği, yazının ilk yer aldığı sayfa ve ağırlıklı olarak bulunduğu sayfa numarası, yazının sayfadaki yeri (alt/üst/hem alt hem üst), varsa; resim-grafik rengi (renkli/siyah-beyaz), varsa; resimde ek görseller, haber ve eğitici yazılar için yazının kaynağı (kaynak belirtilmiş/kaynak belirtilmemiş), yayımlanan haberde ele alınan yaş grubu, yayımlanan haberde yaşlılara yaklaşım, yayımlanan haberin yaşlı sağlığını ve yaşantısını geliştirmeye katkısı, yayımlanan haberde yaşlıların hangi sağlık problemlerinin ele alındığı, yayımlanan haberde yaşlıların yaşam alanları olarak belirlenmiştir.

Araştırma verileri 1 Ocak 2015 ile 30 Haziran 2015 tarihleri arasında tirajı en yüksek olan dört ulusal gazetenin yaşlılığı/yaşlı sağlığını konu alan makale, gazete haberleri, röportaj ve köşe yazılarının incelenmesiyle toplanmıştır. Araştırmada gazetelerin Ankara Milli Kütüphane Arşivleri (MKA) kullanılmıştır (14). Veriler Ekim 2015 döneminde Halk Sağlığı stajı yapan 7 intern doktor tarafından toplanmıştır. Araştırmanın her aşamasında iki öğretim üyesi ve iki araştırma görevlisi akademik danışmanlık yapmışlardır. Verilerin girişi ve analizi için SPSS istatistiksel paket programı kullanılmıştır.

Araştırmayla ilgili gazete kupürlerinin fotoğrafları çekilerek ilgili veriler veri toplama formuna kaydedilmiştir. Veri toplama formunun ön denemesi 1-2 Ekim 2015 tarihli araştırma yapılacak dört gazetenin yaşlılıkla ilgili yazıları incelenerek yapılmıştır. Her bir araştırmacı 5'er gazete yazısı değerlendirmiş ve veri toplama formunda gerekli düzeltmeler yapılmıştır.

Gazete taraması sırasında "yaş", "yaşlı", "ihtiyar", "emekli", "düşkün", "huzurevi", "bakımevi", "hastane" sözcüklerini içeren yazı başlıklarının içerikleri araştırma kapsamında incelenmiştir.

Araştırmada kullanılan tanımlar ve veriler değerlendirilirken yararlanılan yaklaşımlar aşağıdaki şekildedir:

Yaşlı: Dünya Sağlık Örgütü yaşlılık dönemi için kronolojik tanımlamayı dikte almakta ve bu dönemi "65 yaş ve üzeri" olarak kabul etmektedir (4).

Tiraj: Baskı sayısı (15).

Makale: Bilim, fen konularıyla siyasal, ekonomik ve toplumsal konuları açıklayıcı veya yorumlayıcı niteliği olan gazete veya dergi yazısı (15).

Köşe yazısı: Gazete veya dergilerde gündelik konuları bir görüş ve düşünceye bağlayarak yorumlayan ciddi veya eğlendirici yazı türü, fıkra (15).

Röportaj: Konusu bir soruşturma, araştırma olan gazete veya dergi yazısı (15).

Yazının DSÖ'nün yaşlı tanımı ile uygunluğu: Yaşlılığın standart bir tanımı olmamakla beraber fizyolojik, biyolojik, ekonomik veya sosyolojik olmak üzere pek çok alanda tanımı bulunmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü 65 yaş ve üstünü yaşlı olarak kabul etmiştir. 65-74 yaş arası genç yaşlılık, 75-84 yaş arası orta yaşlılık ve 85 yaş üzerini ileri yaşlılık (ihtiyarlık) devri olarak sınıflandırılmıştır (4,5).

Yazının sağlığı geliştirme politikalarıyla uygunluğu, uyum durumu: Tüm dünyada yaşlı nüfus artmaktadır. Nüfusun artışına bağlı olarak da yaşlı insanların günlük yaşamlarını sürdürürken eksikliğini hissettikleri hizmetler devletler nezdinde daha bir önem kazanmakta ve politikalarını buna göre düzenlemek zorunda kalmaktadırlar. Avrupa

genelinde yaşlı insanların sosyal ve ekonomik yaşamın içinde aktif bir şekilde yer almasının sağlanması yönünde birçok faaliyet düzenlenmekte, politikalar geliştirilmekte ve araştırmalar yürütülmektedir. Bu çalışmalarda aktif yaşlanma konusunda çeşitli kesimlere yapılan önerilere bakıldığında, ulusal ve yerel yönetimlere, ruhsal sağlık, engellilik ve kronik hastalıkların tedavisi konularına odaklanmak yoluyla koruyucu sağlık politikalarının geliştirilmesi; sağlık danışmanlığına, koruyucu hizmetlere, kaliteli sağlık hizmetlerine ve uzun dönemli bakım hizmetlerine evrensel ve eşit erişimin sağlanması; yaşlı kişilerin her türlü stüstimalinin önlenmesi; bu kişilerin bağımsız yaşamlarını teşvik edecek barınma ve ulaşım olanaklarının yaşlıların erişimlerine uygun ve güvenli hale getirilmesi ve bu kişilere evlerinde yeterli düzeyde bakım ve destek sunacak araçların sağlanması önerilmektedir. Bu öneriler de sağlığı geliştirme politikalarının temel taşlarını oluşturmaktadır (16).

Bulgular

İncelenen gazetelerde yaşlılarla ilgili haberlerde en fazla yeri %69,6 ile (n=266) güncel durum/bilgilendirme içerikli yazılar oluşturmaktadır. Yazıların %73,3'ü (n=280) ana gazetede yer almaktadır. Yazıların %61'i (n=233) hafta içi gazetelerde yer almaktadır.

Yazıların % 52,6'sı (n=201) ara sayfalarda yer almaktadır. Yazıların %66,2'si (n=253) gazete sayfasında ¼ ten daha az yer kaplamaktadır. Yayımlanan yazıların %42,4'ü (n=162) sayfanın üst kısmında yer almışken; %35,9 u (n=137) sayfanın alt kısımlarında yer almaktadır.

Yaşlılarla ilgili yazıların %93,5' i (n=357) resim veya grafik içermektedir.

Yazıların %77,5'inde (n=283) reklam unsuruna rastlanmamıştır (Tablo 1).

Yaşlılarla ilgili yazıların %52,6'sında (n=201) kaynak belirtilmemiştir.

Tablo-1: Yazıların teknik bazı özellikleri (1 Ocak 2015-30 Haziran 2015, MKA).

Özellik	Sayı	Yüzde
Yayımlanan yazının türü (n=382)		
Güncel durum/Bilgilendirme	266	69,6
Köşe yazısı	45	11,8
Röportaj	34	8,9
Magazin	27	7,1
Makale	9	2,4
Biyografi	1	3,0
Ana gazetede/ekte yer alma durumu (n=382)		
Ana gazetede	280	73,3
Ekte	102	26,7
Hafta içi/hafta sonu yayımlanması (n=382)		
Hafta içi	233	61,0
Hafta sonu	149	39,0
Kaçıncı sayfada yer aldığı (n=382)		
Ara sayfalar	201	52,6
Son sayfa	65	17,0
3.sayfa	35	9,2
2.sayfa	30	7,9
1.sayfadan diğer sayfaya yönlendirme	28	7,3
Sadece 1. Sayfa	23	6,0
Sayfada kapladığı alan (n=382)		
¼'ten az	253	66,2
1/4-1/2 arası	76	19,9
½'den fazla	53	13,9
Sayfadaki yeri (n=382)		
Üst	162	42,4
Alt	137	35,9
Hem alt hem üst	83	21,7
Resim ya da grafik varlığı (n=382)		
Yok	25	6,5
Var	357	93,5
Reklam unsuru içerip içermediği (n=365)*		
Hayır	283	77,5
Evet	82	22,5

* 17 adet yazının reklam unsuru içerip içermediği net olmadığı için n=365 olmuştur.

Yazıların %67,3'ünde (n=257) yer alan kişilerin DSÖ'nün 65 yaş üstü yaşlı tanımına uygun olduğu saptanmıştır. Yaş aralığı belirtilen 286 kişinin %88,5'i (n=253) 65 yaş ve üzerindedir.

Yazıların içeriklerini %24,9'unu (n=97) yaşlı sağlığı ile ilgili konular, %20,8'ini (n=81) psiko-sosyal problemler, %17,7'sini (n=69) ölüm haberleri oluşturmaktadır.

Yazıların %61,2'sinin (n=234) sağlığı geliştirme politikaları ile ilgisi saptanamamıştır. Yazıların %26,2'si (n=100) sağlığı geliştirme politikaları ile paralellik gösterdiği saptanmıştır (Tablo 2).

Yaşlı sağlık problemlerini konu edinen yazıların (n=108) % 33,3'ü (n=36) nöro-

lojik hastalıklar, %22,2'si (n=24) kardiyovasküler sistem hastalıkları, %11,1'i (n=12) ise kanser ile ilgilidir (Tablo 3).

Yaşlılarla ilgili yazılar en sık güncel durum/bilgilendirme şeklinde yayımlanmıştır. Güncel durum/bilgilendirmeye en fazla sıklıkta Gazete 1'de (%90,3) yer verilmiştir.

Yazıların ana gazetede bulunma yüzdesi en fazla Gazete 1'dedir (%91,9). Gazete 4'te ana gazetede bulunma (%59,6) ile ekte bulunma (%40,4) yüzdeleri birbirine yakındır.

Yazılar, hafta içi en fazla Gazete 4'te (%66,7), hafta sonu ise en fazla Gazete

2'de (48,2) yer almıştır. Yazıların içeriğindeki reklam unsuru en fazla Gazete 4'te (%35,5) olmuştur.

Yazılar en çok ara sayfalarda yayımlanmıştır. Gazete 2'de yazıların ara sayfalarda bulunma yüzdesi 78,6'dır.

Çoğu yazının sayfada kapladığı alanın sayfanın çeyrek alanından az olduğu saptanmıştır.

Yazıların sayfadaki yerine bakıldığı zaman yazının alta ve üstte olmasına göre en büyük fark Gazete 2'de olup %42,9'unda üstte %12,5'inde alta yer almaktadır.

Yaşlılarla ilgili yazıların çoğunda kaynak belirtilmemiş olup bu yüzde en fazla Gazete 4'tedir (%63,1).

İncelenen yazıların çoğunda yaşlıların DSÖ'nün yaşlı tanımına uygun olduğu görülmüştür. Bununla ilintili en yüksek yüzde Gazete 3'te olmuştur (%75,6).

Yazılarda işlenen sorunların uygulanan sağlık politikalarıyla bir ilişkisi saptanamamıştır (Tablo 4).

Tablo-2: Yazıların yaşlılıkla ilgili olan bazı özellikleri (1 Ocak 2015 – 30 Haziran 2015, MKA).

Özellik	Sayı	Yüzde
Yazının kaynağı (n=382)		
Kaynak belirtilmemiş	201	52,6
Kaynak belirtilmiş, referans yok	95	24,9
Kaynak belirtilmiş, referans var	86	22,5
Yaşlı tanımının DSÖ uyumu (n=382)		
Uygun	257	67,3
Uygun değil	29	7,6
Yaş aralığı belirtilmemiş	96	25,1
Yaş aralığı (n=286)*		
65 ve üzeri	253	88,5
60-64	18	6,3
50-59	14	4,9
50 yaş altı	1	0,3
Yazının içeriği (n=382)**		
Yaşlı sağlığı	97	24,9
Psiko-sosyal problemler	81	20,8
Ölüm haberleri	69	17,7
Yaşlı ihmal/istismarı	35	8,9
Yaşlı sağlığını geliştirmeye yönelik hizmetler	31	7,9
Yaşlı kazaları	20	5,2
Yaşlıların yaşam alanları	19	4,9
Yaşlılıkla ilgili genel bilgiler	12	3,2
Nüfus verilerinin paylaşımı	9	2,4
Ekonomik problemler	8	2,1
Hukuki problemler	5	1,2
Diğer***	3	0,8
Yazının sağlığı geliştirme politikaları ile uyumu/uygunluğu (n=382)		
Belirtilmemiş	234	61,2
Uygun	100	26,2
Uygun değil	48	12,6

* 286 yazıda yaş ve/veya yaş aralığı belirtilmiştir.

** Birden fazla seçenek işaretlenmiştir.

*** Diğer seçeneği siyasi konuları içeren yazı, kayıp haberi ve erken müdahalenin önemini vurgulayan yazıları içermektedir.

Tablo-3: Yazılarda ele alınan sağlık sorunları (1 Ocak 2015- 30 Haziran 2015, MKA)

Sağlık sorununun ait olduğu sistem/alan	Sayı	Yüzde*
Nöroloji	36	33,3
Kardiyovasküler sistem	24	22,2
Kanser	12	11,1
Endokrin	9	8,4
Kas ve iskelet sistemi	9	8,4
Solunum	8	7,4
Psikiyatri	5	4,6
Üreme sağlığı	5	4,6

*Birden fazla seçenek işaretlenmiştir.

Tartışma

Milli Kütüphane Arşivlerinde yapılan çalışmada, 1 Temmuz 2015 tarihi itibarıyla tirajı en yüksek dört ulusal gazetenin 01.01.2015–30.06.2015 tarihleri arasındaki yaşlı/yaşlı sağlığı ile ilgili yazıların taranması sonucunda 382 adet yazıya ulaşılmıştır. Yazıların iki gazetede (Gazete 3 ve 4) daha fazla sayıda yayımlandığı saptanmıştır. Gazetelerin ekleri de değerlendirildiğinde, Gazete 4'ün sayfa sayısının diğer gazetelere göre daha fazla olduğu, Gazete 3'ün ise Cuma günleri 'yaşlılık/yaşlanma' konulu köşesinin olduğu belirlenmiştir.

Yazıların yayımlanma tarihi ve sayısının yazıya konu olan kişinin toplumda tanınma/bilinme durumu, yaşlılık ile ilgili özel günlerin varlığı gibi konulardan etkilenebileceği düşünülmektedir. Örneğin, 16-24 Mart Ulusal Yaşlılara Saygı haftasında yazıların % 6,0'sı (n=23) yayımlanmıştır. Yaşlılara Saygı haftasında daha fazla yazı olması beklenmektedir. Bu değer, haftalık yaşlı ile ilgili ortalama yayım değerinin

(n=16) üzerinde olması yeterli olmamakla birlikte anlamlı bir bulgudur. Milli Kütüphane Arşivlerinde yapılan bu çalışmada yazılar konuları açısından incelendiğinde yazıların %18'inin (n=69) ölüm haberi olduğu saptanmıştır. Haberlerin dağılımları incelendiğinde genellikle ünlü kişilerin ölümlerinden sonraki üç-dört gün boyunca yayımlandığı saptanmıştır. Bu haberlerin yayımlanma tarihleri incelendiğinde %33'ünün (n=23) Haziran ayında olduğu saptanmıştır. Bunun sebebinin de Haziran ayında ünlü bir siyasetçiyle ünlü bir tiyatroçunun yaşamını kaybetmiş olduğu düşünülmektedir.

Yayımlanan yazıların türleri incelendiğinde yazıların %69,6'sının (n=266) güncel durum ve bilgilendirme içerikli olduğu, köşe yazısı, röportaj, makale gibi diğer yazı türlerinin toplamının bilgilendirme içerikli yazılardan daha az olduğu saptanmıştır (Tablo 1). Yaşlılık gibi toplumda farkındalık düzeyi geliştirilmeye çalışılan bir konu için bilimsel kanıtlardan daha fazla yararlanılması beklenen makale, referansı olan röportaj, vb. yazıların sayıca daha fazla yayımlanmış olması önemli bir beklentidir. Oysa, MKA kullanılarak yapılan bu çalışmada yazıların sadece %22,5'inde kaynak belirtilmiş ve referans gösterilmiştir (Tablo 2).

Yaşlı/yaşlı sağlığı ile ilgili yazılarda renkli resim ve grafik kullanılması ve yazıların büyük puntolarla yazılması yazının okuyucu tarafından daha dikkat çekici olmasını sağlayan bir faktördür (17). Milli Kütüphane Arşivlerinde yapılmış olan bu çalışmada yazıların %93,5'inde grafik bulunmaktadır (n=357) (Tablo 1). Grafik bulunan haberlerin %97,7'sinin renkli olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte, yazıların %66,2'si (n=253) sayfanın dörtte birinden az yer kaplamakta, sadece %6'sı (n=23) ilk sayfada yer almakta, hiçbir yazıya "manşette" yer verilmemektedir. Bütün bu ayrıntıların yazıların okuyucu tarafından dikkatle izlenmesinin önünde bir engel olabileceği düşünülmektedir (Tablo 1).

Ülkemizde gazetelerde yer alan haberlerin incelendiği başka çalışmalar da bulunmaktadır. Örneğin; en yüksek tirajlı üç

günlük gazetede sağlıkla ilgili haberlerin incelendiği bir çalışmada; haberlerin %57'sinin resimli olduğu, %30'unun puntolu yazıldığı bulunmuştur (18). Bahsi geçen bulgular MKA'da yapılan bu çalışma sonuçları ile uyumludur.

Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre 65 yaş ve üzeri yaşlı, 85 yaş ve üzeri ise çok yaşlı olarak tanımlanmıştır (4). Daha ayrıntılı incelendiğinde; 65-74 yaş arası genç yaşlılık, 75-84 yaş arası orta yaşlılık ve 85 yaş ve üzerini ileri yaşlılık (ihtiyarlık) olarak tanımlanmıştır (5). Milli Kütüphane Arşivlerinde yapılan çalışmada gazetelerdeki yaşlı

tanımının %67,3 (n=257) DSÖ kriterlerine uygun olduğu, yaş aralığı belirtilen yazılarda (n=286) %0,3 (n=1) 50 yaş altının, %4,9 (n=14) 50-59 yaş aralığının, %6,3 (n=18) 60-64 yaş aralığının DSÖ'nün aksine yaşlı olarak tanımlandığı saptanmıştır (Tablo 2). Bu bilgiler ışığında "yaşlı" kavramının topluma ulaşan bu yayımlarda yanlış kullanımının fazla olduğu, yanlış kullanımın da toplumun yanlış yönlendirilmesine neden olabileceği düşünülmektedir. Güncel veriler, her gün ortalama 4 103 583 gazete satıldığına işaret etmektedir (19).

Tablo 4: Yazıların bazı özelliklerinin gazetelere göre dağılımları (1 Ocak 2015-30 Haziran 2015, MKA).

Yazıya ilişkin özellik	Gazete 1		Gazete 2		Gazete 3		Gazete 4	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Türü								
Güncel durum/bilgilendirme	56	90,3	32	57,1	95	77,2	83	58,9
Makale	1	1,6	-	-	1	0,8	7	5,0
Köşe yazısı	1	1,6	16	28,6	12	9,8	16	11,3
Röportaj	2	3,3	8	14,3	11	8,9	13	9,2
Diğer	2	3,2	-	-	4	3,3	22	15,6
Ana gazetede/ekte yer alma durumu								
Ana gazetede	57	91,9	40	71,4	99	80,5	84	59,6
Ekte	5	8,1	16	28,6	24	19,5	57	40,4
Hafta içi/sonu yayımlanma durumu								
Hafta içi	35	56,5	29	51,8	75	61,0	94	66,7
Hafta sonu	27	43,5	27	48,2	48	39,0	47	33,3
Reklam içerip içermediği								
İçeriyor	5	8,1	2	3,6	25	20,3	50	35,5
İçermiyor	56	90,3	54	96,4	93	75,6	80	56,7
Belirsiz	1	1,6	-	-	5	4,1	11	7,8
Hangi sayfada yayımlandığı								
Sadece 1. Sayfada	1	1,6	1	1,8	14	11,4	7	5,0
1.sayfadan iç sayfalara geçiş	3	4,8	2	3,6	9	7,3	14	9,9
2. sayfada	8	12,9	4	7,1	3	2,4	15	10,6
3. sayfada	3	4,8	2	3,6	13	10,6	17	12,1
Ara sayfalarda	32	51,6	44	78,6	70	56,9	55	39,0
Son sayfada	15	24,3	3	5,4	14	11,4	33	23,4
Sayfada kapladığı yüzde								
Çeyrekten az	44	71,0	25	44,6	91	74,0	93	66,0
Çeyrek -yarım arası	12	19,4	19	33,9	17	13,8	28	19,9
Yarıdan az	6	9,6	12	21,4	15	12,2	20	14,1
Sayfadaki yeri								
Alt	29	46,8	7	12,5	42	34,1	59	41,8
Üst	26	41,9	24	42,9	61	49,6	51	36,2
Hem alt hem üst	7	11,3	25	44,6	20	16,3	31	22,0
Kaynağı								
Kaynak belirtilmiş referans var	10	16,1	3	5,4	39	31,7	34	24,1
Kaynak belirtilmiş referans yok	22	35,5	40	71,4	15	12,2	18	12,8
Belirtilmemiş	30	48,4	13	23,2	69	56,1	89	63,1
Yazının DSÖ tanımı ile uygunluğu								
Evet	41	66,1	37	66,1	93	75,6	86	61,0
Hayır	4	6,5	2	3,6	2	1,6	21	14,9
Belirsiz	17	27,4	17	30,4	28	22,8	34	24,1
Yazının sağlık politikaları ile uyumu/uygunluğu								
Evet	21	33,9	9	16,1	37	30,1	33	23,4
Hayır	9	14,5	10	17,9	14	11,4	15	10,6
Belirsiz	32	51,6	37	66,1	72	58,5	93	66,0

Yaşlanma ile birlikte insan vücudunda çeşitli değişiklikler meydana gelmekte ve bunun sonucu olarak da hareket sistemi ile ilgili sorunlar, görme ve işitme problemleri gibi fizyolojik değişimlerin yol açtığı sorunların yanı sıra, hipertansiyon, kalp-damar sistemi hastalıkları, bazı kanserler, diyabet, kronik akciğer hastalıkları gibi bazı sağlık sorunları ortaya çıkmaktadır (20). Bu sorunların medyada da yansımaları beklenmektedir. Bu beklenti ile uyumlu olarak MKA'dan yararlanılarak yapılan çalışmada yaşlı hastalıkları ile ilgili yazıların (n=108) %33,3'ü (n=36) nörolojik hastalıkları, %22,2'si (n=24) kardiyovasküler sistem hastalıklarını, %11,1'i ise (n=12) kanser olgularının konu alındığı saptanmıştır (Tablo 3).

Milli Kütüphane Arşivleri'nde yapılan bu çalışmanın sonucunda incelenen yaşlı/yaşlı sağlığı ile ilgili yazıların türleri, boyutları, içerikleri incelenmiştir. Yazı türünün genelde genel durum/bilgilendirme olduğu, yazının ara sayfalarda yer aldığı ve küçük boyutlarda yer

aldığı görülmüştür. Gazetelerin yaşlılık kavramı, yaşlı sağlığı, yaşlanan toplumun problemleri konularında farkındalık oluşmasına katkı sağlaması beklenmektedir. Yaşlılığı konu alan yazıların dikkat çekici olmaması, üzerinde durulması ve düzeltilmesi gereken bir konudur. Bu çalışmanın yaşlı/yaşlı sağlığı kavramları ile ilgili daha sonra yapılacak çalışmalara altyapı oluşturması ve toplumsal farkındalığa katkı sağlaması amaçlanmaktadır.

Araştırmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Aynı tarihteki diğer gazetelerin incelenememiş olması, yerel gazetelerin dışarıda bırakılmış olması, araştırma sırasında belirlenmiş olan dönem dışındaki verilerin dışarıda bırakılmış olması, aynı haberin farklı gazetelerde konu edilmesi, haberin "tekrar" haber olma ihtimalinin doğurması, araştırmaya dahil edilecek yazıların başlıkta bazı kelimeleri içermesine göre seçilmesi sonucunda içeriğinde yaşlı/yaşlı sağlığı konusu olmasına

rağmen başlığında belirtilmeyen yazıların araştırmaya dahil edilememiş olması araştırmanın öne çıkan kısıtlılıkları olmuştur.

Sonuçlardan yola çıkarak yazıların daha ön sayfalarda yer almasının sağlanması, yazıların daha çok dikkat çekebilecek, daha büyük yer kaplayan yazılar şeklinde yayımlanması, yayımlanan makale sayısının artırılması, yaşlılık/yaşlı sağlığı konulu sürekli, özel gazete alanlarının artırılması, yazıların kaynak gösterilerek ya da uzman kişi referanslarına dayalı olarak yayımlanması, konuya dair farkındalığın geliştirilmesi için yaşlılık/yaşlı sağlığını konu alan 1 Ekim ya da 16-24 Mart gibi özel gün ve dönemlerde yayımlanacak yazıların sayısının artırılması, sağlığı geliştirme politikalarıyla uyumlu yazıların artırılması, diğer basım ve yayım organları üzerinden de benzer tanımlayıcı nitelikli çalışmalar yapılarak konu ile ilgili daha geniş çaplı durum tespiti yapılabilmesi öneriler arasındadır.

KAYNAKLAR

- Özgül A. Geriatrik Patolojinin Esasları (Kutsal YG, Beyzova M, Editörler). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Ankara, Güneş Kitapevi; 2000, pp 1341-1352.
- Canıklıoğlu N. Yaşlılık Sigortasının Yeniden Yapılandırılmasının Esasları, Sosyal Güvenliğin Yeniden Yapılandırılması Semineri; 7-8 Aralık 2006, TİSK Yayınları, Ankara, 2007, pp 191-226.
- Rose MR, Mueller LD. Evolution of human lifespan: past future and present. Am J Hum Biol 1998;10:409-420.
- Beğen T, Yavuzer H. Yaşlılık ve yaşlılık epidemiyolojisi. Klinik Gelişim (Geriatri Özel Sayısı) 2012;3: 1-3.
- [Internet] <http://www.who.int/ageing/global-strategy/GSAP-ageing-health-draft.pdf?ua=1>. Erişim: 29.09.2015.
- [Internet] http://esa.un.org/unpd/wpp/Publications/Files/Key_Findings_WPP_2015.pdf. Erişim:29.09.2015.
- Hochschild AR. Disengagement theory: a critique and proposal. Am Sociol Rev 1975;40: 553-569.
- Sezgin D. Yaşam Tarzı Önerileri Bağlamında Sağlık Haberlerinin Analizi. Ankara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi 2011;2: 52-53.
- [Internet] <http://www.mkutup.gov.tr/tr/Sayfalar/Kutuphane-Kullanimi/Kutuphanemizi-Taniyalim.aspx> Milli Kütüphane Tanıtım Broşürü. Erişim:30.09.2015.
- [Internet] <http://www.gazeteciler.com/gazete-tirajlari.html> Erişim:30.09.2015.
- [Internet] <http://tdk.gov.tr/> Erişim:01.11.2015.
- Türkiye Cumhuriyeti Avrupa Birliği Bakanlığı. Avrupa Aktif Yaşlanma ve Nesiller Arası Dayanışma Yılı Hakkında Bilgi Notu. Ankara; 2011. [Internet] <http://www.abgs.gov.tr/files/SBYPB/Sosyal%20Politika%20ve%20>
- %C4%B0stihdam/aktif_yaslanma_bilgi_notu.pdf Erişim: 01.10.2015.
- Uzoğlu Baycu S, Elden M, Başoğurdakul N ve ark. Halkla İlişkiler Yazarlığı. TC Anadolu Üniversitesi Yayını No: 2765 Açıköğretim Fakültesi Yayını No: 1723. [Internet] <http://docplayer.biz.tr/3620403-Halkla-iliskiler-yazarligi.html>. Erişim:18.10.2015.
- Pehlivan E, Genç M, Karaoğlu L. Üç Büyük Tiraajlı Büyük Gazetelerdeki Sağlıkla İlgili Haberlerin İncelenmesi. Turgut Özel Tıp Merkezi Dergisi 1994;1(2):132-140. [Internet] http://www.totmdergisi.org/articles/1994/volume1/issue2/1994_1_2_11.pdf. Erişim: 18.10.2015.
- [Internet] <http://www.gazeteciler.com/gazete-tirajlari.html> Erişim:15.10.2015.
- [Internet] <http://www.geriatri.org.tr/pdfler/YaslananToplum.pdf> Erişim:10.10.2015

Effects of Static Stretching on Quadriceps Peak Torque and Hip Range of Motion in Professional Soccer Players and Sedentary Subjects

Statik Germenin Profesyonel Futbolcularda ve Sedanterlerde Kuadriseps Pik Tork ve Kalça Hareket Açıklığı Üzerindeki Etkileri

Mehmet Mesut Çelebi¹, Savaş Kudaş², Ali Murat Zergeroğlu¹

¹ Sports Medicine Department, School of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey.

² Gençlerbirliği Sport Club, Ankara, Turkey

Aim: Static stretching (SS) is commonly performed by athletes prior to exercise and athletic events for many years. Its possible benefits are based on increases in joint Range of Motion (ROM) and/or decreases in muscle-tendon unit stiffness. The purpose of this study was to investigate the effects of static stretching on concentric, isokinetic leg extension peak torque (PT) at 60 and 300°·s⁻¹ and hip range of motion (ROM) in sedentary people and professional soccer players.

Methods: This study was performed at Ankara University School of Medicine between June 2013 and October 2014. 30 male subjects; 15 sedentary subjects (aged 21.5 ± 3.7 years, body mass 72.6 ± 13.3 kg, height 177.8 ± 6.6 cm) and 15 soccer players (aged 18.7 ± 0.5 years, body mass 73.7 ± 4.7 kg, height 181.6 ± 4.2 cm) volunteered to participate in this study. Thigh extensor muscle strength was measured by isokinetic dynamometer at speeds of 60 and 180 degrees and hip ROM was measured with goniometer in both groups with and without stretching.

Results: There were no significant differences pre- and post- stretching PT; both isokinetic velocities on the soccer players and sedentary subjects. However, ROM increased (p < 0.05) post-stretching compared with pre-stretching in both groups.

Conclusion: We concluded that 30 seconds SS can not affect muscular performance but improved flexibility. Thirty second stretching exercises as part of a warm-up to be proposed to the coaches.

Key Words: *Static Stretching, Peak Torque, Soccer Player, Range of Motion*

Amaç: Statik germe uzun yıllardır sporcular tarafından egzersiz ve sportif faaliyetler öncesinde yaygın bir şekilde yapılmaktadır. Olası faydaları eklem yerlerinde hareket açıklığındaki artışlara ve/veya kas-tendon birim sertliğindeki azalmalara dayanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı sedanterlerde ve profesyonel futbolcularda statik germenin 60 ve 300°·s⁻¹ hızda konsantrik, izokinetik bacak ekstansiyon pik torku ve kalça hareket açıklığı üzerindeki etkilerini incelemektir.

Yöntem: Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Haziran 2013 ve Ekim 2014 tarihleri arasında yürütülmüştür. Çalışmaya 15 sedanter (21.5 ± 3.7 yaşlarında, vücut kitlesi 72.6 ± 13.3 kg, boy 177.8 ± 6.6 cm) ve 15 futbolcu (18.7 ± 0.5 yaşlarında, vücut kitlesi 73.7 ± 4.7 kg, boy 181.6 ± 4.2 cm) olmak üzere 30 erkek denek gönüllü olarak katılmıştır. Her iki grubun uyluk ekstansör kas kuvvetleri isokinetik dinamometre ile 60 ve 180 derece hızlarda ve kalça hareket açıklıkları goniometre ile germe yapılmadan ve germe yapıldıktan sonra ölçülmüştür.

Sonuçlar: Germe öncesi ve sonrasında; hem futbolcularda, hem de sedanter deneklerde her iki izokinetik hızda kayda değer bir farklılık bulunmamıştır. Ancak, her iki grupta da germe öncesi ile karşılaştırıldığında germe sonrası kalça hareket açıklığının arttığı (p < 0.05) görülmüştür.

Tartışma: Otuz saniyelik statik germenin kas performansını etkilemediği ancak esnekliği iyileştirdiği sonucuna ulaşılmıştır. Antrenörlere ısınmanın bir parçası olarak 30 saniyelik germe egzersizleri önerilebilir.

Anahtar Sözcükler: *Statik Germe, Pik Tork, Futbolcu, Eklem Hareket Açıklığı*

Static stretching (SS) has long been used by athletes usually before exercises and sports activities (1). It is believed that stretching before exercises lowers the risk of injury and increases flexibility (2-4). An increase in flexibility (increasing the range of motion of joints) is expected to improve performance and lower the risk of injury during sports activities.

Possible benefits of static stretching are based on the increase in the range of motion (ROM) of the joint or the decrease in the stiffness of the muscle-tendon unit. Reduction in muscle-tendon unit stiffness is considered to decrease the production of force in the muscle being stretched, thereby protecting against injury (5-8).

Received : Oct 04,2016 • Accepted: Nov 04,2016

Corresponding Author:

Mehmet Mesut Çelebi

E-mail: mcelebi@ankara.edu.tr

Phone: +90 (312) 562 22 80

Sports Medicine Department, School of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey.

However, the potential benefits of stretching prior to exercise have recently been receiving a great deal of criticism. It has been concluded that stretching prior to sports activities does not lower the risk of all injuries, but it is believed to lower the risk of some injuries (9).

In recent systematic reviews and many original studies, the authors state that stretching before exercise temporarily decreases force production in the muscle (1,3,4,6,10-16). On the other hand, most studies do not show a negative effect of static stretching on strength performance (2,17-26). Some authors suggest that duration of stretching would certainly have an effect on performance. For example, Ogura et al. (19), in their study comparing isometric knee flexion force production after no stretching, 30 seconds of SS, and 60 seconds of SS, found that significantly lower force was produced after 60 seconds of stretching, whereas the difference was not significant after 30 seconds of stretching. Similarly, Young and Elliot (17) in their study exploring the effect of 1, 2, and 4 minute SS on drop jump performance, showed that 2 and 4 minute SS significantly decreased drop jump performance, whereas 1 minute SS did not. There is clearly a need for further research to fill the knowledge gap in the effect of static stretching on peak torque of muscle.

The purpose of this study is to investigate the effect of stretching on peak torque (PT) during concentric isokinetic leg extension at the speeds of 60 and 300 degrees per second and hip ROM in sedentary people and soccer players.

2. Methods

2.1. Participants

This study was performed at Ankara University School of Medicine between June 2013 and October 2014. A total of 30 male participants, 15 sedentary people (age 21.5 ± 3.7 years, body mass 72.6 ± 13.3 kg, height 177.8 ± 6.6 cm) and 15 soccer players (age 18.7 ± 0.5 years, body mass 73.7 ± 4.7 kg, height 181.6 ± 4.2 cm), were enrolled in our

study. The participants were healthy, and they had neither current or recent lower extremity injuries nor an apparent restriction in the ROM of their knees.

The study was approved by the ethics board of Ankara University. Before the tests, all participants were informed about the study, and their consents to participate in the study were obtained.

2.2. Design

A randomized, within-participants, and balanced experimental design was used in order to compare the short-term effects of static stretching on quadriceps peak torque and hip range of motion in sedentary participants and professional soccer players.

The participants served as their own control groups. The study was done on three test days. On the first day, the participants were familiarized with the testing procedures. On the second and third days, randomized measurements with and without stretching were done. The duration of static stretching was approximately 20 minutes for each participant. On the day without stretching, the participants were tested after waiting for 20 minutes. The participants were tested after an equal duration of time in measurements both with and without stretching.

2.3. Peak Torque Measurements

Each participant warmed up for 5 minutes at 30 W on a bicycle ergometer before the isokinetic test measurements were done. Prior and subsequent to the static stretching protocols, measurement of maximal concentric isokinetic PT for extension of the dominant extremity (according to kicking preference) was done at speeds of 60 (5 repetitions) and 300 degrees per second (10 repetitions) at a randomly selected order. Three sub-maximal warm-up exercises were done before the test at both speeds. Between the measurements at these speeds, a two-minute resting period was given.

2.4. Range of Motion Measurements

Hip extension angle was measured immediately before and after stretching. In accordance with the anatomical landmarks that were previously described by other authors, a goniometer was placed laterally along the dominant lower extremity. The central point of the goniometer was fixed on the lateral femoral condyle, and the proximal arm was aligned with the femur using the greater trochanter as the reference point. The lateral condyle was used as the reference point when positioning the distal arm of the goniometer along the leg. Two measurements were made, and the ROM scores were determined by calculating the average of these two measurements.

2.5. Stretching Exercises

Each participant did four exercises to stretch the extensor muscles of the dominant lower extremity in accordance with the procedures described in a previous study (14). Each of the four stretching exercises took 30 seconds. The stretching applied was enough to induce discomfort, but it was below the threshold of pain. The leg was brought back to a neutral position for 20 minutes in order to rest the leg between stretchings. For each participant, the average duration of stretching was 20 minutes. The participants did three assisted and one unassisted stretching exercises. Assisted exercises were done with the participant standing in an upright position. The participants leaned on the wall to keep their balance. The participants held their dominant lower extremities in a position of 90 degrees of flexion at the knee and subsequently pulled their heels towards their buttocks with the use of their ipsilateral hands holding the ankle (Figure 1).

Following the unassisted exercises, the remaining stretching exercises were performed with the assistance of the researcher. To start with, the participant lied in the prone position

on an examination table with the lower extremities in full extension during the unassisted stretching exercise. The heel of the dominant extremity was pushed until it touched the hip, and the knee was then gently elevated from the examination table, achieving the desired stretch by hyperextending the hip (Figure 2).

For the second assisted stretching exercise, the participants would turn their backs to the examination table and flex their knees so that the dorsum of their dominant feet would be placed on the table. Once this position was achieved, the shoulders of the participants were pushed back so as to stretch the extensors of the dominant extremity (Figure 3).

The last assisted stretching exercise was done in the supine position. The knee of the dominant lower extremity was brought into extension, and it was hyperextended by pushing down gently (Figure 4). ROM was measured again as soon as the exercise ended. After the ROM measurements were done, maximal concentric-isometric tests were repeated.

2.6. Instruments

For the purpose of measuring the voluntary maximal torque production during the isokinetic tests, we used a calibrated Biodex System 4 isokinetic dynamometer. As stated in the Biodex Pro Manual 1998, the participants were stabilized using belts around their bodies and hips (27). Dynamometer's input axis was aligned with the knee axis. In order to measure the ROM, we used a hand held goniometer.

2.7. Statistical Analysis

Repeated measures analysis of variance (ANOVA) was used in order to compare the changes in peak torque and ROM. All participants served as their own controls. All data were given as mean ± standard deviation (SD). The significance level was set as 0.05 ($p < 0.05$).

3. Results

Between the sedentary people and soccer players, no significant difference was found in PT values at both speeds before and after stretching. However, ROM values before and after stretching was found to have increased in both groups ($p < 0.05$) Table 1. Although decreases have been found in poststretching PT values at the velocities of 60° s-1 and 300° s-1 in soccer players

(237,1±31,0, 234,4±32,1 and 142,1±17,5, 141,5±16,0, respectively) no significant differences were found. In the sedentary individuals however, increases in 60° s-1 and decreases in 300° s-1 have been found in poststretching PT values at 60° s-1 and 300° s-1 velocities; this differences in the sedentary individuals were not found significant neither (181,8 ± 30,8, 186,6 ± 38,8 and 111,3 ± 30,1, 106,4± 22,6, respectively) Table 2.

Table 1: Range of Motion Values

	SED ROM	SP ROM
Prestretching	22.5 ± 5,1	21.7±5.3
Poststretching	24.5 ± 5,7*	22.8±5.4*

SED=Sedentary, SP= Soccer player, ROM=Range of motion, *= $p < 0.05$

Table 2: Peak Torque Values

	SED PT at 60° s-1 (Nm)	SP PT 60° s-1 (Nm)	SED PT 300° s-1 (Nm)	SP PT 300° s-1 (Nm)
Prestretching	181,8 ± 30,8	237,1±31,0	111,3 ± 30,1	142,1±17,5
Poststretching	186,6 ± 38,8	234,4±32,1	106,4± 22,6	141,5±16,0

SED=Sedentary, SP= Soccer player, PT= Peak Torque



Figure 1: First unassisted stretching exercise



Figure 2: First assisted stretching exercise



Figure 3: Second assisted stretching exercise

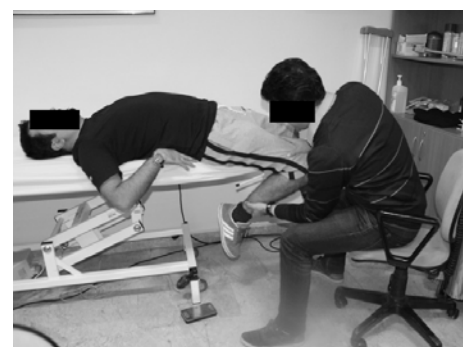


Figure 4: Third assisted stretching exercise

Significant increases have been achieved in ROM after stretching in both soccer players and sedentary individuals (21.7 ± 5.3 , 22.8 ± 5.4 and 22.5 ± 5.1 , 24.5 ± 5.7 , respectively)

4. Discussion

The negative effects of SS on muscle force and muscle force production has previously been reported (1,3,4,6,10-16,28). Our study showed that SS at 60 and 300 degrees per second did not affect the PT in the stretched extremity. These findings were in agreement with several previous studies (2,17,26).

Previous studies suggested that the mechanisms responsible for deterioration in muscle force after stretching involved both neurologic and mechanical changes (10,12,17). Neurologic changes in other words, a decrease in neuromuscular activity were seen during a static stretching period of 30 seconds, but were restored immediately after stretching (29). Furthermore, mechanical changes characterized by a decrease in the viscoelasticity of the muscle and tendon structures were seen following a static stretching period of 30 seconds (30). However, the viscoelasticity of the muscle and tendon structures returned to normal within 30 seconds after 45 seconds of static stretching (30). In addition, neurologic and mechanical changes after a static stretching of 30 seconds may not continue. Accordingly, a 30-second static stretching may not decrease muscle performance. Therefore, it is necessary to clarify the

effect of static stretching over a period of 30 seconds on muscle performance so as to decide whether static stretching should be done during warm-up exercises or not.

The purpose of this study was to determine the effect of a 30-second static stretching on muscle performance. However, Guissard et al. (29) reported that the level of neuromuscular activity, as measured with Hoffmann reflex, decreased during a 30-second static stretching, but it was restored immediately after the stretching. On the other hand, no evidence has been put forward regarding the acute effects of static stretching for 30 seconds on the viscoelasticity of muscle-tendon structures so far. However, Magnusson et al. (30) reported that the deterioration of stress relaxation, measured as an index of the viscoelasticity of muscle-tendon structures, disappeared in 30 seconds after a static stretching of 45 seconds.

Siatras et al (31). recommended that stretching exercises longer than 30 seconds should be avoided before performances that require maximal strength. Pinto et al. (5) suggested that a 30-second stretching period could be used if necessary, while 60-second stretchings should be avoided as much as possible. For that reason, if stretching is going to be used for a sports-specific warm-up program, the effects of different periods of stretching should be investigated.

Nevertheless, Simic et al. (24) and Kay and Blazevich (25) concluded that

static stretching exercises of less than a 45-second duration could be used in pre-exercise routines without increasing the risk of loss of muscle power and performance, but longer periods of stretching (≥ 60 seconds) were found to be more likely to lead to a mild to moderate degree of performance loss. Similarly, Ogura et al. (19) found a significant loss after a stretching of 60 seconds, but it was not seen after a 30-second stretching. Yamaguchi and Ishii (20) put forward that a 30-second static stretching did not affect the muscle performance.

We concluded that 30 seconds SS can not affect muscular performance but improved flexibility. Thirty second stretching exercises as part of a warm-up to be proposed to the coaches.

Acknowledgments: No financial support was received for this study.

Ankara University Human Participant Research Ethics Committee approved all the procedures used in this investigation.

The authors would like to thank our subjects for their participation and Meltem Dagdemir for the isokinetic measurement.

Author contributions: Mehmet Mesut Celebi supervised the development of the work, helped in data interpretation and manuscript evaluation. Savas Kudas helped to evaluate and edit the manuscript. Ali Murat Zergeroglu performed the analysis on all samples, interpreted data, wrote the manuscript.

REFERENCES

1. Cramer JT, Housh TJ, Weir JP et al. The acute effects of static stretching on peak torque, mean power output, electromyography, and mechanomyography. *Eur J Appl Physiol* 2005; 33: 530–539.
2. Egan AD, Cramer JT, Massey LL et al. Acute effects of static stretching on peak torque and mean power output in national collegiate athletic association division I women's basketball players. *J Strength Cond Res* 2006; 20: 778-782.
3. Samuel MN, Holcomb WR, Guadagnoli MA et al. Acute effects of static and ballistic stretching on measures of strength and power. *J Strength Cond Res* 2008; 22: 1422–1428.
4. Winchester JB, Nelson AG, Landin D et al. Static stretching impairs sprint performance in collegiate track and field athletes. *J Strength Cond Res* 2008; 22: 13-18.
5. Pinto MD, Wilhelm EN, Tricoli V et al. Differential effects of 30- vs. 60-second static muscle stretching on vertical jump performance. *J Strength Cond Res* 2014; 28: 3440–3446.
6. Rubini EC, Costa AL, Gomes PS. The effects of stretching on strength performance. *Sports Med* 2007; 37: 213-224.
7. Kallerud H, Gleeson N. Effects of stretching on performances involving stretch-shortening cycles. *Sports Med* 2013; 43: 733–750.

8. Nelson RT, Bandy WD. Eccentric Training and Static Stretching Improve Hamstring Flexibility of High School Males. *J Athl Train* 2004; 39: 254–258.
9. Jamtvedt G, Herbert RD, Flottorp S et al. A pragmatic randomized trial of stretching before and after physical activity to prevent injury and soreness. *B J Sports Med* 2010; 44: 1002-1009.
10. Kokkonen J, Nelson AG, Cornwell A. Acute Muscle Stretching Inhibits Maximal Strength Performance. *Res Q Exerc Sport* 1998; 69: 411-415.
11. Avela J, Finni T, Liikavainio T et al. Neural and mechanical responses of the triceps surae muscle group after 1 h of repeated fast passive stretches. *J Appl Physiol* 2004; 96: 2325-2332.
12. Fowles JR, Sale DG, MacDougall JD. Reduced strength after passive stretch of the human plantar flexors. *J Appl Physiol* 2000; 89: 1179–1188.
13. Power K, Behm D, Cahill F et al. An acute bout of static stretching: effects on force and jumping performance. *Med Sci Sports Exerc* 2006; 36: 1389-1396.
14. Marek SM, Cramer JT, Fincher AL et al. Acute Effects of Static and Proprioceptive Neuromuscular Facilitation Stretching on Muscle Strength and Power Output. *J Athl Train* 2005; 40: 94–103.
15. Nelson AG, Kokkonen J, Eldredge C. Strength Inhibition Following an Acute Stretch is not Limited to novice Stretchers. *Res Q Exerc Sport* 2005; 76: 500-506.
16. Evetovich TK, Cain RM, Hinnerichs KR et al. Interpreting normalized and non-normalized data after acute static stretching in athletes and nonathletes. *J Strength Cond Res* 2010; 24: 1988-1994.
17. Young W, Elliott S. Acute effects of static stretching, proprioceptive neuromuscular facilitation stretching, and maximum voluntary contractions on explosive force production and jumping performance. *Res Q Exerc Sport* 2001; 72: 273–279.
18. Wong PL, Lau PW, Mao de W et al. Three days of static stretching within a warm-up does not affect repeated-sprint ability in youth soccer players. *J Strength Cond Res* 2011; 25: 838-845.
19. Ogura Y, Miyahara Y, Naito H et al. Duration of static stretching influences muscle force production in hamstring muscles. *J Strength Cond Res* 2007; 21: 788-792.
20. Yamaguchi T, Ishii K. Effects of static stretching for 30 seconds and dynamic stretching on leg extension power. *J Strength Cond Res* 2005; 19: 677–683.
21. O'Connor DM, Crowe MJ, Spinks WL. Effects of static stretching on leg power during cycling. *J Sports Med Phys Fitness* 2006; 46: 52-56.
22. Behm DG, Bambury A, Cahill F, Power K. Effect of acute static stretching on force, balance, reaction time, and movement time. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36: 1397–1402.
23. Reiman M, Bastian S, Lehecka B et al. The acute effects of static stretching on leg torque production after a 30 second static stretch versus no stretch. Proceedings of the 4th Annual GRASP Symposium, Wichita State University, 2008.
24. Simic L, Sarabon N, Markovic G. Does pre-exercise static stretching inhibit maximal muscular performance? A meta-analytical review. *Scan J Med Sci Sports* 2013; 23: 131–148.
25. Kay AD, Blazeovich AJ. Effect of acute static stretch on maximal muscle performance: A systematic review. *Med Sci Sports Exerc* 2012; 44: 154–164.
26. Winke MR, Jones NB, Berger CG et al. Moderate static stretching and torque production of the knee flexors. *J Strength Cond Res* 2010; 24: 706-710.
27. Biodex Pro Manual, Shirley, NY. Biodex Medical System, 1998.
28. Sekir U, Arabaci R, Akova B et al. Acute effects of static and dynamic stretching on leg flexor and extensor isokinetic strength in elite women athletes. *Scan J Med Sci Sports* 2010; 20: 268–281.
29. Guissard N, Duchateau J, Hainaut K. Muscle stretching and motoneuron excitability. *Eur J Appl Physiol* 1988; 58: 47-52.
30. Magnusson SP, Aagaard P, Nielson JJ. Passive energy return after repeated stretches of the hamstring muscle-tendon unit. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: 1160–1164.
31. Siatras T, Papadopoulos G, Mameletzi D et al. Static and dynamic acute stretching effect on gymnasts speed in vaulting. *Ped Exerc Sci* 2003; 15: 383–391.

Tıbbi Görüntüleme Cihazlarının Sayısal Durumu ve Kullanımlarının Değerlendirilmesi

Quantitative Evaluation of the Status and Use of Medical Imaging Devices

Aslı Bozer ¹ İsmail Ağırbaş ²

¹ Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Kurumları Yöneticiliği Bölümü, Doktora Öğrencisi
² Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Kurumları Yöneticiliği Anabilim Dalı, Ankara

Amaç: Tıbbi cihaz sektörü, hastalıkların teşhis ve tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Tıbbi cihazlar; hastalıkları önlemek, teşhis etmek, izlemek ya da tedavi etmek için kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı, Türkiye'deki İstatistik Bölge Birimleri Sınıflandırmasına (İBBS) göre tıbbi cihaz sayıları ile kullanım oranlarını karşılaştırmak, tıbbi cihaz sayısı açısından Türkiye'yi OECD ülkeleri ile kıyaslamak ve tıbbi cihaz sayısını etkileyen faktörleri incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada İstatistik Bölge Birimleri Sınıflandırmasına göre tıbbi cihaz sayıları 'Sağlık İstatistik Yılı 2013'; OECD ülkelerine ait tıbbi cihaz sayıları OECD Health Data 2013 ve kişi başı sağlık harcamaları, doğumda beklenen yaşam süresi, toplam sağlık harcamalarının kamu harcamalarındaki payı gibi sağlık göstergeleri Dünya Bankası verileri kullanılarak elde edilmiştir.

Bulgular: Türkiye'deki tıbbi cihaz sayıları incelendiğinde; en fazla tıbbi cihaz sayısının 'ultrason cihazı'na, en az tıbbi cihaz sayısının "MR cihazı"na ait olduğu görülmektedir. Sektör bazında tıbbi cihaz sayısı en fazla Sağlık Bakanlığına bağlı hastanelerde, en az Üniversite Hastanelerindedir. Tıbbi cihazların kullanımları incelendiğinde, en fazla kullanım oranının kurum olarak üniversite hastanelerine, cihaz olarak da MR cihazına ait olduğu görülmektedir. İstatistik Bölge Birimleri Sınıflandırmasına göre genellikle tıbbi cihaz sayısı en az Güneydoğu ve Kuzeydoğu Anadolu Bölgelerindedir. OECD ülkeleri ile karşılaştırıldığında, Türkiye'deki tıbbi cihaz sayılarının, çoğu OECD ülkesinden düşük olduğu görülmektedir.

Sonuç: Ülkelerle göre tıbbi cihaz sayıları ve kullanımları; ülkelerin sağlık sistemleri, hastalık örüntüleri, kişi başı GSYİH, kişi başı sağlık harcaması, doğumda beklenen yaşam süresi, uygulanan sağlık politikası, tercih edilen geri ödeme sistemleri, yaşlı nüfus oranı ve toplam sağlık harcamalarında kamu harcamalarının payı gibi pek çok faktörlerden etkilenmektedir. Bu nedenle tıbbi cihaz sayıları ve kullanımları değerlendirilirken; ülkelerin ekonomik, politik, sosyal ve sağlık göstergeleri ile kültürel özellikleri birlikte değerlendirilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Sağlık Teknolojileri, Tıbbi Cihaz, Sağlık Politikaları

Aim: The sector of medical device, has an important place in the diagnosis and treatment of the illnesses. Medical devices have been used in the prevention, diagnosis, follow-up or treatment of illnesses. The aim of this study is the comparison of the quantity of medical devices according to the Classification of the Regional Units (İstatistik Bölge Birimleri Sınıflandırması [İBBS]) in Turkey and their usage proportions and also the comparison of Turkey with other OECD countries from the point of the quantity medical devices and finally, the factors that affect the quantity medical devices.

Material and Method: The quantity of medical devices according to the Classification of the Regional Units, "Health Statistical Yearbook 2013"; the quantity of medical devices in OECD countries according to the OECD Health Data 2013; health indicators such as health expenditures per capita, life expectancy at birth, the proportion of the total health expenditures to the public expenditures were obtained from the data of the World Bank.

Findings: During the assessment of the medical devices in Turkey, the medical device with the highest quantity is 'ultrasound device' and the least one is MR device is seen. On the basis of the sector, the highest quantities of medical devices are in the hospitals affiliated to the Ministry of Health and the least ones are in the university hospitals. During the assessment of the usage of the medical devices, the highest usage proportion is in university hospitals as institutions, and in MR device is seen. According to the Classification of the Regional Units the least quantities of the medical devices were in the Southeast and Northeast Regions of Turkey. When it is compared with the other OECD countries, the quantities of the medical devices are less than ones in many OECD countries.

Result: The quantity medical devices and their usage for countries were affected by several factors such as health systems of the countries, the pattern of the illnesses, GDP per capita, health expenditures per capita, life expectancy at birth, applied health policy, chosen drawback systems, the proportion of elderly population, and the proportion of the total health expenditures to the public expenditures. Therefore the assessment of the quantity medical devices and their usages, should take into account the countries' economic, social and health indicators and cultural features.

Key Words: Health Technologies, Medical Devices, Health Policy

Geliş tarihi : 07.09.2015 • Kabul tarihi: 24.02.2016

İletişim.

Aslı BOZER

E-posta: aslibozer@hotmail.com

Tel: 0 312 595 82 27

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurul Birimi

Sağlık teknolojilerinin değerlendirilmesi; sağlık sorunlarına çözüm getirmede ve yaşam kalitesinin artmasında önemli bir faktördür. Sağlık teknolojisi değerlendirme; ilaçlar, tıbbi cihazlar, tıbbi ve cerrahi girişimler, tıbbi bakım sağlanması için destek sistemler olmak üzere geniş bir yelpazeyi kapsamakla birlikte sağlık teknolojilerinin tanıtılmasında / dağıtılmasında ve sağlık politikalarının belirlenmesinde önemli bir yere sahiptir (1). Sağlık teknolojilerinin değerlendirilmesi; bir sağlık teknolojisi uygulamasının güvenliğini, klinik etkinliğini/etkililiğini, maliyetlerini, maliyet faydasını, sosyal sonuçlarını, örgütsel etkilerini, yasal ve etik konularını kapsayan çok disiplinli bir aktivitedir ve sağlık sisteminin kapsamı doğrultusunda sağlık politikalarının belirlenmesini ve gelişmesini sağlar (2,3). Sağlıkla ilgili politika yapanlara ulaşılabilir, kullanılabilir ve kanıta dayalı bilgi sağlayarak, alınan kararlara rehberlik ettiğinden; sağlık teknolojilerinin değerlendirilmesi politika yapımı ve kanıt arasında bir köprü olarak değerlendirilmektedir (2,4). Araştırılan alanla ilgili (ilaç, tıbbi cihaz vb.) konuları gözden geçirir, güvenilirlik ve etkiliklerini araştırır ve sonucun hastalar üzerindeki etkisini değerlendirir (3). Mevcut ya da en iyi klinik uygulamaya ilişkin teknolojinin klinik ve ekonomik değerine odaklanır (2). Sağlık teknolojisinin etkilerinin ve özelliklerinin sistematik bir değerlendirmesidir (5).

Sağlık teknolojisinin kapsadığı alanlardan biri olan tıbbi cihaz sektörü, çok ciddi büyüme gösteren alanlardan birisi olarak karşımıza çıkmaktadır. Yaşanan teknolojik gelişmeler, teşhis ve tedavi hizmetlerinin sunum şeklini ve kalitesini önemli ölçüde etkilemiştir. Ayrıca bu gelişmeler tıp alanını yeniden şekillendirmiştir. Bu sayede, teşhis, tedavi ve iyileştirme amaçlı çok sayıda cihazın geliştirilmesi ve kullanıma sunulması sağlanarak belirli hastalıkların tedavisinde önemli başarılar elde edilmiştir (6). Ancak biyomedikal teknolojinin pek çok yararına rağmen, yaşanan nüfus nedeniyle artan finansal baskılar ve yeni teknoloji ile birlikte artan maliyetler gibi olumsuz sonuçları da bulunmaktadır (7).

Tıbbi cihazlar vasıtasıyla bugün hastaneler teknoloji yoğun işletmeler haline gelmişlerdir. Tıbbi teknoloji, insanı etkileyen her hastalığı veya durumu önlemek, teşhis etmek, izlemek ya da tedavi etmek için kullanılmaktadır (8). İnsan bedenindeki değişimleri izlemek, erken tanı ve tedavi yöntemi belirlemek amacıyla kullanılan biyomedikal teknolojiler, günümüzde modern tıbbin ayrılmaz bir parçası olmuştur (9).

Tıbbi cihaz, insanda kullanıldıklarında aslı fonksiyonunu, farmakolojik, kimyasal, immünolojik veya metabolik etkiler sağlamayan; fakat, fonksiyonunu yerine getirirken bu etkiler tarafından desteklenebilen ve insan üzerinde bir hastalığın, yaralanmanın, sakatlığın tanısı, tedavisi, izlenmesi ve kontrol altında tutulması, hafifletilmesi veya mağduriyetin giderilmesi, anatomik veya fizyolojik bir işlevin araştırılması, değiştirilmesi veya yerine başka bir şey konulması, doğum kontrolü veya sadece ilaç uygulamak amacıyla üretilmiş, tek başına veya birlikte kullanılabilen, amaçlanan işlevini yerine getirebilmesi için gerekiyorsa bilgisayar yazılımı ile de kullanılan ve cansız hayvanların dokularından da elde edilen ürünler dahil olmak üzere, her türlü araç, alet, cihaz, aksesuar veya diğer malzemelere denilmektedir (10).

Tıbbi cihaz sektörü oldukça geniş bir ürün yelpazesini ve teknolojiyi içermektedir. Dolayısıyla sektörde yer alan ürünler, geleneksel ürünler olan bandaj ve enjektörden, ileri teknoloji olarak tanımlanan nanoteknoloji ve hücre mühendisliği ürünlerini de kapsayan çok geniş ürün çeşidine sahiptir. Tıbbi cihazların, tüm tıbbi görüntüleme sistem ve cihazları, ameliyathanedeki tüm cihazlar, solunum cihazları, cerrahi alet ve cihazlar, protez dişler, tıp, cerrahi ve dişçilikte kullanılan mobilya ve aksesuarları, elektro teşhis cihazları ve aksesuarları, dişçiliğe özgü alet ve cihazlar, benzeri steril dikiş malzemesi, göz ile ilgili tıbbi alet ve cihazlar, dişçi tornaları, x ışınli cihazlar, suni eklemler, protezler, ses ve işitme cihazları, optik tıbbi cihazlar, tek kullanımlık sarf malzemeleri, radyoterapi sistemleri, fizik tedavi cihazları, biyokimya, moleküler

biyoloji, hematoloji, genetik ve mikrobiyoloji cihazları olarak sınıflandırıldığına neredeyse 300.000 kadar ürünü içeren çok geniş bir ürün yelpazesine sahip olduğu görülmektedir (1).

Geniş ürün çeşitliliğine sahip olan tıbbi cihaz sektörünü diğer sektörlerden ayıran önemli özelliği, pazardaki dinamiklerinin önceden tahmin edilebilir şekilde müşteri davranışına ve rasyonel öngörülere dayanmamasıdır. Tıbbi cihaz sektöründe şirketlerin büyümesi daha çok regülasyon veya geri ödeme kurumlarının aldıkları kararlar ile şekillendiği için, finans veya sermaye ihtiyaçlarının da diğer klasik yöntemler ile karşılanabilmesi zordur. Bu nedenle pazarın eğilimleri kamu politikaları ile doğrudan bağlantılıdır (11).

Dünyadaki tıbbi cihaz sektörünün durumu incelendiğinde; 2010 yılında 274,45 milyar dolarken 2013 yılı için 327,71 milyar dolar olarak tahmin edilmektedir (11). Türkiye'deki tıbbi cihaz pazarı ise 2011 yılında 2 milyar dolar ile Dünya sıralamasında 19. ülkedir (6). Pazarın yıllık bileşik büyüme oranı %7,4'tür. Ancak pazarın talepleri büyük ölçüde ithalata karşılanmaktadır. Üretim hem miktar olarak bu talebi karşılamaktan uzaktır, hem de ileri teknolojik ürünleri içermemektedir (11).

Türkiye'de tıbbi cihaz sektörünün tüm istihdam içindeki oranı yaklaşık %9'dur. Sektörün ekonomi içindeki yerinin günden güne büyümesi, bu oranın artacağı konusundaki en önemli işaretir. İstihdam politikası ve işgücündeki yıllık ortalama büyüme oranlarına bakıldığında rakamların bu durumu doğrular nitelikte olduğu görülmektedir (12).

Dünya tıbbi cihaz sektöründe öncü ülkeler ABD, Japonya, Almanya, Fransa, Çin, İtalya, İngiltere, İrlanda, Hollanda ve Meksika'dır. Bu ülkeler ihracatta ilk 10 sırayı paylaşan ülkelerken; ithalatta ABD, Almanya, Hollanda, Japonya, İngiltere, Fransa, Çin ve Kanada sıralanabilir. Türkiye'nin ise dünya medikal sektörünün ihracat pastasındaki payı yaklaşık % 0,1 iken, dünya ithalatındaki payı %1'dir(12).

Sektörde (2010 yılında) ABD'nin teshis ve görüntüleme cihazları (%43,4) ile ortopedi ve protez cihazları ve aletleri (%43,0) alt sektörleri pazarında önemli bir üstünlüğünün olduğu görülmektedir. Buna karşılık sarf malzemeleri (%22,0), tedavi edici cihazlar (%20,2) ve dişçilik ile ilgili cihaz ve aletler (%27,8) pazarlarında ABD'nin üstünlüğünün nispeten düşük olduğu ve diğer ülkelerin bu pazarda paylarını arttırdığı dikkati çekmektedir (6).

Tıbbi cihaz sektörü, Şekil 1'de görüldüğü gibi büyük bir pazar olmasına rağmen değişik kategorilerde farklı ürünlerden oluşmaktadır. Pazar büyüklüğüne kategorik olarak baktığımızda pazarda en büyük payı yüzde 27,4 gibi bir oranla diğer kategorisinin (tekerlekli sandalyeler, tıbbi amaçlı mobilyalar, oftalmik araç gereçler ve diğer araç gereçler), ikinci büyük payı yüzde 22,8 ile tanınal görüntüleme cihazlarının [Elektrokardiyografi (EKG), Ultrason, Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR), Sintigrafi; X, alfa, beta veya gama ışınli cihazlar, X ışınli tüpler ve jeneratörler ve muayene için kullanılan diğer yardımcı cihazlar; bunların aksesuarları] aldığı görülmektedir. Pazarın yüzde 16,9'unu oluşturan sarf malzemelerini, yüzde 16,3'lük pay ile ortopedik ve protez malzemeler takip etmektedir (13).

Başta tanınal görüntüleme cihazları olmak üzere tıbbi cihazlar yüksek maliyetli ürünlerdir. Bu nedenle tıbbi cihazların verimli ve etkili kullanılması gerekmektedir. Tıbbi cihazların verimli ve etkili kullanılması; sağlık göstergelerinin iyileşmesinde, hizmetin ihtiyaç duyan kişilere ulaşmasında önemli bir faktördür. Tıbbi cihaz kullanımı açısından mevcut durum incelenmeli; tıbbi cihaz sayısının bölgelerin ihtiyacı doğrultusunda yeterli olup olmadığı belirlenmeli, hastalıkların tanı ve tedavisinde ihtiyaç duyulan cihazlar belirlenmeli, toplum sağlığı iyileştirilmelidir. Bu çalışmada MR, Bilgisayarlı Tomografi (BT), Ultrason, Doppler Ultrason, Ekokardiyografi (EKO) ve Mamografi cihazlarının Türkiye'deki dağılımı ve kullanım oranları Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü (OECD) ülkeleri ile karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Böylece; tıbbi cihaz-

ların sayısal durumu ve kullanımları incelenerek, hem diğer ülkelerle karşılaştırması yapılmış hem de cihaz sayıları ile kullanımlarının orantılı olup olmadığı incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Çalışma, Türkiye'deki bölgelerin tıbbi cihaz sayıları ile kullanım oranlarını incelemeyi ve tıbbi cihaz sayılarını OECD ülkeleri ile karşılaştırmayı amaçlamaktadır.

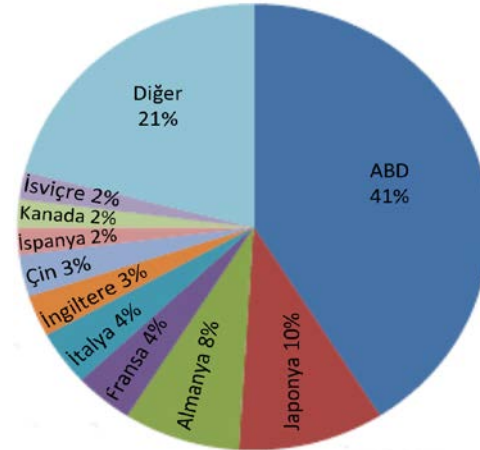
Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) tarafından, Türkiye 12 istatistik bölgeye ayrılmıştır. Çalışmamızda bu ayırım esas alınmıştır. Görüntüleme cihazlarına ait veriler bölge bazlı olarak Sağlık Bakanlığı, üniversiteler ve özel sektör olmak üzere üç kurumsal başlık altında incelenmiştir.

Çalışmada kullanılan Türkiye verileri, sağlık istatistik yılı 2013; OECD verileri, www.oecd.org (Erişim Tarihi: 15.06.2015) (14) ile data.worldbank.org (Erişim Tarihi: 15.06.2015) (15) adreslerinden elde edilmiştir.

Bu çalışma tıbbi görüntüleme cihazları ile sınırlıdır.

Bulgular

Türkiye'de görüntüleme cihazlarının yıllara göre değişimi Tablo 1'de görülmektedir. 2002-2013 yılları arasındaki tıbbi cihaz sayılarını değerlendirildiğinde, en fazla tıbbi cihaz sayısının "ultrason" cihazına ait olduğu ve ultrason cihazını; doppler ultrason, EKO, BT, Mamografi ve MR'ın takip ettiği görülmektedir.



Kaynak: Yılmaz, 2015.

Şekil 1: Ülkelere Göre Tıbbi Cihaz Sektörü Pazar Payı (2010) (6)

Tablo 1: Yıllara Göre Sağlık Kurumlarında Cihaz Sayıları, Türkiye (16).

	2002	2008	2009	2010	2011	2012	2013
MR	58	562	625	678	709	750	798
BT	323	759	838	904	974	1.037	1.080
Ultrason	1.005	2.117	2.283	2.436	3.775	4.282	4.756
Doppler Ultrason	681	1.095	1.251	1.397	2.091	2.480	2.793
EKO	259	689	791	881	1.181	1.379	1.542

Kaynak: Sağlık İstatistik Yıllığı, 2013.

Tablo 2: Kurumlara Göre Sağlık Kurumlarında Cihaz Sayıları, Türkiye, 2013 (16).

	Sağlık Bakanlığı	Üniversite	Özel	Toplam
MR	251	95	452	798
BT	436	116	528	1.080
Ultrason	2.648	502	1.606	4.756
Doppler Ultrason	1.459	332	1.002	2.793
EKO	711	221	610	1.542

Kurumlara göre tıbbi cihaz sayılarını incelendiğinde, tıbbi cihaz sayısı en fazla Sağlık Bakanlığına bağlı hastanelerde, en az üniversite hastanelerinde görülmektedir (Tablo 2).

Kurumlara göre tıbbi cihaz kullanımı incelendiğinde; ultrason dışındaki tüm cihazlarda Sağlık Bakanlığına bağlı hastanelerin kullanım oranının daha yüksek olduğu görülmektedir (Tablo 3). Bu durum; Sağlık Bakanlığına bağlı hastanelerde cihaz sayısının fazla olması ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca; tıbbi cihaz kullanım sayısının artmasında, sağlık sistemindeki değişikliklerin (örneğin, performans dayalı ücret uygulamasının) etkili olduğu düşünülebilir.

Tablo 4 incelendiğinde; 2013 yılında üniversite hastanelerine başvuran hasta sayısının, özel hastaneye oranla daha az olmasına rağmen, cihaz kullanım oranının üniversite hastanelerinde özel hastanelere göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu durum; üniversite hastanelerine başvuran hastalarda görülen hastalıklarla ilişkili olabileceği gibi, gereksiz kullanım ile de ilişkili olabilir.

MR ve BT cihazlarının sayıları ile kullanımları incelendiğinde (Tablo 5); doğrusal olmayan bir ilişki görülmektedir. İstatistikî bölge birimlerinde MR cihazı sayısı ile kullanımının farklılaşması, bölgelerde görülen sosyo-demografik göstergelerin ve hastalık örüntülerinin farklılığından kaynaklı olabileceğini, cihaz kullanımının özellikle tıbbi cihaz sayısının az olduğu doğu bölgelerinde fazla olmasının tıbbi cihazların dağılımında eşitsizlik olduğunu, ayrıca bu bölgelere gerekli yatırımın yapılmadığını düşündürmektedir. Tıbbi cihaz sayısının belirlenmesinde; bölgelerde görülen hastalıklar, bölgelerin nüfusu, hasta sayısı vb özellikler dikkate alınmalıdır.

Tablo 6'da sağlık kurumlarında 1.000.000 kişiye düşen görüntüleme sayıları ile bu cihazlara ait işlem sayıları görülmektedir. Bölgelere göre, 1.000.000 kişiye düşen ultrason cihazı sayısı kurumsal olarak incelendiğinde; ultrason cihazı sayısının en fazla Sağlık Bakanlığına bağlı hastanelerde, en az üniversite hastanelerindedir. Ultrason cihazının kullanım oranı incelendiğinde; Doğu Karadeniz

ve Kuzeydoğu Anadolu bölgelerinde özel hastanelerin tercih edildiği görülmektedir. Bunun nedeni olarak, özel hastanelerde hizmetin daha hızlı verilmesi, bekleme süresinin ve randevu alma süresinin daha az olması düşünülebilir. Ayrıca, bu bölgelerde üniversite

ve Sağlık Bakanlığı hastanelerinde cihazların aktif olup olmadığı da gözönünde bulundurulmalıdır. Ultrason kullanımının en yoğun olduğu bölge Güneydoğu Anadolu bölgesidir. Bölgedeki ultrason cihazı ihtiyacı incelenmeli, kullanımın fazla olmasının hastalık

Tablo 3: Kurumlara Göre Sağlık Kurumlarında Bazı Cihazların Kullanım Oranı, 2013 (16).

	MR	BT	Ultrason	Doppler Ultrason	EKO
Sağlık Bakanlığı	21	17	7	4	5
Üniversite	12	14	8	2	3
Özel	6	4	3	2	2

Tablo 4: Yıllara ve Kurumlara Göre Hastanelere Kişi Başı Müracaat Sayısı (16)

	2002	2009	2010	2011	2012	2013
Sağlık Bakanlığı	1,7	3,1	3,2	3,4	3,5	3,6
Üniversite	0,1	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4
Özel	0,1	0,7	0,6	0,8	0,9	0,9
Toplam	1,9	4,1	4,1	4,5	4,7	4,9

Kaynak: Sağlık İstatistik Yıllığı, 2013.

Tablo 5: Cihazların Kullanım Oranları (16)

	MR Kullanım Oranı			BT Kullanım Oranı			Ultrason Kullanım Oranı		
	SB	Üni.	Özel	SB	Üni.	Özel	SB	Üni.	Özel
Ege	4.267	26.462	5.647	3.507	31.444	3.954	1.438	14.021	4.771
İstanbul	10.435	39.500	3.462	9.405	41.273	2.226	2.426	7.712	1.758
Batı Anadolu	5.514	12.345	6.571	3.758	11.857	4.508	1.831	3.803	3.824
Akdeniz	6.000	21.389	5.556	4.939	49.615	4.000	2.036	15.851	3.176
Türkiye	5.697	31.750	6.458	4.614	37.000	4.232	1.820	9.554	3.703
Batı Karadeniz	3.321	29.154	19.161	3.088	41.000	9.932	1.186	13.424	7.434
Doğu Karadeniz	4.511	64.125	10.651	2.617	89.500	7.723	1.147	3.393	6.669
Batı Marmara	3.946	50.111	8.980	2.478	29.500	3.684	1.325	8.304	3.490
Doğu Marmara	5.667	23.923	6.909	4.918	52.300	4.431	1.922	14.364	2.905
Orta Anadolu	6.207	66.500	9.660	4.640	59.545	5.333	1.806	15.727	7.573
Orta Anadolu	6.115	27.800	7.087	3.731	46.778	4.096	1.467	13.592	5.612
Kuzeydoğu Anadolu	4.293	51.000	34.739	3.662	34.333	14.500	1.456	5.538	10.651
Güneydoğu Anadolu	7.333	77.800	9.571	5.646	79.667	7.263	2.887	16.113	5.171

	Doppler Ultrason Kullanım Oranı			EKO Kullanım Oranı			Mamografi Kullanım Oranı		
	SB	Üni.	Özel	SB	Üni.	Özel	SB	Üni.	Özel
Ege	912	3.849	2.991	1.529	8.526	2.446	984,38	7461,54	1050,85
İstanbul	1.761	2.000	702	1.250	4.040	1.432	2444,4	8571,43	582,609
Batı Anadolu	707	2.539	1.194	1.393	3.055	2.545	1192,3	6500	1166,67
Akdeniz	1.424	6.343	1.417	1.743	7.750	2.513	1311,1	7750	716,418
Türkiye	3.305	14.442	5.908	1.387	7.000	2.375	1214,3	9100	863,636
Batı Karadeniz	725	5.515	6.953	1.050	9.034	5.491	625	8428,57	1704,55
Doğu Karadeniz	635	4.043	1.291	810	14.400	5.372	528,57	23750	1212,77
Batı Marmara	568	4.000	3.097	1.221	10.167	2.311	1186	7666,67	671,429
Doğu Marmara	1.326	7.893	2.025	1.267	7.955	2.103	1555,6	8727,27	1052,63
Orta Anadolu	1.298	11.542	4.170	1.851	14.421	2.281	687,5	14400	672,414
Orta Anadolu	521	5.000	1.082	1.173	10.500	2.225	1516,1	9400	947,368
Kuzeydoğu Anadolu	629	4.756	4.153	1.674	4.435	4.778	805,56	7444,44	968,75
Güneydoğu Anadolu	1.513	5.125	3.368	1.679	14.000	3.827	576,92	6200	926,829

örüntülerinden ya da nüfusun yapısından mı yoksa gereksiz kullanımdan mı kaynaklı olduğu incelenmelidir.

Kurumlara göre 1.000.000 kişiye düşen doppler ultrason cihazı sayısının incelendiğinde, bazı bölgelerde özel kurumların kullanımının fazla olduğu görülmektedir. Bu bölgelerde özel hastane yatırımlarının arttığı, Sağlık Bakanlığı'na bağlı hastanelerin sayısının ve işlerliğinin az olduğu düşünülebilir. Cihaz kullanımının az olduğu bölgelerin, nüfus özellikleri ile hizmetten yeterince yararlanıp yararlanmadığı araştırılmalıdır.

EKO ve Mamografi kullanımında üniversite hastanelerinin daha çok tercih edildiği, çoğu bölgede özel kurumların, Sağlık Bakanlığına bağlı hastanelerden daha fazla tercih edildiği görülmektedir.

Genel olarak incelediğinde; kullanılan cihazlara göre tercih edilen sektörlerin farklılaştığı, görülmektedir. Bu durum bölgesel farklılıklarla ve cihazlara yapılan yatırımlarla açıklanabilir. Tıbbi cihaz sayılarının sektörler ve bölgelere göre dağılımını incelediğimizde ise, bölgeler açısından bir homojenlik bulunmamaktadır. Genellikle Ortadoğu, Kuzeydoğu ve Güneydoğu Anadolu bölgeleri tıbbi cihaz sayısının en az olduğu bölgelerdir. Bunun nedeni olarak; bu bölgelere hizmetin daha az gitmesi, dolayısıyla bu bölgelerde göçün görülmesi ile nüfusun azalması ve hastane sayılarının daha az olması gösterilebilir. Tıbbi cihaz sayıları açısından İstanbul genellikle Türkiye ortalamasının üstündedir. Gerek nüfusun gerekse hastane sayılarının daha fazla olması bu durumun gelişmesinde etkili olabilirken; ultrason cihazı ve hemodiyaliz cihazında Türkiye ortalamasının altında kalmıştır.

Ayrıca tıbbi cihazları sektör bazında incelendiğinde, tıbbi cihaz sayılarının en fazla devlet hastanelerinde en az ise üniversite hastanelerinde olduğu, üniversite hastanelerine yeterli yatırım yapılmadığı, uygulanan sağlık politikalarının Üniversite hastanelerinin verdiği hizmeti olumsuz etkilediği görülmektedir. Üniversite hastanelerinin ana amacının eğitim ve araştırmaya olmakla birlikte, verilen hizmetin kapsam ve miktarı da farklılaşmakta, verilen hizmet karşılığında alınan ücret, harcanan masraf karşısında yetersiz kalmaktadır. Böylece gelirler giderleri karşılamadığından, üniversite hastaneleri zarar etmekte gerekli yatırımları yapamamaktadır. Haberal tarafından 2012 yılında yapılan tez çalışmasında da MR ve BT maliyetlerinin SUT fiyatlarından fazla olduğu belirlenmiştir (6).

Türkiye'deki Tıbbi Cihazların OECD Ülkeleri İle Karşılaştırması

1.000.000 kişiye düşen BT cihazı sayısının uluslararası karşılaştırmasını yaptığımızda, Türkiye'nin 14,1 ile 23,7 olan OECD ortalamasının altında kaldığı görülmektedir.

BT cihazının en fazla olduğu ülkeler arasında; Japonya, Avustralya, Birleşik Devletler, İzlanda, İtalya, Kore, Yunanistan, İsviçre, Avusturya, Danimarka, ve Portekiz yer almaktadır.

BT ve MR cihazlarının uluslararası karşılaştırmasını incelediğimizde; Birleşik Krallık'ta cihaz sayılarının OECD ortalamalarının altında olduğu görülmektedir (Tablo 7). Bu durum, sağlık göstergelerinin iyi olmasında cihaz sayısının fazla olmasının her zaman yeterli bir gösterge olmadığını düşündürmektedir.

Ülkelere göre tıbbi cihaz sayıları incelendiğinde, genel olarak; kamu harcaması fazla olan olan refah ülkelerinde (Kanada, Hollanda, İsviçre, İngiltere gibi) tıbbi cihaz sayısının daha az olduğu görülmektedir (Tablo 7). Tıbbi cihaz sayısının değişmesinde sağlık sisteminin özellikleri, nüfusun demografik yapısı, görülen hastalıklar da etkili olabilmektedir.

Ülkelerin tercih ettiği sağlık sistemlerinin özellikleri; sağlık harcamalarını ve dolayısıyla sağlıkla ilgili çeşitli çıktıları etkilemektedir. Günümüzde ülkeler farklı sağlık sistem modelleri benimsemektedirler. Sağlık hizmetlerinin sunumu, sağlık harcamalarının finansmanındaki yöntemler ve kamuya ya da özel sektöre dayalı değerlendirmeler, sistemler içinde çözümlenmeye çalışılmaktadır. Bu yüzden, ülkelerin kişi başı ve toplam sağlık harcamalarında, sağlık harcamalarının Gayri Safi Yurt İçi Hasılası'ndaki (GSYİH) paylarında, bu payların kamu ve özel sektör harcamalarındaki oranlarında, cepten ödenen sağlık harcama oranlarında ve dolayısıyla ülkelerin sağlık göstergelerinde önemli farklılıklar ortaya çıkmaktadır (17).

Sağlık harcamaları açısından yapılan çalışmada Türkiye ve Meksika gibi gelişmekte olan ülkeler bir grup, Kore, Sloveky, Polonya, Macaristan bir grup, İtalya, İspanya, Portekiz, Yeni Zelanda, İngiltere gibi ülkeler ayrı bir grup olarak ayrılmış olmasına rağmen, sağlık harcamaları benzer olan ülkelerin tıbbi cihaz sayılarında farklılıklar görülmektedir. Bu durum; sağlık harcamalarının başlı başına tıbbi cihaz sayısını belirlemede yeterli olmadığını göstermektedir (18).

Tablo 6: İBBS 1'e ve Kurumlara Göre Sağlık Kurumlarında 1.000.000 Kişiyi Düşen Görüntüleme Sayıları ile Bu Cihazlara Ait İşlem Sayıları (16)

İstatistikli Bölge Birimleri	MR Sayısı		MR İşlem Sayısı		BT Sayısı		BT İşlem Sayısı		Ultrason Sayısı		Ultrason İşlem Sayısı		Doppler/Ültrason İşlem Sayısı		EKO Sayısı		İstenilen EKO Sayısı		Mamografi Sayısı		Mamografi İşlem Sayısı																
	Un.	Ozel	Un.	Ozel	Un.	Ozel	Un.	Ozel	Un.	Ozel	Un.	Ozel	Un.	Ozel	Un.	Ozel	Un.	Ozel	Un.	Ozel	Un.	Ozel															
Ege	4,5	1,3	6,8	19,200	34,400	38,400	7	2	7	24,900	56,600	25,700	41,8	4,8	16,6	60,100	67,300	79,200	18,2	5,3	11,3	16,600	20,400	33,800	8,7	1,9	8,3	13,300	16,200	20,300	6,4	1,3	5,9	6,300	9,700	6,200	6,700
İstanbul	2,3	0,8	9,3	24,000	31,600	32,200	4,2	1	11	39,500	45,400	23,600	24,4	5,2	31,4	59,200	40,100	55,200	15,9	4,4	20,8	28,000	8,800	14,600	9,2	2,5	12,5	11,500	10,100	17,900	2,7	0,7	11,5	6,600	6,000	6,700	
Batı Anadolu	3,5	2,9	4,9	19,300	35,800	32,200	6	4	7	23,300	41,500	29,300	42,7	15,2	19,3	78,200	57,800	73,800	28	7,6	12,4	19,800	19,300	14,800	10,7	7,3	8,8	14,900	22,300	22,400	5,2	2,2	5,4	6,200	14,300	6,300	6,300
Akdeniz	2,8	1,8	6,3	16,800	38,500	35,000	5	1	7	24,200	64,500	29,600	33,8	4,7	23,9	68,800	74,500	75,900	17	3,5	12	24,200	22,200	17,000	7,4	2,8	7,6	12,900	21,700	19,100	4,5	0,8	6,7	5,900	6,200	4,800	4,800
Türkiye	3,3	1,2	5,9	18,800	38,100	38,100	6	2	7	26,300	55,500	29,200	34,5	6,5	20,9	62,800	62,100	77,400	19	4,3	13,1	62,800	62,100	77,400	9,3	2,9	8	12,900	20,300	19,000	4,2	1	6,6	5,100	9,100	5,700	5,700
Batı Karadeniz	5,6	1,3	3,1	18,600	37,900	59,400	8	1	4	24,700	53,300	43,700	45,6	3,3	12,9	54,100	44,300	95,900	21,8	3,3	6,4	15,800	18,200	44,500	12	2,9	5,3	12,600	26,200	29,100	6,4	0,7	4,4	4,000	5,900	7,500	7,500
Doğu Karadeniz	4,7	0,8	4,3	21,200	51,300	45,800	9	1	5	24,600	71,600	36,300	38,8	16,8	15,7	44,500	57,000	104,700	28,2	2,3	11,7	17,900	9,300	15,100	15,3	2	4,3	12,400	28,800	23,100	7	0,8	4,7	3,700	19,000	5,700	5,700
Batı Marmara	3,7	0,9	4,9	14,600	45,100	44,000	7	2	8	16,600	53,100	28,000	33,5	7,9	14,3	44,400	65,600	49,900	18,3	5,2	11,3	10,400	20,800	35,000	9,5	1,8	6,1	11,600	18,300	14,100	4,3	1,2	7	5,100	9,200	4,700	4,700
Doğu Marmara	3,3	1,3	4,4	18,700	31,100	30,400	5	1	5	24,100	52,300	22,600	28,1	3,3	22,1	54,000	47,400	64,200	21,8	2,8	12,1	28,900	22,100	24,500	9	2,2	7,8	11,400	17,500	16,400	3,6	1,1	5,7	5,600	9,600	6,000	6,000
Orta Anadolu	2,9	0,8	5,3	18,000	53,200	51,200	5	1	7	23,200	65,500	36,800	35,5	6,6	11,7	64,100	103,800	88,600	19,1	2,4	13,5	24,800	27,700	56,300	8,7	1,9	6,4	16,100	27,400	14,600	3,2	0,5	5,8	2,200	7,200	3,900	3,900
Orta Anadolu	2,6	1,5	4,6	15,900	41,700	32,600	5	2	5	19,400	84,200	21,300	40,3	4,9	23,2	59,100	66,600	130,200	16,3	5,2	13,4	8,500	26,000	14,500	9,8	3,4	8	11,500	35,700	17,800	3,1	1	5,7	4,700	9,400	5,400	5,400
Kuzeydoğu Anadolu	4,1	1,4	2,3	17,600	71,400	79,900	8	2	4	28,200	61,800	52,200	49,8	9,1	8,6	72,500	50,400	91,600	15,9	4,1	7,2	10,000	19,500	29,900	9,5	2,3	1,8	15,900	10,200	8,600	3,6	0,9	3,2	2,900	6,700	3,100	3,100
Güneydoğu Anadolu	2,1	0,5	4,9	15,400	38,900	46,900	5	1	6	27,100	71,700	41,400	28,3	6,2	20,5	81,700	99,900	106,000	15,4	4	10,6	23,300	20,500	35,700	7,8	2,5	5,2	13,100	35,000	19,900	2,6	0,5	4,1	1,500	3,100	3,800	3,800

Tablo 7: OECD Ülkelerinde 1.000.000 Kişi Başına Düşen Bilgisayarlı Tomografi Sayısı ile MR Sayısı ve Ülkelere Ait Bazı Göstergeler, 2012 (14, 15).

Ülkeler	1.000.000 Kişi Başına Düşen BT Cihazı Sayısı		1.000.000 Kişi Başına Düşen MR Cihazı Sayısı		Kişibaşı GSYİH		Kişibaşı Toplam Sağlık Harcaması		Doğumda Beklenen Yaşam Süresi		Toplam Sağlık Harcamalarında Kamu Harcamalarının Payı		Yaşlı Nüfus Oranı	
	Un.	Ozel	Un.	Ozel	Un.	Ozel	Un.	Ozel	Un.	Ozel	Un.	Ozel	Un.	Ozel
Avustralya	50,52	29,77	15,01	67,862	4500	67,862	4500	82	81	75,9	67,8	14,16	17,95	
Avusturya	14,62	11,21	8,83	52,488	4602	46,620	4896	81	81	70,1	75,9	14,87	14,87	
Şili	15,03	17,39	6,95	18,699	2077	15,245	1577	80	80	46,9	46,9	9,54	9,54	
Çek Cumhuriyeti	17,39	13,49	8,93	17,109	1447	18,699	2077	78	78	84,0	84,0	17,11	17,11	
Estonya	21,8	7,66	21,6	47,159	3559	17,109	1447	76	76	78,7	78,7	18,03	18,03	
Finlandiya	13,49	11,21	8,7	42,415	4288	47,159	3559	82	82	77,4	77,4	17,53	17,53	
Fransa	40,53	16,79	2,8	12,544	1803	42,415	4288	75	75	62,6	62,6	17,35	17,35	
Macaristan	16,79	9,23	2,8	42,505	3536	12,544	1803	81	81	80,5	80,5	-	-	
İzlanda	33,27	37,08	21,8	42,505	3890	42,505	3536	81	81	67,6	67,6	12,37	12,37	
İrlanda	33,27	37,08	12,4	33,396	2304	42,505	3890	82	82	59,8	59,8	10,69	10,69	
İsrail	33,27	37,08	3,0	33,396	2304	33,396	2304	82	82	77,3	77,3	20,81	20,81	
İtalya	37,08	24,48	24,6	33,915	3209	24,454	2291	81	81	54,5	54,5	12,22	12,22	
Kore	5,09	10,92	13,2	114,186	4578	24,454	2291	81	81	83,5	83,5	6,54	6,54	
Lüksemburg	15,34	15,34	2,2	10,033	1048	10,033	1048	77	77	50,6	50,6	16,53(2011)	16,53(2011)	
Meksika	10,92	15,34	11,8	49,932	5099	49,932	5099	83	83	85,8	85,8	-	-	
Hollanda	15,34	15,34	-	36,687	3182	36,687	3182	80	80	82,7	82,7	18,72	18,72	
Yeni Zelanda	15,34	15,34	5,4	13,383	1540	13,383	1540	77	77	69,2	69,2	-	-	
Polonya	15,34	15,34	6,3	22,488	2105	22,488	2105	76	76	69,7	69,7	-	-	
Slovakya	12,64	17,01	8,8	24,534	2667	24,534	2667	80	80	71,5	71,5	16,96(2011)	16,96(2011)	
Slovenya	17,01	34,64	14,8	31,563	2998	31,563	2998	82	82	73,0	73,0	17,90	17,90	
İspanya	13,62	8,66	20,8	82,834	6080	82,834	6080	83	83	65,8	65,8	17,28	17,28	
İsviçre	13,62	8,66	12,2	10,477	984	10,477	984	72	72	76,8	76,8	7,5*	7,5*	
Türkiye	23,7	23,7	6,8	39,286	3289	39,286	3289	81	81	84,0	84,0	14,14	14,14	
İngiltere	23,7	23,7	13,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Ortalama	23,7	23,7	13,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Ancak ABD'nin GSYİH'sı ile tıbbi cihaz sayısı İngiltere'den yüksek olmasına rağmen, İngiltere'nin yaşam beklentisi daha yüksektir. Bu durum sağlık harcamalarının etkinliğinin ve sağlık sisteminin de önemli faktörler olduğunu göstermektedir (19).

MR cihazı sayısının uluslararası karşılaştırmasını yaptığımızda, Türkiye'nin 10.4 ile 13.9 olan OECD ortalamasının altında kaldığı görülmektedir.

MR tetkik sayıları değerlendirildiğinde; 1,000 kişi başına yılda 102,7 tetkikle Amerika en fazla MR tetkiki yapılan ülkedir. Hemen ardından 1,000 kişi başına 97,4 tetkik sayısı Türkiye gelmektedir, Avusturya, İsveç, İsviçre ve İngiltere gibi ülkelerden bu konuda veri alınamamış olması karşılaştırmalı yorumun tam sağlıklı olamayacağına işaret etmektedir. Ancak İsrail ve Polonya gibi ülkelerde yıllık tetkik sayısının 20'nin altında olması bu husus üzerinde önemle durulması gerektiğine işaret etmektedir (20).

Tablo 7 incelendiğinde MR tetkik istenmesinde, Japonya'nın ön sıralarda yer aldığı görülmektedir. Bazı analistler, Japonya'da MR birimlerinde görülen artış, kısmen de olsa, satın alma kararlarında etkililik veya verimlilik konusunda resmi değerlendirme yapıl-

mamasına ve kalite ve uygunluk konusunda geç karar alınmasına bağlamaktadır. Teknolojinin erken benimsenmesi, Ar-Ge çalışmalarına önemli miktarda pay ayrılması ve yaygın şekilde uygulanması nedeniyle, Amerikan sağlık sistemi de MR ve tıbbi teknolojilerin yoğunlukla kullanıldığı bir diğer sağlık sistemi olmaktadır (21).

Yunanistan'da biyomedikal teknolojiye ulaşılabilirlik ve bunu etkileyen faktörler incelenmiş olup; sağlık alanında biyomedikal teknolojiye en fazla ulaşım sırasıyla; ultrasonografi (9.4), MRI ve CT (8.86), mamografi (8.83) olarak bulunmuştur. Teknoloji kullanımına katılımı en fazla etkileyen faktörler ise; tedavi sonucu (9.23), hastalığın ciddiyeti (9.11) ve teknolojinin uygunluğu (8.27)'dur. Ayrıca çalışmaya katılanların %68.1'i teknolojiye ulaşmadaki en büyük engel olarak, ekonomik nedenleri ve uzmanlaşmış insangücü eksikliğini göstermişlerdir (22).

Kişi başına düşen MR ve BT cihazı sayıları bağımlı değişken ve kişi başı GSYİH, kişi başı toplam sağlık harcaması, doğumda beklenen yaşam süresi ve sağlık harcamalarında kamu payı değişkenleri bağımsız değişkenler alınarak, poisson regresyon analizi uygulanmıştır. Değişkenler arasındaki ilişki incelendiğinde; GSYİH ile kişi başı toplam sağlık harcaması arasında ($r=0,962$, $p=001$) ve

GSYİH ile doğumda beklenen yaşam süresi arasında ($r=0,742$, $p=0,001$) yüksek derecede ilişki bulunduğundan, regresyon modelinde kişi başı toplam sağlık harcaması ve doğumda beklenen yaşam süresi değişkenleri çıkarılmış, bunun yerine GSYİH değişkeni kullanılmıştır.

MR değişkeni ile GSYİH, toplam sağlık harcamalarında kamu harcamalarının payı ve yaşlı nüfus değişkenleri arasında regresyon modeli uygulandığında; Tablo 8'de görüldüğü gibi sadece GSYİH değişkeninin modele katkısı anlamlıdır ($p=0,046$).

BT değişkeni ile GSYİH, toplam sağlık harcamalarında kamu harcamalarının payı ve yaşlı nüfus değişkenleri arasında regresyon modeli uygulandığında da; tablo 9'da görüldüğü gibi sadece GSYİH değişkeninin modele katkısı anlamlıdır ($p=0,003$). Bu durum, ülkelerin uyguladıkları farklı politikalarından ve politika belirleme sürecinde sağlık teknolojilerini algılama şeklinin farklılaşmasından dolayı, ülkelerdeki sağlık teknolojilerinin kullanımının değişmesine neden olabilmektedir. Sağlık teknolojilerinin kullanımındaki bu değişiklik, sadece farklı sağlık sistemlerinden, kültürel farklılıklardan, ülkenin özelliklerinden değil aynı zamanda sağlık sisteminin genel organizasyon yapısından da kaynaklanmaktadır (1).

Tablo 8: MR Cihazına Ait Regresyon Sonuç Tablosu(14)

Değişkenler	B	Standart Hata	% 95 Güven Aralığı		Hipotez Testi		
			Alt Sınır	Üst Sınır	Wald Ki-Kare	Serbestlik Derecesi	p
(Sabit)	321,835	830,3740	-1305,668	1949,338	,150	1	,698
GSYİH	,010	,0051	,000	,020	3,968	1	,046
Kamu Harcamaları	-7,802	14,1972	-35,628	20,024	,302	1	,583
Yaşlı Nüfus Oranı	66,931	38,1721	-7,885	141,747	3,074	1	,080

Bağımlı Değişken: MR
Model: (Sabit), GSYİH, Kamu Harcamaları, Yaşlı Nüfus Oranı

Tablo 9: BT Cihazına Ait Regresyon Sonuç Tablosu(14)

Değişkenler	B	Standart Hata	% 95 Güven Aralığı		Hipotez Testi		
			Alt Sınır	Üst Sınır	Wald Ki-Kare	Serbestlik Derecesi	p
(Sabit)	2058,810	1311,3342	-511,358	4628,978	2,465	1	,116
GSYİH	,024	,0081	,008	,040	8,913	1	,003
Kamu Harcamaları	102,684	60,2817	-15,466	220,834	2,902	1	,088
Yaşlı Nüfus Oranı	-36,836	22,4203	-80,779	7,107	2,699	1	,100

Bağımlı Değişken: BT
Model: (Sabit), GSYİH, Kamu Harcamaları, Yaşlı Nüfus Oranı

MR sayısı ile yukarıda belirtilen değişkenler arasında Spearman korelasyon analizi yapıldığında, kişi başına düşen MR sayısı ile kişi başı GSYİH incelendiğinde orta derecede bir ilişki ($r: 0,573$, $p=0,003$), MR sayısı ile doğumda beklenen yaşam süresi arasında orta derecede bir ilişki ($r: 0,484$, $p=0,017$), MR sayısı ile kişi başı sağlık harcaması arasında ($r: 0,515$, $p=0,001$) orta derecede bir ilişki bulunmuştur. Aynı değişkenler ile BT sayısı arasındaki korelasyon katsayısı incelendiğinde; BT cihazı ile GSYİH arasındaki korelasyon katsayısı ($p=0,480$, $p=0,015$) ile orta derecede bir ilişki, BT cihazı ile kişi başı sağlık harcaması arasında ($r=0,385$, $p=0,057$) zayıf derecede bir ilişki bulunmuştur.

Literatürde (23); yaşlı nüfus oranının tıbbi cihaz sayısını etkilediği belirtildiğinden, regresyon analizinde yaşlı nüfus ile MR/BT tıbbi cihaz verileri incelenmiş, ancak yaşlı nüfus oranının modele anlamlı bir katkı sağlamadığı görülmektedir (Sırasıyla p değerleri; 0,80 ve 0,88).

Ayrıca Tanı İlişkili Gruplar (DRG) gibi geri ödeme sistemlerinin tıbbi cihaz kullanımında etkili olduğunu belirten çalışmalar da bulunmaktadır. Çoğu vakada hastaların minimum hastanede kalma sürelerini, DRG ödeme sistemi belirlemektedir. Eğer hastalar ayaktan hizmet alarak tedavi olursa, maliyetlerde %80 azalma olacağı belirtilmektedir (23).

İngiltere, Fransa, İtalya, Avusturalya, İspanya'da DRG ödeme sistemi kullanılmaktadır. Ancak İngiltere kendi DRG (Healthcare Resource Groups (HRGs) sistemini uygulamaktadır. İtalya ve İspanya'da ise sağlık sistemi benzer olmasına rağmen kapsam ve finansmanla ilgili konularda ulusal kuralları uygulamakta olduğu, Fransa'da DRG tarifesi-nin düşük maliyetli tıbbi cihazları kapsadığı, İtalya da DRG ödemelerinde bölgeler arası farklılıklar bulunduğ/bölgesel farklılıklarının nedeninin de İtalya'da sağlık hizmetlerindeki desantralizasyondan kaynaklı olduğu iddia edilmektedir (1, 23).

Tartışma

Tıbbi cihaz kullanımının ülkeden ülkeye değişiklik gösterdiği görülmektedir. Bu durumun ülkelerin politik, ekonomik, sosyal, kültürel pek çok özelliğinden kaynaklandığı düşünülebilir. Bir diğer faktör de sağlık teknolojilerinin gelişmesinde hükümet desteğinin alınmamasıdır. Avrupa Birliği kapsamında yapılan çalışmalar, hükümetlerin sağlık teknolojilerinin gelişmesine katkıda bulunacak programlara düşük seviyede katkıda bulunduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalarda, bölgesel modellerde; kurumsal çerçeve, paydaşlar ve amaçlar açısından büyük farklılıklar görülmektedir. Bu heterojenlik sadece farklı uygulama aşamalarından değil aynı zamanda bölgesel sağlık hizmetlerinde sağlık teknolojilerini değerlendirmenin rolünün farklı algılanmasından da kaynaklanmaktadır (1).

Sağlık teknolojilerinin değerlendirilmesi, tıbbi cihazların sınıflandırılması ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Örneğin Amerika Birleşik Devletlerinde tıbbi cihazlar risklerine göre FDA tarafından belirlenen şekilde sınıflandırılmaktadır. Sınıflama seviyesi arttıkça, hastalığın riski ve düzenleyici kontroller artmaktadır (24). Henschke ve ark.(25) tarafından yapılan çalışmada; Avrupa Birliği ya da OECD'nin de içinde bulunduğu tıbbi cihazlara ait farklı sınıflamalar olduğu ancak bu sınıflamalar yeterli olmadığı için yeni bir sınıflama modeli geliştirildiği belirtilmektedir. Bu durum tıbbi cihazların değerlendirilmesinin, sınıflamasının her ülkede değişiklik gösterebileceğini, gerek görülen hastalık örüntülerinin, hastalık risklerinin gerekse sağlık sistemleri, sağlık politikaları gibi faktörlerin gözönünde bulundurulması ve her ülkenin kendi standartlarını oluşturması gerektiğini düşündürmektedir.

Bölgesel farklılıkları gözönünde bulundurarak bölgelerde kullanılan tıbbi cihazların verimli ve etkili kullanılıp kullanılmadığı; bölgelerin nüfusu, görülen hastalıkları hatta ilerde görülmesi

muhtemel sağlık sorunları incelenerek başka tıbbi cihazlara ihtiyaç olup olmadığı belirlenmeli ve cihazların klinik sonuçlarına yönelik çalışmalar yapılmalıdır. Sağlık sistemindeki değişikliklerin tıbbi cihaz kullanımını nasıl etkilediği, ne tür düzenlemelere gereksinim duyulduğu incelenmelidir.

Sonuç

Tıbbi cihaz teknolojileri; hastalara doğru teşhis konulmasını, hastaların daha erken taburcu olmalarını, tedaviyi daha hızlı tamamlamalarını, ayaktan tedavi olmalarını sağlayarak yatan hasta maliyetlerini azaltmaktadır.

Aynı zamanda hastanelerde verimliliğin yükseltilmesi söz konusu olduğunda da ele alınacak önemli konulardan biridir. Çünkü hastanelerdeki teknoloji verimlilik, toplam verimliliğin önemli bir bileşenidir. Hastanelerdeki tıbbi teknolojilerin, yoğun teknoloji özelliğini göstermesi bir bütün olarak hastane verimliliğini doğrudan etkileyen bir faktör olarak karşımıza çıktığında, hastanelerin giderek teknoloji yoğun işletmeler haline gelmesi de örgütsel etkinlik açısından bu teknolojilerin önemini artırmaktadır (26).

Tıbbi cihazların kullanımı hem hastalıklara tanı koyulmasında, tedavi edilmesinde hem de hastalıkların rehabilitasyonunda önemli bir yere sahiptir. Bu nedenle, kullanılacak olan tıbbi cihazların kapasitesi, niteliği ve sayısı sağlık kuruluşlarının ihtiyaçlarına göre belirlenmelidir. Tıbbi cihaz sayısının ihtiyaca uygun olarak belirlenmemesi, tıbbi cihazın asıl ihtiyacı karşılamaması ve gerekli nitelik ve nicelikte personele sahip olunmaması durumunda ise; tedarik edilen cihaz kullanılmamaktadır. Bu durumda sağlık kuruluşlarının acil ihtiyacına uygun tıbbi cihazın karşılanamamasına ve ihtiyaç dışı tıbbi cihaz elde edilmesine neden olacaktır. Sağlık kuruluşlarının etkin ve verimli bir şekilde hizmet üretebilmeleri, tıbbi cihazların etkin ve verimli bir şekilde kullanılmasına bağlıdır.

KAYNAKLAR

1. Ciani O, Tarricone R, Torbica A. Diffusion and use of health technology assessment in policy making: What lessons for decentralised healthcare systems?. *Health Policy* 2012; 194– 202.
2. Taylor R, Taylor R. What Is Health Technology Assessment?. Harward: Harvard Medical Communication 2009.p.1-6.
3. Standaert CJ. Health Technology Assessment: At the Junction of Evidence, Policy, and Reimbursement. *Practice Management* 2015; 7: 203-205.
4. Martelli N, Hansen P, Brink H et al. Combining multi-criteria decision analysis and mini health technology assessment: A funding decision-support tool for medical devices in a university hospital setting. *Journal of Biomedical Informatics* 2016; 59; 201-208.
5. Migliore A. Technology assessment of innovative medical devices in Europe. *Expert Review of Medical Devices* 2016; 13: 1-7.
6. Yılmaz AG. Ankara’da Faaliyet Gösteren Tıbbi Cihaz Firmalarının Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) Hakkındaki Görüşleri. Yüksek Lisans Tezi, Başkent Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, 2015.
7. Califf RM. Evaluation of diagnostic imaging technologies and therapeutics devices: Better information for better decisions: Proceedings of a multidisciplinary workshop. *Results of Expert Meetings* 2005; 152; 50-58.
8. Ertuğrul E. Ankara Tıbbi Cihazlar Sektör Analizi, Ekonomik ve Sosyal Araştırmalar Müdürlüğü Türkiye Kalkınma Bankası. 2013; 1-178.
9. Kontaxakis G, Bourbakis N, Nikita KS, et al. Introduction to the special issue on biomedical image Technologies. *Computerized Medical Imaging and Graphics* 2010; 34:415–417.
10. Cıvı M. Tıbbi Cihaz Kalibrasyonu Önemini Sağlık Çalışanları Tarafından Bilinç Düzeyinin Ölçülmesi. Yüksek Lisans Tezi, Türk Hava Kurumu Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, 2014.
11. Kiper M. Dünyada ve Türkiye’de tıbbi cihaz sektörü ve strateji önerisi. *Türkiye Teknoloji Geliştirme Vakfı* 2013; 1-226.
12. Gökgöz K- B. Veri madenciliği ile tıbbi cihaz bakım karar modeli. Yüksek Lisans Tezi, Başkent Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü 2015.
13. Kalkınma Bakanlığı Onuncu Kalkınma Planı 2014-2018. Tıbbi cihaz ve tıbbi malzeme çalışma grubu raporu. Kalkınma Bakanlığı, 2014; 1-68.
14. OECD. (2012). 15.06.2015 tarihinde www.oecd.org/ adresinden erişildi.
15. World Bank. (2012). 15.06.2015 tarihinde data.worldbank.org adresinden erişildi.
16. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2013. Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, 2014; 1-173.
17. Daştan İ, Çetinkaya V. OECD ülkeleri ve Türkiye’nin sağlık sistemleri, sağlık harcamaları ve sağlık göstergeleri karşılaştırması. *Sosyal Güvenlik Dergisi* 2015; 5:104-134.
18. Ersöz F. Türkiye ile OECD ülkelerinin sağlık düzeyleri ve sağlık harcamalarının analizi. *İstatistikçiler Dergisi* 2008; 2:95-104.
19. Türkiye Ekonomi Politikaları Araştırma Vakfı. Artan sağlık harcamaları temel sağlık göstergelerini nasıl etkiliyor?. 2010; 1-6.
20. Aydın, S. (2014). OECD Verileri Penceresinden Türkiye’nin Sağlık Durumu. 15.06.2015 tarihinde <http://www.sdplat.com> adresinden erişildi.
21. Mertler A A. Türkiye’de tıbbi cihazların sayısal durumu ve OECD ülkeleri ile karşılaştırmaları. *Uluslararası Sağlık Yönetimi ve Stratejileri Araştırma Dergisi* 2015; 1:52-70.
22. Tsiantou V, Skroumpelos A, Mylona K, et.al. Physicians views on biomedical technology in Greece. *Value in Health* 2010; 7: 407.
23. Wilkinson G, Drummond, M. Impact of reimbursement policies on the adoption of medical devices in an outpatient setting. *Health Policy and Technology* 2014; 3: 281–286.
24. Jarow JP, Baxley JH. Medical devices: US medical device regulation. *Urologic Oncology* 2015; 33: 128-132.
25. Henschke C, Panteli D, Perleth M et al. Taxonomy of Medical Devices in the Logic of Health Technology Assessment. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2015; 5:324-330.
26. Mollahaliloğlu S, Arı H, Öncül H, Gürsöz H. Türk sağlık sektöründe tıbbi cihazların sayısal durumu, bölgesel dağılımı ve oecd ülkeleri ile karşılaştırmalar. *Sağlık İdaresi Dergisi* 2009; 12: 69-86.

Ekvator Ginesi Cumhuriyeti'nden Gelen Hastada Ateş, Bulantı, Kusma: Ebola mı? Sıtma mı?

Fever, Nausea, Vomiting in a Patient coming from Republic of Equiteral Guinea: Is it Ebola or Malaria?

Ayşegül Yeşilkaya¹, Melike Hamiyet Demirkaya¹, Özlem Azap¹, Hande Arslan¹

¹ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Çok bulaşıcı olan Ebola virusu hastalığının (EVH) kliniğinde sık görülen belirtiler ateş, halsizlik, kusma, ishal, iştahsızlık ve baş ağrısı olup, laboratuvar tetkiklerinde de lökopeni, trombositopeni ve karaciğer enzimlerinde yükseklik görülür. Son EVH salgınının görüldüğü Sahra altı Afrika'sında endemik görülen diğer enfeksiyonların başında sarı humma, sıtma ve enterik ateş gelir.

Bu raporda, klorokin dirençli komplike olmayan *Plasmodium falciparum* sıtma tanısının ince-kalın damla kan yayması ile konulması ve artemeter-lumefantrin ile başarıyla tedavi edilmesi tartışılmaktadır. EVH salgınının devam ettiği 2014 yılında Afrika'dan gelen hasta acil servise titreme, ateş, bulantı, kusma, iştahsızlık, öksürük, baş ağrısı, yaygın vücut ağrısı ile başvurdu. Sahra altı Afrika'sında yer alan Ekvator Ginesi Cumhuriyeti (EGC)'nin başkenti Malabo şehrinin olduğu Bioko Adası'nda iş nedeni ile bir ay bulunan olgunun bu süre zarfında herhangi bir şikayeti olmamış. Seyahat dönüğü ilk hafta şikayetleri başlamış ve başvurduğu sağlık kuruluşlarında semptomatik tedavi verilmiş. Afrikada bulunduğu dönemde Seyahat Sağlığı Merkezi'nin önerilerine rağmen ne sıtma kemoprofilaksisini almış ne de sivrisinek ısırığından korunma önerilerine uymuş. Başvurusunda hastanın bilinci açık, koopere ve oryente idi. Meninks irritasyon bulguları negatifti. Ateş ve taşikardi dışında tüm fizik muayenesi normaldi. Özgeçmişinde bir hastalık, operasyon ve ilaç kullanımı öyküsü yoktu. Ön laboratuvar tetkiklerinde lökopeni, trombositopeni, hafif aminotransferaz ve kreatinin yüksekliği saptandı. İdrar analizinde hafif proteinüri, mikroskopik hematüri ve glukozüri vardı. Hastanın semptomları, fizik muayene ve ön tetkik sonuçları spesifik bir enfeksiyon odağı düşündürmedi. Ancak EVH salgın döneminde Afrika'dan gelen ateşli bu olguda ivedilikle salgın ilişkili EVH ile sıtma ayırıcı tanısı mutlaka yapılmalıydı. Giemsa ile boyanmış ince ve kalın damla kan yaymalarında *P. falciparum* parazite ait taşlı yüzük ve walkman kulaklığı şeklinde halka trofozoitleri görüldü. EVH'nin görüldüğü ülkelere sınır komşusu olmasına rağmen EGC'nden bildirilen EVH olgusu olmaması ve periferik yaymada parazitin trofozoitlerinin görülmesi sonucunda hastaya sıtma kesin tanısı konuldu. EGC'de *P. falciparum* sıtmasında klorokin dirençli olduğundan artemisininli kombinasyonlardan artemeter-lumefantrin tedavisi başlanan hasta şifa ile taburcu edildi.

Uluslararası iş ve turizm amaçlı seyahatler nedeniyle yurtdışı kaynaklı sıtma olgularının ülkemizde artarak görülmeye devam edecektir. Seyahat öyküsü olan ateşli hastalarda seyahat güzergahına özgül endemik ve epidemik enfeksiyon hastalıkları ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Anahtar Sözcükler: *Plasmodium falciparum*, *Ebola Virus Hastalığı*, *Seyahat Sağlığı*, *Sıtma*, *Artemeter-Lumefantrin*.

The most common clinical features of very contagious Ebola virus disease are fever, fatigue, vomiting, diarrhea, loss of appetite and headache whereas leucopenia, thrombocytopenia and elevated liver enzymes are the most prominent laboratory results. The other common endemic infectious diseases in sub-Saharan Africa where the last Ebola outbreak has been occurred are yellow fever, malaria and enteric fever.

In this report, chloroquine-resistant uncomplicated *P. falciparum* malaria diagnosed by thin-thick blood smear and successfully treated with artemether-lumefantrine therapy were described. The patient, who came from Africa during the period of Ebola outbreak in 2014, admitted to our emergency service with the complaints of chills, fever, nausea, vomiting, loss of appetite, cough, headache and body aches. The patient was in the capital city named Malabo located on Bioko Island of Republic of Equatorial Guinea for a month because of business. He did not have any symptoms during that time in Africa. The complaints began within a week returning from trip and symptomatic therapy was given by different health centers. He neither had taken malaria chemoprophylaxis regularly nor had avoided mosquito bites while in Africa despite the recommendations of Travel Health Center. The patient was conscious, cooperated and oriented. The signs of meningeal irritation were negative. Physical examination was normal except fever and tachycardia. His past medical history was unremarkable. Preliminary laboratory results revealed leucopenia, thrombocytopenia, mildly elevated both aminotransferases and creatinine. Urine analysis revealed mild proteinuria, microscopic hematuria and glucosuria. The symptoms, physical examination and preliminary laboratory test results were not enough to make a focal infection diagnosis. However the differential diagnosis between malaria and Ebola virus disease should be done urgently in a feverish patient returned from Africa during Ebola outbreak period. *P. falciparum* ring and headphone appearance forms of trophozoites were seen in Giemsa stained thin and thick blood smears. Although Republic of Equatorial Guinea is a country having boundaries to the Ebola outbreak countries; there was no notified Ebola case during that time. The definitive diagnosis of malaria was done when this information and malaria trophozoites in blood smear were considered as a whole. The case treated successfully with an artemisinin-based combination named artemether-lumefantrine as because *P. falciparum* malaria is chloroquine resistant in the Republic of Equatorial Guinea. Imported malaria cases will continue to increase in the future in our country as because to accelerating international travel due to business or tourism.

Endemic and epidemic infectious diseases pertaining to travel itinerary in a feverish patient returned from travel should be considered in the differential diagnosis.

Key Words: *Plasmodium falciparum*, *Ebola Virus Disease*, *Traveler Health*, *Malaria*, *Artemether-Lumefantrine*.

Geliş Tarihi : 08.09.2016 • Kabul Tarihi: 05.10.2016

İletişim

Yrd. Doç. Dr. Ayşegül Yeşilkaya

E-posta: yesilkaya72@yahoo.com
Tel: 0 312 203 66 04

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 06490 Ankara, Türkiye.

En önemli paraziter hastalık olan sıtmanın prevalansı, insidansı ve mortalitesi 2015 yılında >%60 azalarak Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) hedefine ulaşılmıştır (1). Erken dönemde ve ilaç direnç paternleri dikkate alınarak duyarlı olduğu bilinen antiparaziter ilaçlar ile tedavi edilmediğinde *P. falciparum* sıtmasının morbidite ve mortalitesi diğer *Plasmodium* türlerine kıyasla yüksektir (1). Ülkemizde *P. vivax* sıtma endemik görülürken, *P. falciparum* sıtma olguları impoite vaka olarak Afrika, Asya, Arap yarımadasından dönen kişilerde görülmektedir (2).

En bulaşıcı virüslardan olan Ebola virüsü 1976 yılından itibaren Afrika'da morbiditesi ve mortalitesi yüksek 25 salgın yapmış, Zaire kaynaklı 26. salgın tarihin en büyük Ebola salgını olarak kabul edilmiştir (3). Son büyük Ebola Virüsü Hastalığı (EVH) salgınında 13 Nisan 2016 tarihine kadar laboratuvar ile doğrulanmış 15,261 vakanın 11,325'i

ölmüştür (4). Vaka yönetim rehberinde EVH hakkında bilgi, hastalığın görüldüğü ülkeler ve ayırıcı tanıda öncelikle sıtmanın yer alması gerektiği yazılmıştır (5).

Bu raporda, Ebola salgını döneminde Afrika ülkesi Ekvator Ginesi Cumhuriyeti (EGC)'den dönen ateşli hastada artemeter-lumefantrin ile tedavi edilen impoite komplike olmayan klorokin dirençli *P. falciparum* olgusu sunulmuştur.

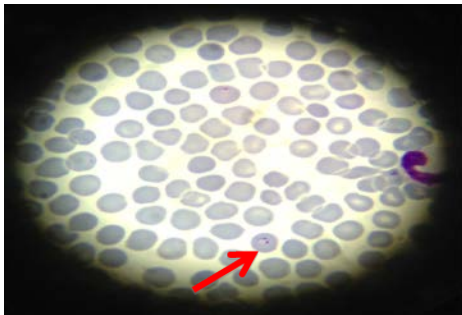
Olgu Sunumu

Kırk yaşındaki erkek hasta üç gündür olan titremeli ateş, bulantı, kusma, iştahsızlık, baş ağrısı, kuru öksürük ve yaygın vücut ağrısı ile acil servise başvurdu. İş seyahati nedeni ile Kasım-Aralık 2014 tarih dilimini EGC'nin başkentini Malabo şehrinin olduğu Bioko Adası'nda geçiren hastaya Türkiye'ye döndükten bir hafta sonra şikayetleri başlayınca başvurduğu sağlık merkezlerinde semptomatik tedavi verilmiş. Seyahati

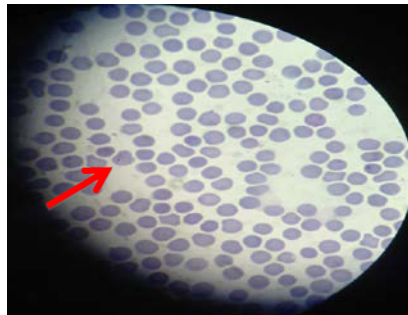
süresince başka bir Afrika ülkesine gitmeyen hastanın kene-kemirgen-maymun teması öyküsü bulunmamaktaydı. Seyahat Sağlık Merkezi'nin önerdiği aşılardan yapıldığını ancak kemoprofilaksi ilaçlarını kullanmadığını ve sivrisinek ısırığından korunmadığını ifade etti. Fizik muayenesinde ateşi 38°C, nabızı ritmik ve 105 atım/dakika, bilinci açıktı. Solunum, kardiyovasküler, gastrointestinal ve genitoüriner sistem enfeksiyonuna ait fizik muayene bulgusu saptanmadı. Başvuru laboratuvar tetkiklerinde lökopeni, trombositopeni, uzamış PT zamanı, hafif yükselmiş karaciğer enzimleri ile kreatinin yüksekliği saptandı. İdrar analizinde proteinüri (250 mg/dl), hematüri (8 eritrosit/saha) ve glukozüri (50mg/dL) dışında patolojik sonuç yoktu. Tıbbi özgeçmişinde özellik yoktu. Giemsa boyalı ince ve kalın damla yaymalarında *P. falciparum* trofozoitleri (Şekil 1-2) görülen hasta yatırılarak İl Halk Sağlık Müdürlüğü'nden temin edilen oral artemeter-lumefantrin (20mg/120mg) kombine formu 2x4 tablet olarak başlandı. İlk ilaç dozunu bir saat içinde kusan hastaya ilk dozun tekrarı verildi. İl Sıtma Savaş Birimi *P. falciparum* sıtma tanısını teyit etti. Klinik seyrinde 48. saatte lökosit ve trombosit sayımları sırasıyla 1950/ μ L ve 26000/ μ L değerlerine kadar düştükten sonra normal değerlere yükseldi. Bilinç bulanıklığı, hiponatremi ve hipoglisemisi olmadı. Parazitemi üçüncü gün kayboldu. Olası bakteriyel ko-enfeksiyonlarını saptayabilmek için yatışında alınan iki kan kültüründe üreme olmadı. Oral artemisinli kombinasyon tedavisi üç güne tamamlanarak şifa ile taburcu oldu. Kontrolünde bütün anormal laboratuvar değerlerinin normale döndüğü teyit edildi (Tablo 1).

Tablo 1. Hastanın laboratuvar test sonuçları

	Başvuru	3. gün	8. gün
Lökosit(/ μ L)	3780	3350	7910
Trombosit (/ μ L)	42900	42000	271000
Hemoglobin (g/dL)	16.2	13.4	14.5
Üre (mg/dL)	24	14	18
Kreatinin (mg/dL)	1.26	0.76	1.03
AST (U/L)	75	51	31
ALT (U/L)	86	61	54
LDH (U/L)	542	-	-
Total bilirubin (mg/dL)	3.1	1.2	-
Direkt Bilirubin(mg/dL)	1.75	0.52	-
PTZ (saniye)	16.2	15.5	12.8
D-Dimer	7.1	1.62	-
CRP (mg/L)	184.83	130.82	10.69
Glukoz (mg/dL)	168	168	190
Sodyum (mmol/L)	136	134	140
Prokalsitonin (ng/ml)	0.2	-	-



Şekil 1: *P. falciparum* parazitiine ait walkman kuşaklılığı şeklinde trofozoit formu (ok ile gösteriliyor)



Şekil 2: *P. falciparum* parazitiine ait taşlı yüzük şeklinde trofozoit formu (ok ile gösteriliyor)

Tartışma

EGC; kuzeyde Kamerun, güney ve doğusunda Gabon, batıda Atlantik Okyanusu ile çevrili ülkedir. Başkent Malabo anakaranın kuzeybatısında Bioko adasında (6). DSÖ raporuna göre 2013 yılında EGC'nde doğrulanmış sıtma olgu sayısı 20417'dir ve tamamında *P. falciparum* türü etkindir (6). Gabon EVH'nın görüldüğü bir ülke iken, komşusu EGC'nde EVH vakası bildirilmemiştir (5).

Salgın döneminde Afrika'dan gelen ateşli ve bisitopenik bu olguda öncelikli olarak çok bulaşıcı olan EVH ile sıtmanın ayırıcı tanısının yapılması alınacak enfeksiyon kontrol önlemleri açısından önemliydi. Gabon'un sınır komşusu olmasına rağmen EVH vaka yönetim rehberinde vaka bildirilen ülkeler arasında EGC'nin olmaması, hastanın EVH vakası ile epidemiyolojik bağlantısının olmaması ve maymun teması olmaması nedeniyle EVH ön tanısından uzaklaşarak, sıtma ön tanısı üzerinde duruldu. İnce-kalın damla yaymalarında parazitin trofozoitlerinin görülmesi ile sıtma tanısı doğrulandı.

EVH ayırıcı tanısında başta sıtma ve enterik ateş yer almaktadır (3). Sıtma ile ko-enfekte enterik ateş gibi bakteriyel enfeksiyonların da görülebilmektedir (7). Bu olguda da olası bakteriyel ko-enfeksiyonu ekarte edebilmek için kan kültürü alınmış ve üreme olmamıştır.

DSÖ tanımına göre ciddi sıtmanın klinik ve laboratuvar parametrelerini karşılamayan bu olgu komplike olmayan *P. falciparum* sıtma olgusudur (8). EGC'nde

sıtma olgularının %85'i klorokine dirençli *P. falciparum* ilişkili olup, tedavide ilk seçenek artesunat-amodiakin kombinasyonudur (6,9). Bu bilgi doğrultusunda olgumuzu klorokin dirençli olarak kabul ederek üç günlük artemeter-lumefantrin 2x4 tablet tedavisini verdik. Artemeter-lumefantrin kombinasyonunda lumefantrin tedavi başarısızlığının nedenleri ilaç direnci olması, hasta uyumsuzluğu, ilaç dozunun kusulması, ilacın yağlı yiyecekler ile alınmadığında emiliminin az olması ve hasta kilosuna göre yetersiz doz verilmesidir (8,10). Bu olguda tedavi başarısızlığına uğramamak için kusma sonrası ilk doz tekrar verildi ve ilaçlarını yağlı gıda ile alması sağlandı. Bu olguda tedaviye yanıtın hızlı alınmasında; hastanın erken dönemde tanı alması, hiperparazitemisinin olmaması, tanı aldıktan sonra dört saat gibi kısa sürede etkili antiparaziter tedaviye başlanması ve yağlı gıda ile ilaç emiliminin artırılmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz.

İster iş ister turistik amaçlı olsun farklı bir ülkeye seyahate gitmeden önce mut-

laka o ülkede karşılaşılabilecek enfeksiyon hastalıkları hakkında bilgi almak, bu hastalıklardan aşı ile veya koruyucu yaklaşım önerileriyle korunmak amacıyla ülkemizde Seyahat Sağlığı Merkezleri'ne başvurmak önemlidir. Bu olgu çalıştığı firmanın yönlendirmesi ile bu merkeze başvurmuş, gerekli aktif immünizasyonlarını yaptırmış. Ancak sıtma kemoprofilaksi ilacını kullanmadığı gibi sivrisinek ısırtığından korunmanın basit önlemlerine de uymamış. Ülkemizden bildirilen importe olgularda kemoprofilaksiye uyum olmadığı anlaşılmaktadır ve bu konuya hassasiyet gösterilmelidir (2,10-12).

Kuru sezon döneminde Afrika ülkelerinden Türkiye'ye dönen ateşli kişilerde sıtma ve enterik ateş mutlaka ayırıcı tanıda yer almalıdır. EVH'nın da aynı coğrafyada görülüyor olması nedeniyle hangi ülkelerde EVH görüldüğü güncel bilgisine ulaşılmalı; her koşulda ince-kalın damla kan yaymaları yapılarak sıtma açısından değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. World Malaria Report 2015. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/200018/1/9789241565158_eng.pdf
2. Arslan F, Mert A, Batirel A, et al. Imported Plasmodium falciparum malaria in Istanbul, Turkey: risk factors for severe course and mortality. Trop Doct 2013;43:129-133.
3. Pullukcu H. Ebola hemorrhagic fever. J Inf Dis-Special Topics 2015;8:70-74.
4. Centers for Disease Control and Prevention. 2014 Ebola Outbreak in West Africa. <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/2014-west-africa/>
5. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Ebola virüs hastalığı vaka yönetim rehberi. http://www.thsk.gov.tr/dosya/birimler/zoootik_hastaliklar_db/dokumanlar/ebola/EVH_Vaka_Yonetim_Rehberi_Guncelleme_01_Haziran_2015.pdf
6. World Health Organization. World Malaria Report 2015. African region Equatorial Guinea. http://www.who.int/malaria/publications/country-profiles/profile_gnq_en.pdf
7. Sümer S, Ural G, Ural O. Plasmodium falciparum and Salmonella typhi co-infection: a case report. Mikrobiyol Bul 2014;48:174-178.
8. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. 2015, 3rd ed. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. www.who.int
9. Infectious Diseases Related to Travel. Yellow Fever & Malaria Information, by Country. <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/infectious-diseases-related-to-travel/yellow-fever-malaria-information-by-country/equatorial-guinea#seldyfm707>
10. Ülçay A, Karaahmetoğlu G, Turhan V, et al. The management of therapeutic failure in a falciparum malaria patient under oral arthemether-lumefantrine therapy. Türkiye Parazitoloj Derg 2014;38:61-77.
11. Demiraslan H, Erdoğan E, Türe Z, et al. Evaluation of imported Plasmodium falciparum malaria cases: the use of polymerase chain reaction in diagnosis. Mikrobiyol Bul 2013;47: 668-676.
12. Altun HU, Gül YK, Vudalı E, et al. Plasmodium falciparum malaria case originating from Uganda. Türkiye Parazitoloj Derg 2013;37:229-232.

Percutaneous Repair in A Patient with Iatrogenic Subclavian Artery Pseudoaneurysm

İyatrojenik Subklavyen Arter Psödoanevrizmasında Perkütanöz Tamir

Veysel Özgür Barış¹, Ozgür Ulaş Özcan¹, Hüseyin Göksülük¹, Deniz Kumbasar¹

¹ Ankara University School of Medicine, Department of Cardiology

Central vein catheterization is a common procedure but it has potential fatal complications such as pneumothorax, hemothorax or arterial injury. We present a 74 year old female who was suffered a subclavian artery pseudoaneurysm because of accidental arterial puncture during the subclavian venous catheterizations. The patient was treated by stent graft by percutaneously due to high surgical risk.

Key Words: *Subclavian Artery Pseudoaneurysm, Percutaneous Intervention*

Santral ven kateterizasyonu sıklıkla kullanılan fakat pnömotoraks, hemotoraks veya arteriyel hasar gibi ciddi komplikasyonları olabilecek bir işlemdir. Bu yazıda, subklavyen venöz kateterizasyon sırasında gelişen subklavyen arter psödoanevrizması olan 74 yaşında kadın hastayı takdim ettik. Hastaya yüksek cerrahi risk nedeniyle perkütan yol ile greft stent ile tedavi edildi.

Anahtar Sözcükler: *Subklavyen Arter Psödoanevrizması, Perkütan Girişim*

A 74-year-old female was admitted to emergency service with dyspnea, orthopnea and fatigue of nearly two weeks history. She had a history of atrial fibrillation and dilated cardiomyopathy. Her medications included ramipril, metoprolol and warfarin. Physical examination revealed right jugular venous distention, 3+ pitting pretibial edema, 4/6 pansystolic murmur at apex and inspiratory crackles at the base and middle zone of the lung. Electrocardiography showed atrial fibrillation with rapid ventricular rate. Transthoracic echocardiography revealed dilated left ventricle and EF was 15%. After diagnosis of acute heart failure, the patient was referred coronary intensive care unit for intravenous diuretic and inotrop therapy. Right subclavian venous catheterizations were attempted to measure central venous pressure. However, accidental arterial puncture during the procedure was noted. After intravenous inotrop therapy was stopped, subclavian vein introducer sheath was removed. Two days later, the patients developed a continuous right upper chest pain with radiation to the right forearm. Repeated physical

examination revealed a pulsatile mass measuring nearly 3x3 cm in the right supraclavicular region with to and fro murmur and absent right radial artery pulsation (Figure 1). Color Doppler ultrasound revealed a 35x24 mm sized pseudoaneurysm communicating between the right subclavian artery (SCA). After multidisciplinary consultation, the patient was transferred to the coronary angiography unite for endovascular treatment.



Figure 1: Physical examination revealed a pulsatile mass measuring nearly 3x3 cm in the right supraclavicular region

Under local anesthesia, the right common femoral artery as accessed percutaneously and an 8-Fr introducer was placed. With a 0.038-inch 150-cm guide wire the

Received : June 28,2016 • Accepted: Oct 03,2016

Corresponding Author:

Barış, Veysel Özgür MD

E-mail: veyselozgurbaris@yahoo.com

Phone: +90312-508 68 89

Ankara University School of Medicine Ankara İbn-i Sina Hospital 12th Floor Sıhhiye, Ankara

tip of a 6-F Right Judkins catheter was positioned at the origin of the right SCA. Selective angiography of the right SCA confirmed the pseudoaneurysm with a narrow neck between the anterior wall of the right SCA (Figure 2). A 5 mm x 25 mm balloon-expandable Viabahn graft-stent (W. L. Gore and Associates, Flagstaff, Arizona) was implanted to the right SCA to exclude the pseudoaneurysm from the arterial lumen. The final right SCA angiogram demonstrated successful total occlusion of the pseudoaneurysm and patency of vertebral, internal mammarian artery and distal SCA (Figure 3). After the procedure, right forearm pain was improved and right radial pulsation was recovered. Two days later, the patient was discharged with aspirin, clopidogrel, warfarin and standard medications for heart failure.

Central vein catheterization is a common procedure performed for measurement of central venous pressure or ultra filtration therapy for acute decompensated heart failure (1). Commonly blind technique guided by surface landmarks was used by cardiology specialists (2). This technique can lead to multiple punctures that may result in potential complications such as pneumothorax, hemothorax and arterial injury (2). Especially, in a non-compressible artery such as SCA, arterial puncture may cause formation of a pseudoaneurysm, arteriovenous fistula, and uncontrolled hemorrhage into soft tissues and adjacent pleural space (3). Small pseudoaneurysms of SCA may be asymptomatic while pulsatile mass, hematoma, neurological and airway compression, mediastinal syndrome, upper limb ischemia, and heart

failure may ensue from large pseudoaneurysms (3). Such complications may warrant urgent treatment.

Percutaneous treatments (stent graft, embolization, balloon temporary occlusion, thrombin injection, and closure device) have become attractive alternatives to conventional surgery for the treatment of pseudoaneurysms (2). In our case, surgical repair was considered to be high risk because of patient clinical condition and large size of the pseudoaneurysm. Therefore, percutaneous treatment with covered stent was considered the first line treatment.

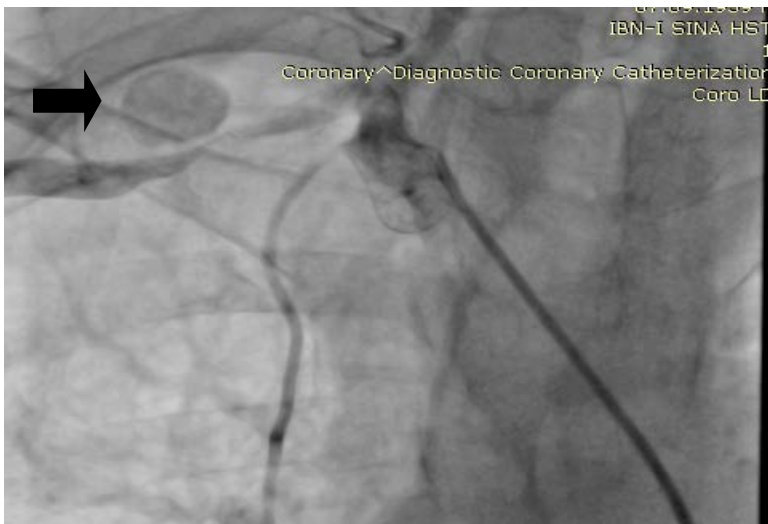


Figure 2: Selective angiography of the right SCA confirmed the pseudoaneurysm with a narrow neck between the anterior wall of the right SCA

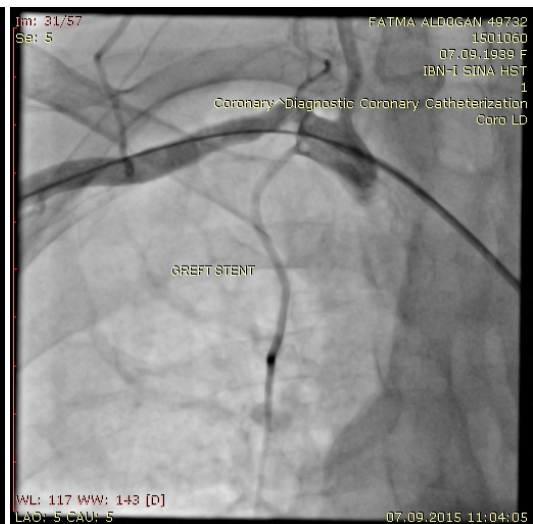


Figure 3: The final right SCA angiogram demonstrated successful total occlusion of the pseudoaneurysm and patency of vertebral, internal mammarian artery and distal SCA

REFERENCES

1. Lin, C.H., Wu HS, Chan DC, et al., The mechanisms of failure of totally implantable central venous access system: analysis of 73 cases with fracture of catheter. *Eur J Surg Oncol*, 2010. 36: p. 100-103.
2. Petrocheilou, G., Kokkinis, C., Stathopoulou, S., et al., Iatrogenic pseudoaneurysm of the brachiocephalic artery: a rare complication of Hickman line insertion. *Int Urol Nephrol*, 2008. 40: p. 1107-1110.
3. Kusminsky, R.E., Complications of central venous catheterization. *J Am Coll Surg*, 2007. 204: p. 681-696.

Radial Artery Pseudoaneurysm After Transradial Coronary Angiogram: A Mostly Overlooked Complication

Sıklıkla Atlanan Komplikasyon: Transradial Koroner Anjiyografi Sonrası Gelişen Radial Arter Psödoanevrizması

Veysel Özgür Barış¹, Özgür Ulaş Özcan¹, İrem Müge Akbulut¹, Eralp Tutar¹

¹ Ankara University School of Medicine, Department of Cardiology

Radial arter, tanısal ve girişimsel kalp kateterizasyon işlemleri için önerilen güvenli girişim yeridir. Bu yazımızda, antikoagülan tedavi altında transradial anjiyografi olduktan 10 gün sonra radial arter psödoanevrizması gelişen 73 yaşında kadın olguyu takdim ettik. Ultrasonografi aracılı kompresyonun başarısız olması nedeniyle, hastada cerrahi tedavi uygulandı. Antikoagülan tedavi altında transradial anjiyografi yapılan hastalarda, işlem sonrası dikkatli takip önermekteyiz.

Anahtar Sözcükler: *Radial Arter, Psödoanevrizma, Koroner Anjiyografi, Komplikasyon*

Radial artery is suggested as a safe access for diagnostic and interventional cardiac catheterization. We present a 73 year old female who was suffered a radial artery pseudoaneurysm 10 days after transradial coronary angiography while under anticoagulation therapy. Prolonged ultrasound guided compression was unsuccessful and the patient was treated with surgical repair. We suggest careful observation after transradial catheterization for patients under anticoagulant therapy.

Key Words: *Radial Artery, Pseudoaneurysm, Coronary Angiogram, Complication*

Transradial access is recommended during percutaneous coronary diagnostic and interventional procedures, especially among patients with acute coronary syndromes and patients under anticoagulation therapy. Radial artery is more favorable for vascular access than femoral artery because of owning some advantages in terms of lower incidence of bleeding events and earlier time for ambulation (1, 2). However, there also are complications related to transradial access (3). Radial artery pseudoaneurysm is an extremely rare complication with an incidence of 0.048% (3, 4).

Case Report

A 73 year old female was presented to our clinic with refractory angina pectoris. Transthoracic echocardiogram revealed hypokinesis of mid and apical segments of anterior wall. She was under warfarin treatment for paroxysmal atrial fibrillation. The procedure was performed after warfarin had been ceased for 3 days. The patency of dual hand circulation was confirmed with positive modified Allen test. The International Normalized Ratio (INR)

at the time of angiography was 1.5. Coronary angiography performed via the left radial artery using a 5Fr arrow introducer sheath (Arrow International, Reading, PA). Heparin (3000 IU) and verapamil (5 mg) was given to prevent thrombosis and spasm respectively. Coronary angiogram revealed non-significant atherosclerotic plaques. The vascular sheath was removed immediately after the procedure and the puncture site was manually compressed for 15 minutes. Afterwards, a compressive dressing was applied for 24 hours. The next day, warfarin therapy was initiated again because of paroxysmal atrial fibrillation with a CHA2DS2-VASc score of 6. No sign of hematoma was determined on radial artery and the patient was discharged. Ten days after the radial artery puncture, the patient was noted a painful swelling with a small hematoma that appeared over the site of the radial access. She sought attention 5 days after the symptom onset. Her INR level was 2.4 at that time. Colour Doppler ultrasound (Toshiba Diagnostic Ultrasound System, Model SSA-770A) revealed a 17x10 mm sized pseudoaneurysm with

Received : June 28,2016 • Accepted: Oct 03,2016

Corresponding Author:

Barış, Veysel Özgür MD

E-mail: veyselozgurbaris@yahoo.com

Phone: +90312-508 25 16

Ankara University School of Medicine Ankara İbn-i Sina Hospital 12th Floor Sıhhiye, Ankara

a 1,6 mm neck communicating between the radial artery and the false aneurysm (**Figure 1**). Prolonged ultrasound-guided compression was attempted. However, it was unsuccessful. Therefore, the patient underwent surgical repair with ligation and excision of the pseudoaneurysm. After the surgical repair there was thrombus formation in the radial artery (**Figure 2**) and no evidence of pseudoaneurysm was detected. Radial pulse and distal perfusion was preserved.

Discussion

Transradial access for percutaneous coronary procedure is considered as safe

and convenient approach compared to the transfemoral access. However, the vascular complications associated with transradial access are not rare. It is essential for the interventional cardiologists to be aware of these complications. Symptomatic radial artery occlusion, non-occlusive radial artery injury and radial artery spasms are commonly reported complications of this approach (3). Pseudoaneurysm formation and radial artery perforation are rarely reported complications of transradial approach (5). In this case, we present a patient with radial artery pseudoaneurysm following percutaneous cardiac catheterization. There are many

risk factors associated with pseudoaneurysm formation. These include; penetrating injury of the arterial wall during cannulation, multiple puncture attempts, catheter infection, aggressive anticoagulation therapy, and the use of large sized sheaths (3). In our case, none of these risk factors was present. The anticoagulation therapy was restarted the day after catheterization. Even suggested as a safe procedure transradial approach may warrant more careful observation particularly among patients on anticoagulant therapy and interventional cardiologists should be aware of the potential for such late access site complication.

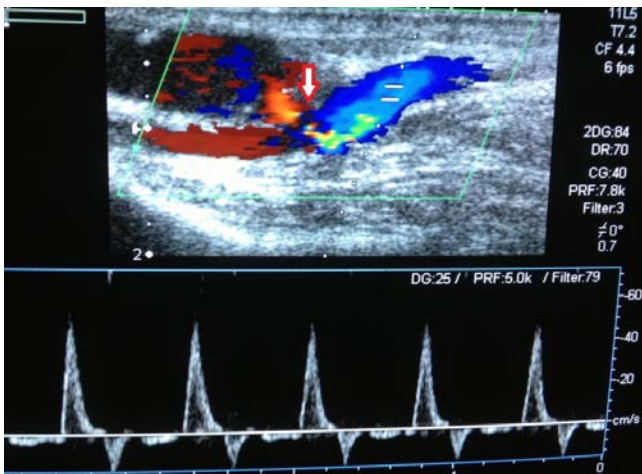


Figure 1: Arrow indicates 17x10 mm sized pseudoaneurysm with a 1.6 mm neck communicating between the radial artery and the false aneurysm.

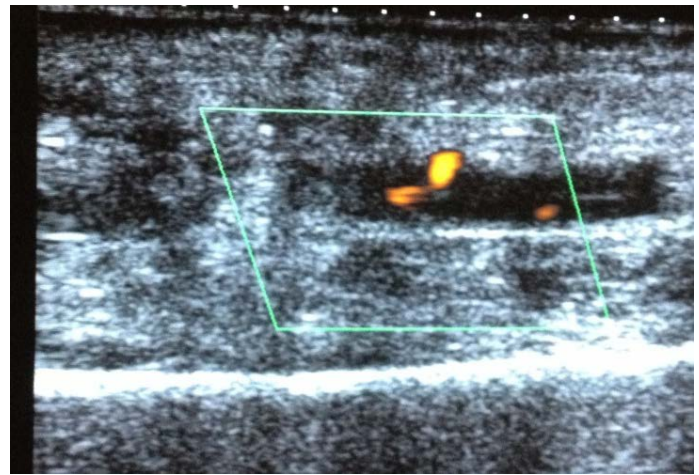


Figure 2: After the surgical repair there was thrombus formation in the radial artery.

REFERENCES

1. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, et al. Radial versus femoral Access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallelgroup, multicentre trial. *Lancet*. 2011;377:1409-1420.
2. Romagnoli E, Biondi-Zoccai G, Sciahbasi A, et al. Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2481-2489.
3. Kanei Y, Kwan T, Nakra NC, et al. Transradial cardiac catheterization: a review of access site complications. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011;78:840-846.
4. Collins N, Wainstein R, Ward M, et al. Pseudoaneurysm after transradial cardiac catheterization: case series and review of the literature. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012;80:283-287.
5. Bhat T, Bhat H, Teli S, et al. Pseudoaneurysm a rare complication of transradial cardiac catheterization: a case report. *Vascular*. 2013 Mar 18.

Kortikosteroid ile İndüklenen Hipokalemik Periyodik Paralizi: İki Olgu Sunumu

Hypokalemic Periodic Paralysis after Administration of Corticosteroid

Ferda Selçuk¹, Senem Mut²

¹ Dr Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi, Nöroloji Bölümü, Lefkoşa, K.K.T.C.
² Yakın Doğu Üniversite Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Lefkoşa, K.K.T.C.

Hipokalemik periyodik paralizi (HPP) oldukça nadir görülen, kollarda ve bacaklarda ani gelişen yaygın kas kuvvetsizliği ile seyreden bir hastalıktır. Her iki olgumuzda kortikosteroid enjeksiyonu sonrası gelişen ani yaygın kas kuvvetsizliği 10 saat içerisinde kendiliğinden düzelmisti. Acil rutin kan tetkiklerinde serum potasyum seviyesi belirgin düşük saptandı. Her iki olgunun uygulanan potasyum replasmanı tedavisi sonrası klinikleri tam düzeldi. Ani gelişen kas kuvvetsizliği ile başvuran hastalarda nadir de olsa HPP'nin akılda bulundurulması önerilmektedir.

Anahtar Sözcükler: *Periyodik Paralizi, Hipokalemi, Kortikosteroid*

Hypokalemic periodic paralysis (HPP) is a rare disorder characterised by acute weakness of the upper and lower limbs. We present two cases who developed generalized weakness after corticosteroid injection and totally recovered after 10 hours. The blood tests of the cases revealed hypopotassemia and after replacement treatment they clinically recovered. We intended to present the cases to point out that HPP must be kept in mind in patients applying to the emergency with acute onset of muscle weakness.

Key Words: *Periodic Paralysis, Hypokalemia, Corticosteroid*

Hipokalemik periyodik paralizi (HPP), periyodik ataklarla ortaya çıkan paralizi atakları ya da kas güçsüzlüğü ile seyreden ve ataklar dışında kişinin tamamen sağlıklı olduğu nadir bir hastalıktır. Ataklar sıklıkla yoğun egzersiz, aşırı karbonhidrat tüketimi, stres, enfeksiyon, cerrahi ile tetiklenebilir (1). HPP ilk görüldüğü zaman çoğunlukla tanınmamakta ve spinal kord basısı, Guillain Barre sendromu gibi yanlış tanıları konmaktadır. HPP'nin en sık sebebi ailesel periyodik paralizi, tirotoksik periyodik paralizi ve sporadik periyodik paralizidir (2). Biz bu yazıda steroid enjeksiyonunun tetiklediği nadir görülen iki HPP olgusunu sunmayı amaçladık.

Olgu 1: 36 yaşında erkek hasta, ani başlangıçlı, proksimalde hakim üst ve alt ekstremitelerde kas güçsüzlüğü tablosuyla acil servise başvurmuş. Kas güçsüzlüğü başlangıcından 4 saat önce sol skapula hizasından arı soktuğu, o bölgede yaygın şişliğin olması nedeniyle parenteral antihistaminik ve toplam 80 mg steroid enjeksiyonu yapıldığı öğrenildi. Kas güçsüzlüğünün önce ön kollarında başladığı, daha sonra ellerine, omuzlarına ve her iki bacağına proksimal bölümlerine ilerlediği öğrenildi.

Hastanın özgeçmişinde kas krampları dışında bir yakınma veya hastalık bildirilmedi. Yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon veya travma öyküsü yoktu. Hastanın vital bulguları, taşikardi (120 atım/dk) dışında stabildi; diğer fizik muayene bulguları normaldi. Nörolojik muayenesi kas gücü alt ekstremitelerde proksimalde 3/5 distal kaslarda 3+/5 düzeyinde ve derin tendon reflekslerinde (DTR) hipoaktivite dışında doğaldı. Serum potasyum düzeyi normal değerlerin altında saptandı (2.0 mEq/L). Elektrokardiografisinde (EKG) sinus taşikardisi ve ST yüksekliliği vardı. Hastanın takibinde kas gücü defisiti yaklaşık 10 saat sonra kendiliğinden düzeldi; taşikardisi ve EKG sindeki ST yüksekliliği de kendiliğinden düzeldi. Hastanın kas gücünün düzelmesinden sonra gönderilen kontrol potasyum değeri 4.0 mEq/L bulundu. Tiroid fonksiyon testleri istenen hastanın test sonuçları tirotoksikoz ile uyumlu bulundu. Tiroid sintigrafisinde sağ lobda non-homojen hiperplazik nodül saptandı. Hastaya tirotoksikozu yönelik tedavi başlandı; bir yıllık takibinde periyodik paralizi atağı tekrarlamadı.

Geliş Tarihi : 18.08.2016 • Kabul Tarihi: 14.11.2016

İletişim

Yrd. Doç. Dr. Senem Ertugrul Mut

E-posta: senemertugrul@yahoo.com

Tel: 0392-675 10 00-13 71

GSM: 0533 856 21 86

Yakın Doğu Üniversite Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı
Lefkoşa, K.K.T.C.

Olgu 2: Otuz dokuz yaşında erkek hasta bol miktarda karbonhidrat içeren besin tüketiminden sonra ağır bir egzersiz yapmış, çam ağaçlarına da temas sonrasında omuz ve boyun bölgesinde allerjik reaksiyon meydana gelmiş (*Thaumetopea pityocampa*). Hasta acil servise başvurmuş ve acilde anti-histaminik ve steroid enjeksiyonu yapılmış. Başvurudan yaklaşık 4 saat sonra bacaklarda belirgin, ellere de yayılan kuvvetsizlik gelişmeye başlamış. Acil servis başvuru saatinden 8 saat sonra yapılan muayenede alt ekstremitelerde kas gücü 3/5, üstte 4/5 saptandı, DTR'ler global hipoaktif. Hastaya acil olarak kan gazı çalışıldı ve potasyum düzeyi 1.6 mEq/L olarak saptandı. Serumda bakılan potasyum düzeyi 2.6 mEq/L olarak tesbit edildi. Hasta bradikardi atakları olması nedeniyle yoğun bakımda takip edildi. Tirotoksikoz açısından tiroid fonksiyon testleri normal sınırlarda tesbit edildi. Hastaya potasyum replasmanı yapıldı ve ekstremitelerdeki kas gücü şikayetlerin başlamasından yaklaşık 10 saat sonra tama yakın düzeldi.

Tartışma

HPP etiolojisine göre primer ve sekonder olarak 2 gruba ayrılır. Sıklıkla erkeklerde görülmekte ve otozomal dominant geçiş göstermektedir (3). Sekonder nedenler içerisinde en sık tirotoksikoz olmak üzere primer hiper-

desteronizm, Bartter sendromu, baryum, amfoterisin B, alkol, ciddi diyareye bağlı potasyum kaybına yol açan hastalıklar sayılabilir (1).

Hastalarda tipik olarak ekstremitelerde kaslarında genelde simetrik güçsüzlük görülmektedir, solunum ve yüz kasları nadiren tutulmaktadır. DTR ler azalmış veya kaybolmuştur. Ataklar hafif olgularda 6-12 saat arası sürerken ağır ataklarda 3-8 güne kadar uzayabilir (4).

Her iki olgumuzda da gelişen allerjik reaksiyon nedeniyle yapılan kortikosteroid enjeksiyonu sonrasında kollarda ve bacaklarda yaygın kas kuvvetsizliği gelişmiştir. Her iki olgumuzda kas kuvvetsizliği simetrik DTR ler azalmış iken oküler, bulber ve solunum kaslarında tutulum izlenmemiştir. Serum potasyum düzeyinin 3.5 mEq/L'den düşük olması hipokalemi olarak kabul edilmektedir. Olgularımızda hipokalemi saptanmış olup potasyum eksikliğine bağlı kardiyak bozukluk da gözlenmiştir. Olgu 1 de tirotoksikoz saptanmış olup olgu 2 de tiroid fonksiyon testleri normal olarak değerlendirildi.

Her iki olgumuzda da kortikosteroid enjeksiyonunu takiben gelişen hipokalemiye bağlı periyodik paralizi gelişmiş olup literatürde seyrek vakalar bildirilmiştir (5-8). Glukokortikoid tedavisine bağlı yan etki olarak hipokalemi gelişebilmektedir fakat klinikte ağır semptomatik hipokalemi seyrek ola-

rak görülmektedir (9). Olgu 1 de gelişen periyodik paralizinin tirotoksikoz zemininde kortikosteroid enjeksiyonu ile tetiklendiği düşünüldü. Tirotoksikozla bağlı periyodik paralizide (TPP) hipokalemi özellikle kas hücrelerinde Na/K-ATP az pompa aktivitesinin artışına bağlı gelişmektedir. Pompa aktivitesi artışına bağlı potasyum hızla ekstraselüler kompartmandan intraselüler kompartmana geçmektedir (10). Na/K-ATP az pompasını stimule eden faktörler arasında katekolaminler, beta 2 adrenerejik stimülasyon, insülin yer almaktadır (11). Tiroid hormonları ve kortikosteroidler farklı bir mekanizma ile Na/K-ATP az pompasını etkilemekte ve etkisi için de daha uzun süre gerekmektedir (11).

Ryan ve ark. ları (12) her üç TPP hastasının birinde potasyum kanalını kodlayan genelde mutasyon olduğunu saptamışlar ve TPP nin bir kanalopati olabileceğini varsaymışlar. Sonuç olarak tirotoksikoz tablosunda Na/K-ATP az pompasının iskelet kaslarında up regülasyona uğradığı ve kortikosteroid verilmesi sonrasında hiperglisemi ve hiperinsülinemiyeye sekonder periyodik paralizi tablosunun tetiklendiği düşünülmüştür.

HPP de tedavi semptomatik ve etiyojiye yönelik yapılmalıdır. Hipokalemi kontrollü bir biçimde tedavi edilmelidir. Tirotoksikozla bağlı paralizi her ne kadar sık görülmesine de yüksek doz kortikosteroid tedavisi ile tetiklenebileceği akıldan tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

- Oran M, Bilir B, Şakacı M. ve ark. Hipokalemik periyodik paralizi olgusu. IAAOJ, Health Science 2014; 2; 7-10.
- Adaş C, Utku U, Utku B ve ark., Hipokalemik periyodik paralizi olgusu. J Kartal TR 2014; 25: 233-234.
- Fontaine B, Fournier E, Sternberg D et al. Hypokalemic periodic paralysis: a model for a clinical and research approach to a rare disorder. Neurotherapeutics. 2007; 4:225-232.
- Kelley DE, Gharib H, Kennedy FP. et al. Thyrotoxic periodic paralysis. Report of 10 cases and review of electromyographic findings. Arch Intern Med. 1989;149:2597-2600.
- Wessel K, Schumm F, Peiffer J et al. Hypokalemic periodic paralysis provoked by "Ambene" Nervenarzt. 1985;56:696-702.
- Miyashita Y, Monden T, Yamamoto K, et al. Ventricular fibrillation due to severe hypokalemia induced by steroid treatment in a patient with thyrotoxic periodic paralysis. Intern Med. 2006;45:11-13.
- Liu Z, Braverman LE, Malabanan A. Thyrotoxic periodic paralysis in a Hispanic man after the administration of prednisone. Endocr Pract. 2006;12:427-431.
- Wongprasert S, Buranasupkajorn P, Sridama V, et al. Thyrotoxic periodic paralysis induced by pulse methylprednisolone. Intern Med. 2007;46:1431-1433.
- Tamez-Pérez HE, Cisneros-Pérez V, Cerdillo-Rodríguez JA et al. [Prevalence of hypokalemia in patients with methylprednisolone pulse therapy] Rev Invest Clin. 2009;61:194-197.
- Kung AW. Clinical review: Thyrotoxic periodic paralysis: a diagnostic challenge. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:2490-2495.
- Clausen T. Na⁺-K⁺ pump regulation and skeletal muscle contractility. Physiol Rev. 2003;83:1269-1324.
- Ryan DP, da Silva MR, Soong TW, et al. Mutations in potassium channel Kir2.6 cause susceptibility to thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. Cell. 2010 8;140:18.

İzole Labbe Ven Trombozlu Olguda Radyolojik Bulgular

Radiologic Findings in A case of Isolated Thrombosis of Vein of Labbe

Şahinde Atlanoğlu

¹ Dumlupınar Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Radyoloji Bölümü

Labbe veni, lateral temporal lobun kortikal venlerinden gelen kanı toplar ve transvers sinüse drene olur. Labbe veninin izole trombozu, oldukça nadir bir durumdur. Biz, izole Labbe ven trombozlu bir olgunun radyolojik bulgularını sunuyoruz. MR görüntüleme, sağ temporalde hemorajik infarktı gösterdi. Sağda labbe veni, tromboz ile uyumlu olarak hiperintens olarak izlendi.

Anahtar Sözcükler: **Tromboz, Labbe Veni, Bilgisayarlı Tomografi, Manyetik Rezonans Görüntüleme**

The vein of Labbe collects blood from cortical veins of the lateral temporal lobe and empties into the transverse sinus. Isolated thrombosis of the vein of Labbe has been rarely reported. Herein we present a case of isolated thrombosis of the vein of Labbe with radiologic findings. MR imaging showed temporal hemorrhagic infarct. The right vein of Labbe was seen as hyperintense consistent with thrombosis.

Key Words: **Thrombosis, Vein of Labbe, Computed Tomography, Magnetic Resonance Imaging**

Serebral venöz tromboz (SVT), genel popülasyonda tahmini yıllık insidansı milyonda 2-7 olarak tahmin edilen, görece nadir bir durumdur. Doğru ve kesin tanı, zamanında ve uygun tedavi ile hastalık seyrinin geriye döndürülebilmesinden, akut komplikasyonların ve uzun dönem sekellerinin önemli ölçüde azaltılabilmesinden dolayı esastır (1).

Serebral venöz sistem, derin venöz sistem, kortikal venöz sistem ve dural venöz sinüslerden oluşur. Leach ve ark'nın (2) SVT'li 510 hastayı değerlendirdikleri raporlarında kortikal venöz tutulum olguların yalnızca %6'sında bildirilmiştir. Literatürde bildirilmiş izole Labbe ven trombozlu olgu sayısı ise 10'dan daha azdır (2-6). Biz burada izole Labbe ven trombozu saptanan bir olgunun radyolojik bulgularını, literatür bilgileri eşliğinde sunuyoruz.

Olgu Sunumu

Otuzbeş yaşındaki kadın hasta, bir hafta önce başlayan, ağrı kesiciye yanıt vermeyen sıkıştırıcı tarzda baş ağrısı şikayetine, konuşmasında bozulma eklenmesi üzerine nöroloji bölümünde değerlendirildi ve muayenesinde sol hemihipostezi, parestezi saptandı. Özgeçmişinde appendektomi öyküsü mevcuttu, soygeçmişinde özellik saptanmadı. Hastanın çekilen manyetik rezonans

görüntülemesinde (MRG) sağ temporal bölgede, çevresel ödem alanının içerisinde, hem T1 ağırlıklı görüntülemelerde (AG), hem T2AG'de ağırlıklı olarak hiperintens izlenen, difüzyon ağırlıklı görüntülemesinde (b=1000), heterojen hiperintens, ADC görüntülemesinde hipointens hemorajik infarkt alanı izlendi. Sağ Labbe veni, hemorajik infarkt alanı lateral komşuluğunda T1 ve T2 AG'lerde hiperintens olarak izlenmekteydi ve trombüse bağlı "hiperintens ven işareti" olarak kabul edildi (Şekil 1). MRG bulguları sağ Labbe veninde tromboza bağlı hemorajik infarkt olarak değerlendirildi.

Tartışma

Kortikal venler, dural sinüslere drene olurlar ve morfolojik yapı ve lokalizasyonları değişkenlik gösterir (1,3,4). Genellikle drene ettikleri kortikal alanın adıyla tanımlanırken geniş kortikal venlerden ikisi özel olarak adlandırılmıştır (2, 4). Bunlardan biri olan Labbe veni (diğeri Trolard veni olup bu ven santral sulkus düzeyinde superior sagittal sinüse drene olan dominant parietal lob kortikal venidir) temporal lob lateral yüzeyinde anteroposterior yönelimle seyrederek ve transvers sinüse drene olur (2, 4). Bu damar, kontrastsız MR görüntülerde temporal lobun lateral yüzeyinde akım kaybı şeklinde izlenir (4).

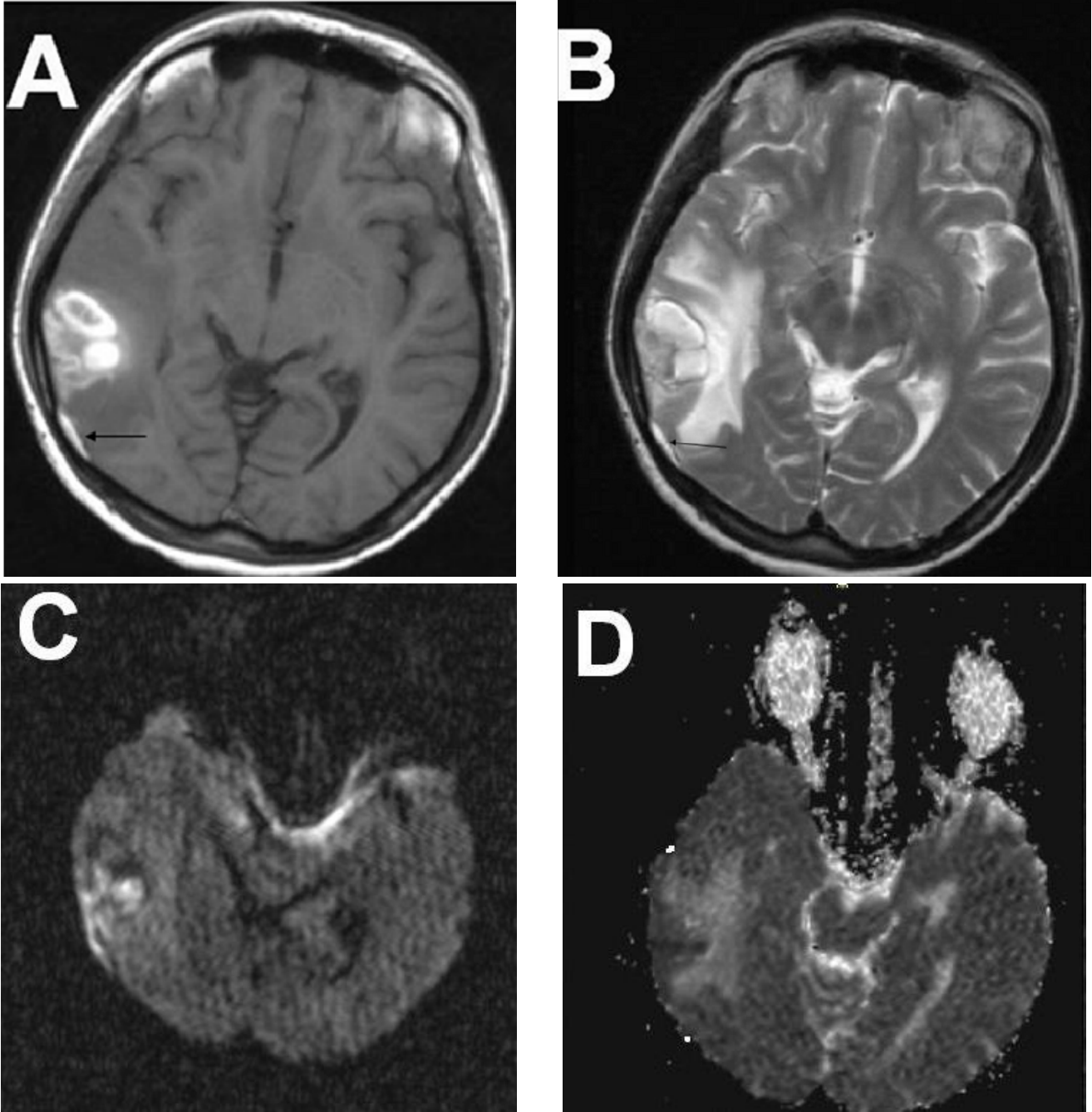
Geliş Tarihi: 21.04.2016 • Kabul Tarihi: 01.12.2016

İletişim

Dr. Şahinde Atlanoğlu

E-posta: trdoctor@gmail.com
GSM: 0 505 727 28 52

Dumlupınar Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Radyoloji Bölümü



Şekil 1 :T1 AG (A) ve T2 AG'de (B) sağ temporal lob lateral kesiminde, her iki sekansta da ağırlıklı olarak hiperintens izlenen ve çevresel belirgin ödem alanının eşlik ettiği hemorajik infarkt alanı izleniyor. Hemorajik infarkt alanı posterolateral komşuluğunda hem T1AG'de, hem T2AG'de hiperintens izlenen tromboze Labbe veni görülüyor (oklar). Hemorajik infarkt alanı lokalizasyonunda sitotoksik ödemi temsil eden, difüzyon ağırlıklı görüntüleme (b=1000) (C) heterojen-hiperintens ve ADC haritasında (D) hipointens sinyal değişiklikleri seçiliyor.

Bu venin trombozu, karakteristik olarak temporal lob lateral kesiminde fokal kortikal ödem, hemoraji veya hemorajik infarkta neden olur (2-5). Orta serebral arterin temporal dallarındaki oklüzyonlar da aynı alanda infarkta yol açabilir. Bununla birlikte arteriyel infarktlarda insüler korteks tutulumu

beklenir (2,4). Serebral venöz trombozun kontrastsız bilgisayarlı tomografi (BT)'deki en önemli bulgusu, etkilenen parankimal alan komşuluğundaki oklüde vendeki hiperatenüasyon trombüstür ancak bu hiperatenüasyon SVT'li olguların yalnızca %25'inde görülür.

Ayrıca atenüasyon artışı, dehidrasyonda, hematokrit düzeyinin arttığı durumlarda, subaraknoid ve subdural kanama sonrasında izlenebilir. Böyle olgularda ven atenüasyonu ile arter atenüasyonunu karşılaştırılarak fizyolojik ve trombotik atenüasyon artışları birbirinden ayırteedilebilir (1). Serebral

venöz trombozu saptamada kontrastsız MR inceleme, kontrastsız BT incelemeden daha duyarlıdır. MR görüntülemesinde "akım kaybı"nın kaybı ve sinüsteki sinyal intensite değişikliği primer bulgulardır. Venöz trombozun T1 ve T2 AG'lerde sinyal intensitesi, trombüs formasyonunun ortaya çıkışı ile görüntüleme zamanı arasındaki intervale göre değişir. Sinyal intensitesindeki değişikliğin, trombüste hemoglobun yıkım ürünlerinin paramanyetik etkileri ile ilişkili olduğu düşünülür. Akut evredeki trombüs, T1 AG'de izointens, T2 AG'de hipointens izlenir ve normal akım durumunu taklit edebildiğinden tanısal hataya neden olabilir. Literatüre göre, sinüs trombozlu olguların %10-30'unda görüntüleme akut evrede yapılmaktadır. Bu evrede doğru tanıya ulaşmak için kontrastlı MR venografi veya BT venografi çalışılmalıdır. Subakut evrede trombüs

(6-15 günler), methemoglobin nedeniyle hem T1 AG'de hem T2 AG'de hiperintens izlenir. Subakut evre, trombüsün MR incelemede en kolay saptanabilen formasyon evresidir ve SVT'li olguların %55'inde görüntüleme bu dönemde yapılır. Kronik trombüs (>15 gün), T1 AG'de izointens, T2 AG'de izo-hiperintens izlenir (1).

Kontrastlı incelemelerde SVT'nin iyi tanımlanmış bulgularından biri, kontrastlanan dural kollateral venöz kanallarla ve kavernoöz boşluklarla çevrelenmiş trombüsü temsil "boş delta işareti"dir (1).

Serebral venöz trombozu saptamada en sık kullanılan venografik tetkikler kontrastsız MR venografi, kontrastlı MR venografi ve BT venografidir. İki boyutlu Time of flight (TOF) tekniği, yavaş akıma karşı mükemmel duyarlı

lığı ve 3 boyutlu TOF ile karşılaştırıldığında saturasyon etkisinden kaynaklanan sinyal kaybına azalmış duyarlılığı nedeniyle serebral venöz sistemi değerlendirmede sıklıkla kullanılır. Ayrıca 2 boyutlu teknikler, görüntü elde edim planına dik akımları saptamada en duyarlı olduklarından görüntü kazanımında tercih edilir (1).

Kortikal ven trombozu gelişmesi için risk faktörleri trombofili, hamilelik veya peripartum dönem, malign tümörler, oral kontraseptif kullanımı ve santral sinir sistemi enfeksiyonlarıdır (6).

Sonuç olarak, temporal lob lateral kesiminde, hemoraji veya ödem gibi parankimal değişiklikler Labbe ven trombozunun işaretçisi olabilir ve bu nedenle Labbe veninin dansite ve intensitesinin değerlendirilmesi, doğru tanının konması ve sonrasında uygun tedavinin uygulanması için gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Dorndorf D, Wessl K, Kessler C, et al. Thrombosis of the right vein of Labbe: radiological and clinical findings. *Neuroradiology* 1993;35: 202-204.
2. Leach JL, Fortuna RB, Jones BV, Gaskill-Shibley MF. Imaging of cerebral venous thrombosis: current techniques, spectrum of findings, and diagnostic pitfalls. *Radiographics* 2006; 26:Suppl 1:S19-41.
3. Chakraborty S, terBrugge K, Farb R, Mikulis D. Case of the month #140. Isolated cortical vein thrombosis of left vein of Labbe. *Can Assoc Radiol J.* 2008; 59: 271-274.
4. Jones BV. Cae 62: lobar hemorrhage from thrombosis of the vein of Labbe. *Radiology* 2003; 228:693-696.
5. Kalpatthi R, Coley BD, Rusin JA, Blanchong CA. Neonatal temporal lobar hemorrhage secondary to thrombosis of the vein of Labbe. *J Perinatol.* 2005; 25: 605-607.
6. Gold M. Isolated Right Vein of Labbe Thrombosis. *JAMA Neurol.* 2016; 73: 120-121.

Ovülasyon İndüksiyonunda Ek Ajanlar

Additional Agents in Ovulation Induction

Yavuz Emre Şükür¹, Korhan Kahraman¹, Cem Somer Atabekoğlu¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ovaryen stimülasyon programlarında ve laboratuvar tekniklerinde sağlanan tüm gelişmelere rağmen, yardımcı üreme tekniklerinin başarısı günümüzde hala sınırlıdır. Günümüzde standart olarak kabul edilen temel stimülan ajanlar klomifen sitrat ve gonadotropinlerdir. Bu iki ajanın kullanıldığı stimülasyon protokollerinde bazı hastalarda yeterli folikül gelişimi sağlanamamakta veya yeterli sayıda ve/veya kalitede oosit elde edilememektedir. Bu nedenle, yardımcı üreme tekniklerinde alternatif bazı tedavi stratejilerinin geliştirilmesine gerek duyulmuştur. Bu tedaviler günümüzde yaygın olarak anovulatuvar infertil ve kötü over yanıtı gösteren hastalarda kullanılmaktadır. Bu hastalarda hem elde edilen oositin sayısını ve kalitesini arttırmak için hem de tedavi maliyetini düşürmek için bazı ek ajanlar kullanılmaktadır. Bu bağlamda, bu ajanlardan en iyi bilinenleri metformin, aromataz inhibitörleri, dehidroepiandrosteron, androjenler, büyüme hormonu, kortikosteroidler ve antioksidanlardır.

Anahtar Sözcükler: *Aromataz İnhibitörleri, Metformin, Ovülasyon İndüksiyonu, Yardımlı Üreme Teknikleri*

Despite all advancement in ovarian stimulation programmes and laboratory techniques, the success of assisted reproductive techniques remains limited. Today, the primary stimulating agents adopted as standard are clomiphene citrate and gonadotrophins. In some patients treated with stimulation protocols using those two agents, adequate follicular development cannot be maintained or adequate amount and/or quality of oocytes cannot be achieved. Hence, development of some alternative treatment strategies in assisted reproductive technologies has been needed. Nowadays, those treatment methods are used in anovulatory infertile patients and poor responders. Some additional agents are used in those patients in order to increase the amount and quality of achieved oocytes while decreasing treatment costs. In this sense, the best known additional agents are metformin, aromatase inhibitors, dehydroepiandrosterone, androgens, growth hormone, corticosteroids, and antioxidants.

Key Words: *Aromatase inhibitors, Metformin, Ovulation Induction, Assisted Reproductive Technologies*

Ovaryen stimülasyon (OS) programlarında ve laboratuvar tekniklerinde sağlanan tüm gelişmelere rağmen, yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) başarısı günümüzde hala sınırlı düzeydedir ve infertilite tedavisi gören çiftlerin azımsanmayacak bir kısmında gebelik elde edilememektedir. Günümüzde uygulanan OS programları, anovulatuvar kadınlardaki ovülasyon indüksiyonunu (Oİ), intrauterin inseminasyon (IUI) sikluslarındaki stimülasyon protokollerini ve in-vitro fertilizasyon (IVF)/ intrastoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) öncesinde uygulanan kontrollü ovaryen hiperstimülasyon (KOH) protokollerini kapsamaktadır. Sıralanan tüm bu tedavi protokollerinde kullanılan ve günümüzde artık standart kabul edilen temel stimülan ajanlar klomifen sitrat (CC) ve gonadotropinlerdir. Bu iki ajanın kullanıldığı tedavi protokollerinde bazı hastalarda yeterli folikül gelişimi sağlanamamakta veya yeterli sayıda ve/veya kalitede oosit elde edilememektedir. Ek

olarak, gonadotropinlerin kullanıldığı tedavi protokollerinde çoğu zaman tedavi maliyeti yüksek olmaktadır. Bu nedenlerle, YÜT'nde alternatif bazı tedavi stratejilerinin geliştirilmesine gerek duyulmuştur. Bu tedaviler günümüzde yaygın olarak anovulatuvar infertil ve kötü over yanıtı gösteren hastalarda kullanılmaktadır. Bu hastalarda kullanılan tedavi protokolü ne olursa olsun çoğu zaman göreceli olarak daha yüksek dozda gonadotropin kullanılmakta ve tedavi siklusunun sayısı artmaktadır. Bu durum tedavinin maliyetini arttırırken başarısını yeterli ölçüde değiştirmemektedir. Bu nedenlerle, bu hastalarda hem elde edilen oositin sayısını ve kalitesini arttırmak için hem de tedavi maliyetini düşürmek için bazı ek ajanlar kullanılmaktadır. Bu ajanlardan en iyi bilinenleri aromataz inhibitörleri (letrozol), dehidroepiandrosteron (DHEA), büyüme hormonu (BH) ve kortikosteroidlerdir (deksametazon).

Geliş Tarihi : 25.07.2016 • Kabul Tarihi: 28.09.2016

İletişim

Uz. Dr. Yavuz Emre Şükür

E-mail: yesukur@yahoo.com, yesukur@gmail.com

Tel: 0 (312) 595 64 05

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Dikimevi / Ankara

Metformin

Metformin biguanid grubu bir oral hipoglisemiktir. Metformin'in ana etki mekanizması, hücresel düzeyde insülin duyarlılığını arttırmaktır. Glukoz düşürücü ana etkisi, hepatik glukoz üretimini (glukoneogenez) baskılayarak aşırı glukoz üretimini azaltmaktır. Polikistik over sendromunda (PKOS) insülin rezistansının patofizyolojik süreçte rol aldığı gösterilmesi ile metforminin PKOS'lu hastalarda kullanımını gündeme gelmiştir. Metforminin kullanımının PKOS'lu hastalarda ovülasyonu sağlamada başarılı olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (1-4). Her ne kadar aksini iddia eden çalışmalar mevcut olsa da ovülasyon indüksiyonunda CC'a metformin eklenmesi ovülasyon ve gebelik oranlarını yaklaşık 3-4 kat arttırmaktadır (5-8). Bu bilgiler doğrultusunda glukoz intoleransı olan ve CC dirençli hastalarda metformin tedavisi etkili olabilir. Ancak bu grup hastalarda ek tedavi ajanı olarak kullanılmalıdır (8).

Metforminin CC dirençli hastalarda gonadotropine ilavesi de tartışmalıdır. Bir ay süre ile metformin kullanımının daha düzgün foliküler gelişim sağlayıp multifoliküler gelişim, stimülasyon süresi, toplam gonadotropin dozu ve ovaryen hiperstimülasyon sendromu (OHSS) oranlarını azalttığı bildirilmiştir (9-11). Ancak, daha yakın bir meta-analizde YÜT öncesi metformin kullanımının klinik gebelik oranını arttırsa da canlı doğum sonuçlarında iyileşme yapmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca, OHSS riskini azalttığı (OR 0.27, 95% CI 0.16 - 0.47) tespit edilmiştir. Toplanan oosit sayısı, gonadotropin dozu, stimülasyon süresi gibi siklus parametrelerinde de farklılık bulunamamıştır (12).

Aromataz İnhibitörleri (Aİ)

Aromataz, östrojen biyosentezinin hız sınırlandırıcı basamağında rol alan C19 steroidlerin (androstenedion ve testosteron) östrojenlere (estron ve estradiol) dönüşümünü katalize eden bir sitokrom P450 enzimidir. Ovülasyon in-

düksiyonunda etki mekanizması serum östrojenlerinde azalmanın sonucunda hipotaloma-hipofiz aksının negatif-feedback'inin ortadan kalkması ve gonadotropinlerin sentez ve salınımında artış olmasıdır. Diğer yandan akut östrojen çekilmesinin neden olduğu aktivin artışı FSH düzeylerinin artmasına katkı sağlar. Ek olarak foliküler mikroçevredeki androjen birikimi ovaryen FSH reseptör ekspresyonunu artırır (13). Tüm bu etkilerin ortak sonucu foliküler gelişimin artmasıdır. Günümüzde ovülasyon indüksiyonu amacıyla oral yoldan kullanılan Aİ'leri 3. kuşak olan letrozol ve anastrozol'dür ve yanılma zamanları yaklaşık 48 saattir. Letrozol kullanımı PKOS'lu hastaların %75'inde ovülasyonu sağlar ve %25'inde gebelik elde edilir (14). Özellikle CC dirençli PKOS'lu hastaların Oİ'nde etkilidir. Yakın zamanlı bir meta-analizde CC ile karşılaştırıldığında PKOS'lu hastalarda daha yüksek gebelik ve canlı doğum oranları elde edildiği tespit edilmiştir ancak kanıt kalitesinin düşük olduğu da belirtilmiştir (15). Günümüzde Aİ'leri OS ve KOH sikluslarında gonadotropin miktarının azaltılması ve kötü over yanıtı hastaların KOH sikluslarının desteklenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Kötü over yanıtı gösteren hastalarda letrozol eklenmesinin kullanılan gonadotropin miktarını azaltmanın yanında, tedavi sonuçlarında belirgin oranlarda iyileşme sağlayabileceği bilinmektedir (16,17). IVF hastalarında endometrium kalınlığı azalmaksızın letrozol eklenen grupta pik östrojen değerleri önemli oranda düşmektedir (18). Kötü over yanıtı gösteren hastalarda protokole letrozol eklenmesinin intraovaryen androjen düzeylerinde yükselmeye yol açtığı, bunun da intraovaryen FSH reseptörlerinin artmasıyla ovaryen cevabın artışına yol açtığı ve hatta siklus iptal oranlarını azalttığı ileri sürülmüştür (19). Ayrıca, kötü over yanıtı olan hastalarda siklusa letrozol eklenmesi ile gebelik oranı artarken gebelik başına maliyet azalmaktadır (20). Özellikle meme kanserli hastalarda ovülasyon indüksiyonu planlandığında daha düşük pik östrojen seviyelerinde foliküler gelişim elde etmek istenen hasta-

larda kullanılması faydalı olabilir. Oktay ve ark (21). meme kanserli hastalarda embriyo ve oosit dondurmak için yaptıkları stimülasyon protokolüne 5 mg/gün letrozol eklenen 47 siklusu tubal faktör nedeniyle tedavi edilen 56 hasta ile karşılaştırmış ve ortalama östradiol düzeyini letrozol kullanılan meme kanserli grupta ortalama 483.4 ± 278.9 pg/ml olarak bulurken diğer grupta 1464.6 ± 644.9 pg/ml olarak bulmuşlardır. Gonadotropin gereksinimi de %44 azalmıştır (21).

Kortikosteroidler

Steroidlerin overler üzerine etkisi direkt olarak over üzerinde veya indirekt olarak adrenal androjenlerin süpresyonu ile gerçekleşebilir. Overlerde glukokortikoid reseptörleri olduğu ve adrenal steroidlerin over fonksiyonlarına etkili olduğu gösterilmiştir. Kortizolün in vitro granuloza hücre kültürlerinde ve diğer dokularda aromataz aktivitesini stimüle ettiği, farklı glukokortikoid düzeylerinin gonadotropinlerin, östrojen ve progesteron düzeylerine etkisi insan ve hayvanlarda belirtilmiştir. Üçüncü bir mekanizma olarak ise steroidlerin gonadotropin düzeylerine santral etkisi öne sürülmüştür. Stres durumlarında menstrüel regülasyonun bozulması ve anovuluar siklusların oluşması bu durumun bir sonucu olarak düşünülmüştür. Günümüzde YÜT'de glukokortikoid kullanımıyla ilgili veriler daha çok peri-implantasyon dönemine aittir. Bunun nedeni glukokortikoidlerin implantasyon sürecinde rol aldığı düşünülen immünolojik kaskatları immünsupresif etkisi nedeniyle etkilemesidir (22). CC dirençli hastalarda ek tedavi olarak 0.5 mg/gün deksametazon kullanımının ovülasyon oranlarını arttırdığı bildirilmiştir (23,24). Yakın zamanlı bir meta-analize göre PKOS'lu hastalarda ovülasyon indüksiyonuna deksametazon ilavesi ovülasyon ve gebelik oranlarını arttırmaktadır (OR 9.46, %95 CI 5.05-17.7; $P < .001$) (25). Bider ve ark (22). yaptıkları randomize çalışmada düşük yanıtı IVF hastalarında ovülasyon indüksiyonuna steroid ilavesinin gebelik oranları, östrojen düzeyi, kullanılan gonadotropin süre ve miktarı ve elde edilen oosit sayısı gibi parametre-

lerde bir iyileşmeye yol açmadığını belirtmişlerdir. Ayrıca PCOS'lu hastalarda da ek tedavi olarak kullanımının sonuçları üzerine etkisi olmadığını ifade etmişlerdir (22). Ancak, Keay ve ark (26). ek tedavi olarak düşük doz deksametazon verilen hastalarda kötü yanıt nedeniyle iptal oranlarının plasebo verilen gruba göre azaldığını (%2.8'e karşı %12.4) ve her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ($P=.07$) klinik gebelik oranını arttırdığını bildirmişlerdir (% 26.9'e karşı %17.2). Kullanılan gonadotropin miktarı, süresi, elde edilen oosit, embriyo sayısı, implantasyon ve fertilizasyon oranları gibi parametreler ise benzer bulunmuştur(26).

Dehidroepiandrosteron (DHEA)

İlk olarak 1939'da izole edilen DHEA periferik dokularda testosteron ve östradiol çevrilen zayıf bir androjen ve böbrek üstü bezinin zona retikularis tabakası ve overde teka hücrelerinde sentezlenir. Reprodüktif hayatta kadınlarda serumda yüksek konsantrasyonlarda bulunurken yaşla seviyesi azalır (27). DHEA'nın ovülasyon indüksiyonunda ek tedavi olarak kullanımıyla ilgili ilk sunumlar 2000 yılından sonra başlamıştır. Oİ'na DHEA eklenmesiyle elde edilen oosit sayısının arttığı öne sürülmüştür (28,29). Vaka kontrollü bir çalışmada, ciddi azalmış ovaryen rezervde sahip 25 hastaya en az 4 aylık DHEA tedavisi (25 mg günde 3 kez) uygulanmış ve elde edilen oosit sayısı ve embriyo kalitesinin arttığı, siklus iptal oranının azaldığı izlenmiştir (30). Yakın zamanlı bir prospektif kohort çalışmada siklus öncesi 4 ay günde 3 kez 25 mg DHEA tedavisinin kötü over yanıtı hastalarda toplanan oosit sayısını, fertilizasyon oranlarını, ve elde edilen embriyo sayısını arttırdığı tespit edilmiştir (31). Zayıf yanıtı hastalar ile yapılan çalışmalarda DHEA ek tedavisi ile siklus iptali ile düşük gelişiminin azaldığını ve elde edilen oosit sayısı ile gebelik oranlarının arttığı tespit edilmiştir (32-34). Ayrıca, DHEA kullanım süresi arttıkça pik östradiol ve transfer edilen embriyo skorlarında istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmiştir (35). DHEA, steroidogenez için önemli bir substrattır. DHEA düşükse, androstenedion, testosteron ve E2

hormonları düşük olacaktır. Ancak etki mekanizması bu değildir. Androjenler FSH'la birlikte foliküler farklılaşmayı stimüle ederler. Primat overlerinde androjenlerin gen ekspresyonu ile foliküler büyüme ve granüloza hücre proliferasyonunda artışa yol açtığı gösterilmiştir. Primat overlerinde androjenlerin steroidogenezisi, foliküler kurtarılmayı uyardıkları ve pre-antral/antral folikül sayısında artışa yol açtıkları saptanmıştır. Androjenlerin Rhesus maymunlarında IGF-1 düzeyini ve IGF-1 reseptörü mRNA'sını primordial foliküllerde arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca gonadotropin supresyonuna rağmen testosteron tedavisi ile artmış sayıda gelişen folikül izlendiği ve androjenlerin erken folikül maturasyonunu gonadotropinlerden bağımsız olarak uyardığı gösterilmiştir. Androjenlerin gonadotropinlerin granüloza hücreleri üzerine olan etkisini cAMP aracılı post-reseptör sinyal sistemini etkileyerek arttırdığı da düşünülmektedir. Yine androjenler folikülogenezde granüloza hücrelerinde eksprese olan FSH reseptör sayısını artırarak da etkili olabilirler. DHEA tedavisi yaşanan overde PKOS benzeri gelişime neden olabilir. Gebelik elde edilen hastalarda anti mülleryan hormon (AMH) seviyelerinin DHEA kullanım süresi ile paralel olarak arttığı tespit edilmiştir (36). Yakın zamanlı bir meta-analizde de kötü ovaryen yanıtı hastalarda DHEA veya testosteron ile tedavinin canlı doğum oranlarını arttırabileceği savunulmuştur (37). Buna göre, DHEA'nın henüz primordial ve primer oosit stoğu tükenmemiş tam olarak menopoza girmemiş ovülasyon indüksiyonuna kötü yanıtı hastalarda bir umut olabileceğini ve bu tür hastaların en azından bir kısmında faydalı olabileceğini öne sürebiliriz. DHEA'nın kullanımını 4 ay boyunca 3x25 mg şeklinde önerilmektedir. Yüksek dozlarda minimal düzeyde akne, hirsutizm, seste kalınlaşma ve nöbet gibi yan etkiler gözlemlenebilir (37).

Testosteron

İn vitro çalışmalarda ve deneysel hayvan modellerinde testosteron ve dihidrotestosteronun folikülogenez, östroje-

nez ve oosit matürasyonunda rol oynadığının gösterilmiş olması, bu hormonların terapötik etkinliğini gündeme getirmiştir (38-40). Testosteron FSH ile sinerjik etki gösterir, granüloza hücrelerinde FSH reseptörlerini artırır ve primordial foliküllerin gelişimini uyarır. Balasch ve ark. (41). 2006 yılında kötü over yanıtı hastalarda testosteron patch ön tedavisinin etkinliğini değerlendirdikleri çalışmada siklus iptal oranının %20'ye düşürüldüğünü, ortalama toplanan MII oosit miktarının arttırıldığını, klinik gebelik oranlarının başlanan siklus başına %24 ve embriyo transferi yapılan siklus başına %30 olduğunu tespit etmişlerdir. Fabregues ve ark. (42). 2009 yılındaki randomize kontrollü çalışmalarında, zayıf over yanıtı hastalarda testosteron ilavesinin kontrol grubu olan mini-doz GnRH agonist protokolü ile kıyaslandığında, istatistiksel anlamlı olarak stimülasyon süresini kısalttığını, kullanılan gonadotropin miktarının azaldığını ve düşük over yanıtı görülme oranının azaldığını tespit etmişlerdir (42). Bunun aksine, iki prospektif randomize çalışmada ise kötü over yanıtı ve azalmış over rezervli hastalarda stimülasyon öncesi 12-20 gün boyunca uygulanan testosteronun plaseboyla kıyaslandığında plazma testosteron seviyelerini arttırdığı, ancak ovaryen yanıt parametrelerinde ve gebelik oranlarında anlamlı bir fark yaratmadığı bildirilmiştir (43,44). Yakın zamanlı bir meta-analize göre OS öncesi transdermal testosteron uygulaması kötü over yanıtı hastalarda canlı doğum oranlarını arttırırken ve rFSH dozunu azaltmaktadır (45). Ancak, Oİ'na ek olarak testosteron uygulanmasının faydalı olabileceği hasta grubunun tespiti için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Büyüme hormonu

Büyüme hormonu ön hipofizden sentez edilen, depolanan ve salınan bir peptittir ve günümüzde sentetik olarak rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmektedir. BH'nun granüloza hücrelerindeki FSH etkisini IGF-1'in lokal sentezini arttırarak modüle ettiği gösterilmiştir (46). IGF-1'in hem granüloza hem de teka hücrelerinde go-

nadotropin etkinliğini arttırdığı ve bunun sonucunda folliküler gelişimi, östrojen üretimini ve oosit matürasyonunu uyardığı bilinmektedir (47). Granüloza hücre kültüründe gonadotropinlere IGF-1 eklenmesinin overde gonadotropin aktivitesini çeşitli yollarla arttırdığı gösterilmiştir. Bu aktiviteden sorumlu mekanizmalar; aromataz aktivite artışı, 17- β östradiol ve progesteron seviyelerinde artış ve LH reseptör oluşumundaki artıştır (48). Yakın zamanlı bir meta-analize göre BH'nun rutin kullanımı IVF sonuçlarını iyileştirmede etkin gözükmemektedir (49). Buna karşın kötü over yanıtı hastalarda BH kullanımı canlı doğum oranlarında istatistiksel anlamlı bir iyileşme sağlamaktadır (49). Bu metaanalizin yayınlanmasından sonra yapılan çalışmaların birinde Tesarik ve ark. (50), >40 yaş hastaların IVF programlarında BH'nun doğum oranlarını arttırdığını bildirmişlerdir (50). Küçük ve ark. (51). ise, GnRH agonist uzun protokol ile birlikte BH kullanımının KOH maliyetini yaklaşık iki kat arttırdığını, östradiol düzeyini, MII oosit sayısını, 2PN sayısını ve transfer edilen embriyo sayısını arttırdığını bildirmişlerdir. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, bu çalışmada BH grubunda gebelik oranlarında iyileşme izlenmiştir. Hazout ve ark. (52). da BH tedavisinin 2. gün embriyo sayısı ve gebelik oranlarını arttırdığını bildirmişlerdir. Yeni yayınlanan prospektif bir çalışmaya göre de kötü over yanıtı hastaların sikluslarına düşük doz BH eklenmesiyle güvenli bir şekilde daha yüksek klinik gebelik oranları elde edilmektedir (53). Bu olumlu sonuçlara karşın elde edilen sonuçların toplamda çok az hastayı içermesinden, çalışmaların gücünün yetersizliğinden ve maliyetin çok yüksek olmasından dolayı OI'nda

BH kullanımının günümüzde sadece klinik çalışmalarla sınırlı olması daha uygun görünmektedir.

Antioksidanlar

Aerobik metabolizma serbest radikaller ve reaktif oksijen ürünleri (ROS) olarak adlandırılan hidroksil radikalleri, süperoksit anyon, hidrojen peroksit, nitrik oksit pro-oksidanların meydana gelmesine yol açar. ROS başlıca mitokondriyal membrandan elektron kaçağı ile oluşur. Normal hücrel aerobik metabolizma ROS oluşumu ile sonuçlanır. Normalde pro-oksidanlarla antioksidanlar arasında hücrel seviyede bir denge vardır. Minimal düzeyde ROS sinyal yolağında rol alır ve diğer bölgelerde olduğu gibi kadın genital organlarında da fizyolojik role sahiptir. Eğer pro-oksidanların seviyesi ile antioksidanların seviyesi arasında dengesizlik olursa oksidatif stres başlar. Oksidatif stres gerçekleşirse patolojik etki lipid hasarı, protein sentez inhibisyonu, ATP tüketimi ile gerçekleşir. Oksidatif stresin tubal infertilite, endometriozis, açıklanamayan infertilite, PKOS gelişiminde, ART'de kötü oosit kalitesi ve kötü embriyonel gelişimde, abortus ve embriyopatilerde rolü olduğu ileri sürülmüştür (54). Foliküler sıvıda zengin olarak bulunan antioksidan enzimler süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon transferaz ve glutatyon redüktaz oositin oksidatif hasardan korunmasına yardımcı olur (55). Açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda foliküler sıvıda azalmış glutatyon peroksidaz düzeyleri bildirilmiştir (56). Endometriozisli hastalarda ise artmış lipid peroksidasyonu tespit edilmiştir (57). Ayrıca, antioksidan düzeylerinin

açıklanamayan infertilitede azaldığını ve lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehid (MDA) düzeylerinin arttığı izlenmiştir (55). Antioksidanların kültür ortamına ilavesiyle blastokist gelişim oranlarının, implantasyon ve gebelik oranlarının arttığı, dejenere blastokist oranlarının azaldığı gösterilmiştir (58). Vitamin takviyesi alan IVF hastalarında gerek serum gerekse de foliküler sıvıda vitamin düzeylerinin arttığı ve ilişkili olarak da lipid peroksidasyon oranının azaldığı gösterilmiştir (59). Savita ve ark. (60). da infertil kadınlarda vitamin E ve bazı çoklu doymamış yağ asitlerinin azaldığını göstermişler ve omega 3 ve antioksidan vitamin C ve E ilavesi ile üreme fonksiyonunun düzeltilebileceğini iddia etmişlerdir. Benzer şekilde sigara kullanan hastaların idrarında lipid peroksidasyon ürünlerinin arttığı ve daha düşük gelişim potansiyelli embriyo elde edilen hastalarda daha yüksek olduğu izlenmiş ve genel olarak yüksek kan antioksidan seviyelerinin gebelik elde etmek için avantajlı olacağı bildirilmiştir (61). Ancak, antioksidanların kullanımının faydasını kanıtlamak için geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Sonuç olarak, ovaryen stimülasyon ve laboratuvar tekniklerindeki tüm gelişmelere rağmen YÜT'nin başarısı sınırlıdır. Ovülasyon indüksiyonunun başarısını arttırmak amacıyla bazı ek ayarlar kullanılabilir. Her ne kadar bu ek ayarların tedavi başarısını arttırdığı düşünülse de bu olumlu etkilerin geniş ve randomize kontrollü çalışmalarla desteklenmesi gerekir.

KAYNAKLAR

1. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, et al. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998; 25; 338: 1876-1880.
2. Vandermolen DT, Ratts VS, Evans WS, et al. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone. *Fertil Steril*. 2001 ;75:310-315.
3. Batukan C, Baysal B. Metformin improves ovulation and pregnancy rates in patients with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2001; 265: 124-127.
4. Kocak M, Caliskan E, Simsir C, et al. Metformin therapy improves ovulatory rates, cervical scores, and pregnancy rates in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2002; 77: 101-106.
5. Sturrock ND, Lannon B, Fay TN. Metformin does not enhance ovulation induction in clomiphene resistant polycystic ovary syndrome in clinical practice. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53: 469-473.
6. Moll E, Bossuyt PM, Korevaar JC, et al. Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial. *BMJ* 2006; 332: 1485.
7. Tang T, Lord JM, Norman RJ, et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 20: CD003053.
8. Creanga AA, Bradley HM, McCormick C, et al. Use of metformin in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 959-968.
9. De Leo V, la Marca A, Ditto A, et al. Effects of metformin on gonadotropin-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999; 72: 282-285.
10. Palomba S, Falbo A, Orio F jr, et al. A randomized controlled trial evaluating metformin pretreatment and co-administration in nonobese insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome treated with controlled ovarian hyperstimulation plus timed intercourse or intra-uterine insemination. *Hum Reprod* 2005; 20: 2879-2886.
11. Stadtmauer LA, Toma SK, Riehl RM, et al. Impact of metformin therapy on ovarian stimulation and outcome in 'coasted' patients with polycystic ovary syndrome undergoing in-vitro fertilization. *Reprod Biomed Online* 2002; 5: 112-116.
12. Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE, et al. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 11: CD006105.
13. Pritts EA. Letrozole for ovulation induction and controlled ovarian hyperstimulation. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010; 22:289-294.
14. Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2001; 75: 305-309.
15. Franik S, Kremer JA, Nelen WL, et al. Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2: CD10287.
16. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition improves ovarian response to follicle-stimulating hormone in poor responders. *Fertil Steril*. 2002; 77: 776-780.
17. Yarali H, Esinler I, Polat M, et al. Antagonist/letrozole protocol in poor ovarian responders for intracytoplasmic sperm injection: a comparative study with the microdose flare-up protocol. *Fertil Steril* 2009; 92: 231-235.
18. Verpoest WM, Kolibianakis E, Papanikolaou E, et al. Aromatase inhibitors in ovarian stimulation for IVF/ICSI: a pilot study. *Reprod Biomed Online* 2006; 13: 166-172.
19. Garcia-Velasco JA, Moreno L, Pacheco A, et al. The aromatase inhibitor letrozole increases the concentration of intraovarian androgens and improves in vitro fertilization outcome in low responder patients: a pilot study. *Fertil Steril* 2005; 84: 82-87.
20. Ozmen B, Sönmezer M, Atabekoglu CS, et al. Use of aromatase inhibitors in poor-responder patients receiving GnRH antagonist protocols. *Reprod Biomed Online* 2009;19: 478-485.
21. Oktay K, Hourvitz A, Sahin G, et al. Letrozole reduces östrojen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3885-3890.
22. Bider D, Blankstein J, Levron J, et al. Gonadotropins and glucocorticoid therapy for "low responders"--a controlled study. *J Assist Reprod Genet* 1997; 14: 328-331.
23. Daly DC, Walters CA, Soto-Albors CE, et al. A randomized study of dexamethasone in ovulation induction with clomiphene citrate. *Fertil Steril* 1984; 41: 844-848.
24. Trott EA, Plouffe L Jr, Hansen K, et al. Ovulation induction in clomiphene-resistant anovulatory women with normal dehydroepiandrosterone sulfate levels: beneficial effects of the addition of dexamethasone during the follicular phase. *Fertil Steril* 1996; 66: 484-486.
25. Brown J, Farquhar C, Beck J, et al. Clomiphene and anti-östrojens for ovulation induction in PCOS. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD002249.
26. Keay SD, Lenton EA, Cooke ID, et al. *Hum Reprod* 2001; 16: 1861-1865.
27. Mamas L, Mamas E. Dehydroepiandrosterone supplementation in assisted reproduction: rationale and results. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009; 21: 306-308.
28. Casson PR, Lindsay MS, Pisarska MD, et al. Dehydroepiandrosterone supplementation augments ovarian stimulation in poor responders: a case series. *Hum Reprod* 2000; 15: 2129-2132.
29. Barad DH, Gleicher N. Increased oocyte production after treatment with dehydroepiandrosterone. *Fertil Steril* 2005; 84: 756.
30. Barad D, Gleicher N. Effect of dehydroepiandrosterone on oocyte and embryo yields, embryo grade and cell number in IVF. *Hum Reprod* 2006; 21: 2845-2849.
31. Zangmo R, Singh N, Kumar S, et al. Role of dehydroepiandrosterone in improving oocyte and embryo quality in IVF cycles. *Reprod Biomed Online* 2014; 28: 743-747.
32. Barad D, Brill H, Gleicher N. Update on the use of dehydroepiandrosterone supplementation among women with diminished ovarian function. *J Asist Reprod Genet* 2007; 24: 629-634.

33. Sönmezer M, Özmen B, Cil AP, et al. Dehydroepiandrosterone supplementation improves ovarian response and cycle outcome in poor responders. *Reprod Biomed Online* 2009; 19: 508-513.
34. Gleicher N, Ryan E, Weghofer A, et al. Miscarriage rates after dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation in women with diminished ovarian reserve: a case control study. *Reprod Biol Endocrinol* 2009; 7: 108.
35. Mamas L, Mamas E. Premature ovarian failure and dehydroepiandrosterone. *Fertil Steril* 2009; 91: 644-646.
36. Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. Improvement in diminished ovarian reserve after dehydroepiandrosterone supplementation. *Reprod Biomed Online* 2010; 21: 360-365.
37. Nagels HE, Rishworth JR, Siristatidis CS, et al. Androgens (dehydroepiandrosterone or testosterone) for women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 11: CD009749.
38. Weil S, Vendola K, Zhou J, et al. Androgen and follicle-stimulating hormone interactions in primate ovarian follicle development. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2951-2956.
39. Zeleznik AJ, Littler-Ihrig L, Ramasawamy S. Administration of dihydrotestosterone to rhesus monkeys inhibits gonadotropin-stimulated ovarian steroidogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 860-866.
40. Vendola KA, Zhou J, Adesanya OO, et al. Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary. *J Clin Invest* 1998; 101: 2622-2629.
41. Balasch J, Fábregues F, Peñarrubia J, et al. Pretreatment with transdermal testosterone may improve ovarian response to gonadotrophins in poor-responder IVF patients with normal basal concentrations of FSH. *Hum Reprod* 2006; 21: 1884-1893.
42. Fábregues F, Peñarrubia J, Creus M, et al. Transdermal testosterone may improve ovarian response to gonadotrophins in low-responder IVF patients: a randomized, clinical trial. *Hum Reprod* 2009; 24: 349-359.
43. Massin N, Cedrin-Durnerin I, Coussieu C, et al. Effects of transdermal testosterone application on the ovarian response to FSH in poor responders undergoing assisted reproduction technique--a prospective, randomized, double-blind study. *Hum Reprod* 2006; 21: 1204-1211.
44. Sipe CS, Thomas MR, Stegmann BJ, et al. Effects of exogenous testosterone supplementation in gonadotrophin stimulated cycles. *Hum Reprod* 2010; 25: 690-696.
45. González-Comadran M, Durán M, Solá I, et al. Effects of transdermal testosterone in poor responders undergoing IVF: systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2012; 25: 450-459.
46. Adashi EY, Resnick CE, D'Ercole AJ et al. Insulin-like growth factors as intraovarian regulators of granulosa cell growth and function. *Endocr Rev* 1985;6: 400-420.
47. Yoshimura Y, Ando M, Nagamatsu S, et al. Effects of insulin-like growth factor-I on follicle growth, oocyte maturation, and ovarian steroidogenesis and plasminogen activator activity in the rabbit. *Biology of Reproduction* 1996; 55: 152-160.
48. Mason HD, Martikainen H, Beard RW, et al. Direct gonadotrophic effect of growth hormone on oestradiol production by human granulosa cell in vitro. *Journal of Endocrinology* 1990; 126: R1-R2.
49. Harper K, Proctor M, Hughes E. Growth hormone for in vitro fertilization. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD000099.
50. Tesarik J, Hazout A, Mendoza C. Improvement of delivery and live birth rates after ICSI in women aged >40 years by ovarian costimulation with growth hormone. *Hum Reprod* 2005; 20: 2536-2541.
51. Kucuk T, Kozinoglu H, Kaba A. Growth hormone co-treatment within a GnRH agonist long protocol in patients with poor ovarian response: a prospective, randomized, clinical trial. *J Assist Reprod Genet* 2008; 25: 123-127.
52. Hazout A, Junca A, Ménéz Y, et al. Effect of growth hormone on oocyte competence in patients with multiple IVF failures. *Reprod Biomed Online* 2009; 18: 664-670.
53. Lattes K, Brassesco M, Gomez M, et al. Low-dose growth hormone supplementation increases clinical pregnancy rate in poor responders undergoing in vitro fertilisation - a clinician's perspective. *Reprod Biomed Online* 2015 Jul 21: 1-4. [Epub ahead of print]
54. Agarwal A, Gupta S, Sharma R. Oxidative stress and its implications in female infertility - a clinician's perspective. *Reprod Biomed Online* 2005; 11: 641-650.
55. Carbone MC, Tatone C, Delle Monache S, et al. Antioxidant enzymatic defences in human follicular fluid: characterization and age-dependent changes. *Mol Hum Reprod* 2003; 9: 639-643.
56. Polak G, Koziol-Montewka M, Tarkowski R, et al. Glutathione peroxidase concentration in the peritoneal fluid from infertile women. *Ginekol Pol* 2000; 71: 1017-1021.
57. Liu Y, Luo L, Zhao H. Levels of lipid peroxides and superoxide dismutase in peritoneal fluid of patients with endometriosis. *J Tongji Med Univ* 2001; 21: 166-167.
58. Bedaiwy MA, Mahfouz RZ, Goldberg JM, et al. Relationship of reactive oxygen species levels in day 3 culture media to the outcome of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril* 2010; 94: 2037-2042.
59. Ozkaya MO, Nazıroğlu M. Multivitamin and mineral supplementation modulates oxidative stress and antioxidant vitamin levels in serum and follicular fluid of women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2010; 94: 2465-2466.
60. Mehendale SS, Kilari Bams AS, Deshmukh CS, et al. Oxidative stress-mediated essential polyunsaturated fatty acid alterations in female infertility. *Hum Fertil (Camb)* 2009; 12: 28-33.
61. Velthut A, Zilmer M, Zilmer K, et al. Elevated blood plasma antioxidant status is favourable for achieving IVF/ICSI pregnancy. *Reprod Biomed Online* 2013; 26: 345-352.

Özofagogastrik Bileşke Kanseri ve Cerrahi Tedavisi

Esophagogastric Junction Carcinoma and Surgical Treatment

Gökhan Kocaman¹, Serkan Enön¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi AD

Proksimal mide ve özofagogastrik bileşke (ÖGB) adenokarsinomu sıklığı özellikle batı dünyasında artma eğilimindedir. 1998 yılında özofagogastrik bileşke adenokarsinomları için Siewert sınıflaması yayınlandı. Sınıflama esas olarak tümörün topografik özelliklerine dayanır. AJCC'nin 7. Kanser Evreleme Kılavuzu'nda özofagogastrik bileşke kanserleri ve bileşkeye ya da distal özofagusu uzanan 5 cm'lik proksimal gastrik kanserleri de özofagus kanseri sınıflamasına dahil edilmektedir. Tip 1 tümörlerde en sık lenfatik yayılım paraözofagiyal, üst abdominal lenf nodlarına olur. Tip II ve III tümörlerde mediastinal lenf nodu metastazı görülme sıklığı tip I tümörlere göre daha düşük olup, ileri evre hastalarda görülebilir. Genel durumu iyi, uzak metastazı olmayan, Rezektabl ÖGB adenokarsinomlarında en iyi tedavi cerrahidir. Seçilecek cerrahi yöntem konusunda, tip I tümörler için transtorasik fundektomi ve subtotal özofajektomi (İvor Lewis operasyonu), tip III tümörler için D2 diseksiyonla genişletilmiş gastrektomi yapılması konusunda literatürde, geniş ölçüde fikir birliği olduğu görülmektedir. Yayınlanan çalışmalar ışığında tip II tümörler için eğer hiatastan tümörün proksimal uzanımı R0 çıkarılabilecekse genişletilmiş gastrektomi yapılması, R0 rezeksiyon yapılamıyorsa abdominal-sağ transtorasik yaklaşımla (İvor Lewis operasyonu) rezeksiyon uygulanması uygun görülmektedir. Submukozal tümörlerde endoskopik tedavi yöntemleri uygulanabilir.

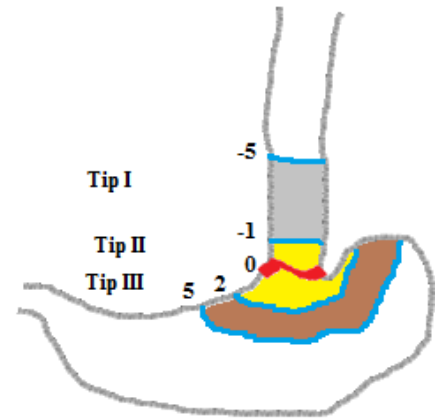
Anahtar Sözcükler: *Özofagogastrik Bileşke, Adenokanser, Cerrahi Tedavi*

Proximal gastric and esophagogastric junction adenocarcinomas (EGJA) are arising in especially western world. In 1998 Siewert published his classification for EGJA which is based on tumors topography. The 7th edition of AJCC Cancer Staging Manual includes staging of esophagus and esophagogastric junction cancer also the first 5 cm of the stomach cancer that invades the esophagogastric junction. For type I tumors the most frequent lymphatic spread is through the paraesophageal and upper abdominal lymph nodes. For type II and type III tumors mediastinal lymphatic invasion frequency is lower. The best treatment for R0 resectable EGJA without metastases is surgery. It is widely accepted that for type I tumors Ivor Lewis operation, for type III tumors transabdominal total gastrectomy with D2 lymph node dissection are the best treatment. For type II tumors if R0 resection is possible via transabdominal approach, total gastrectomy is appropriate. If R0 resection is not possible with this way, transabdominal and transthoracic esophagectomy should be done with two field lymphadenectomy. Endoscopic resection can be done for submucosal tumors.

Key Words: *Esophagogastric Junction, Adenocarcinoma, Surgical Management*

Proksimal mide ve özofagogastrik bileşke (ÖGB) adenokarsinomu sıklığı özellikle batı dünyasında artma eğilimindedir (1-5). Gelişmiş ülkelerde üst gis tümörleri epidemiyolojisinde kayma yaşanmaktadır. Özofagus ve distal mide tümörleri sıklığı azalırken distal özofagus, özofagogastrik bileşke ve kardiyaya tümörleri sıklığı artmaktadır (6). Bu durum batı ülkelerinde artan obezite, artan gastroözofagiyal reflü hastalığı ve azalan Helikobakter pilori infeksiyon oranı ile açıklanmaktadır (7-10). Bileşke tümörlerinin tanımı, sınıflaması, etiyolojisi, evrelemesi ve cerrahi tedavi yaklaşımı konusunda literatürde farklı görüşler bulunmaktadır. 1998 yılında özofagogastrik bileşke adenokarsinomları için Siewert sınıflaması yayınlandı (Şekil 1). Sınıflama esas olarak

tümörün topografik özelliklerine dayanır (11).



Şekil 1: ÖGB kanseri Siewert sınıflaması

Geliş Tarihi: 30.05.2016 • Kabul Tarihi: 03.12.2016

İletişim

Dr. Gökhan Kocaman

E-posta: gkhnkcmn@hotmail.com

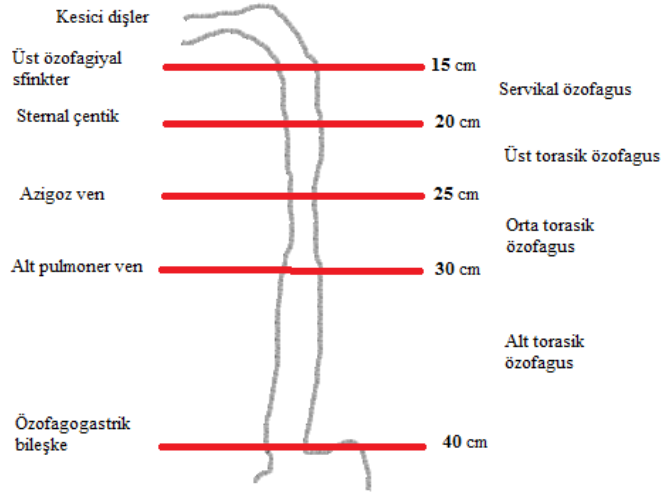
Tel: +90 537 502 15 80

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi AD

Tip I: Gastroözofagiyal bileşkenin 1-5 cm üzerinde tümör merkezi olan distal özofagus adenokarsinomlarıdır. Genelde özofagus distalindeki intestinal metaplazi (Barrett özofagus) alanlarından köken alır.

Tip II: Kardiyanın gerçek karsinomu. Kardiyak epitel veya kısa segment intestinal metaplaziden köken alan tümör merkezinin gastroözofagiyal bileşkenin 1cm üstü ve 2 cm altında olduğu gastrik kardiya adenokarsinomlarıdır.

Tip III: Tümör merkezinin gastroözofagiyal bileşkenin 2-5 cm altında olduğu bileşkeyi ve distal özofagusu aşağıdan infiltre eden subkardiyak gastrik karsinomlarıdır.



Şekil 2: Özofagus kanseri yerleşim yeri sınıflaması

Büyük tümörlerde tümör kitlesinin baskın yerleşimi esas alınır. Özellikle tip I ve III tümörler arasında epidemiyoloji, etiyoloji, tümör biyolojisi, lenfatik yayılım açısından farklılıklar bulunmaktadır. Rezeke edilen tip 2 tümörlerin %25'inde Barrett mukoza segmentleri izlenirken, % 75'inde tipik gastrik kardiya kanseri özellikleri görülür. Bu nedenle en azından cerrahi açıdan tip II ve III tümörler birlikte değerlendirilebilir (12).

Evreleme

American Joint Committee On Cancer (AJCC)'nin 7. Kanser Evreleme Kılavuz'unda ilk kez özofagogastrik bileşke kanserleri ayrı bir antite olarak değerlendirilmiştir (Şekil 2). Önceki evrelemede bu bölge tümörleri özofagus ve mide sınıflaması kullanılarak değerlendirilmekteydi. Bu da farklı evrelemelere yol açmaktaydı. Yedinci evreleme sistemi özofagus kanserleri ile birlikte özofagogastrik bileşke kanserleri ve bileşkeye ya da distal özofagusa uzanan 5 cm'lik proksimal gastrik kanserleri de özofagus kanseri sınıflamasına dahil etmektedir (13). Yapılan diğer değişiklikler: İn situ tümör (Tis) tekrar tanımlandı ve T4 alt sınıflara ayrıldı, bölgesel lenf nodları tekrar tanımlandı, N metastaz içeren lenf nodu sayısına göre alt sınıflara ayrıldı, M tekrar tanımlandı, skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom için ayrı evrelendirme grupları oluşturuldu, evre gruplamaları T, N, M ve G sınıfları kullanılarak tekrar belirlendi şeklinde özetlenebilir (Tablo 1-5).

Tablo 1: Anatomik belirleyicilerdeki değişiklikler

T sınıflaması	N sınıflaması	M sınıflaması
<i>Tis yeniden tanımlandı ve T4 alt gruplara ayrıldı</i>	<i>Bölgesel lenf nodu yeniden tanımlandı</i>	<i>M yeniden tanımlandı</i>
Tis yüksek dereceli displazi	Boyundan çölyak lenf nodlarına kadar bütün periözofagiya lenf nodları	M0 uzak metastaz yok
T4a plevra, perikard, diyafram invazyonu gösteren rezektabl tümör	<i>N altgrupları yeniden tanımlandı</i>	M1 uzak metastaz var
T4b aorta, vertebra, trakea invazyonu gösteren unrezekeabl tümör	N0 bölgesel lenf nodu metastazı yok	
	N1 1-2 pozitif bölgesel lenf nodu	
	N2 3-6 pozitif bölgesel lenf nodu	
	N3 ≥7 pozitif bölgesel lenf nodu	

Tablo 2: Anatomik olmayan belirleyicilerdeki değişiklikler

Histopatolojik hücre tipi	Histolojik derece	Kanser lokalizasyonu
Adenokarsinom	G1 iyi diferansiye	Üst torasik kesicilerden 20-25 cm sonrası
Yassı hücreli karsinom	G2 orta diferansiye	Orta torasik kesicilerden 25-30 cm sonrası
	G3 kötü diferansiye	Alt torasik kesicilerden 30-40 cm sonrası
	G4 diferansiye olmayan	
Özofagogastrik bileşke; tümör merkezi alt torasik özofagus, bileşke veya midenin 5 cm'lik proksimal kısmında yer alan ve bileşkeyi veya distal torasik özofagusu invaze eden kanserlerdir		

Tablo 3: Adenokarsinom yeni TNM evrelemesi

Evre	T	N	M	Derece
0	Tis (HGD)	N0	M0	1,X
IA	T1	N0	M0	1-2,X
IB	T1	N0	M0	3
	T2	N0	M0	1-2,X
IIA	T2	N0	M0	3
IIIB	T3	N0	M0	Herhangi
	T1-2	N1	M0	Herhangi
IIIA	T1-2	N2	M0	Herhangi
	T3	N1	M0	Herhangi
	T4a	N0	M0	Herhangi
IIIB	T3	N2	M0	Herhangi
IIIC	T4a	N1-2	M0	Herhangi
	T4b	Herhangi	M0	Herhangi
	Herhangi	N3	M0	Herhangi
IV	Herhangi	Herhangi	M1	Herhangi

Lenfatik Yayılım ve Lenfadenektomi

Komplet rezeksiyon gerçekleştirebilmek için tümör yerleşim yerine göre olası lenfatik yayılım yollarını bilmek gerekir. Tip I tümörlerde en sık lenfatik yayılım paraözofageyal ve üst abdominal lenf nodlarına olur. Ancak %15'e varan oranlarda karina seviyesine uzanan proksimal mediastinal lenf nodu metastazı da izlenebilir (14). Parry ve ark.'nın (15) 2015 yılında yayınlanan çalışmalarında tip I tümörler için üst mediastinal (paratrakeal, aortikopulmoner, subkarinal) lenf nodu metastaz oranı %25 iken, tip II tümörlerde %11 olarak verilmiştir (p:0,02). Proksimal tümör uzanımı ile üst mediastinal lenf nodu metastazı ilişkili görünmektedir (16). Nunobe ve ark.'nın (17) çalışmalarında özofageyal uzanım 2 cm'nin üzerinde ise %17,8, 2 cm'nin altında ise %2,2 inferior mediastinal lenf nodu tutulumu izlenmiştir. Mine ve ark.'nın (18) 142 özofagogastrik bileşke ve alt uç özofagus yassı hücreli karsinom hastasını içeren çalışmalarında diyaframın vena kava inferior açıklığı seviyesine kadar proksimal tümör uzanımı izlenmeyen hastalarda, izlenenlere göre anlamlı derecede daha düşük oranda proksimal ve orta mediastinal lenf nodu metastazı izlenmiştir (%0-%5,9 / %36,4-%37,8 sırasıyla adeno ca ve yassı hücreli ca için).

Tip II ve III tümörlerde mediastinal lenf nodu metastazı görülme sıklığı tip I tümörlere göre daha düşük olup, ileri evre hastalarda görülebilir (19). Buna rağmen çeşitli yayınlarda tip II tümörler için %4,7-26,4, tip III tümörler için %0-15,3 gibi değişik oranlarda mediastinal lenf nodu metastaz oranları verilmiştir (20-22). Çalışmalar arasında küçük farklılıklar olmakla beraber tip II ve III tümörlerde en sık tutulan lenf nodu istasyonları sırasıyla sağ parakardiyal, küçük kurvatur, sol parakardiyal, sol gartrik arter kökü, proksimal splenik arter kökü ve çölyak arter nodlarıdır. Sonrasında tip II tümörler için alt mediastinal, tip III tümörler için büyük kurvatur lenf nodları gelmektedir (23-27). Ayrıca perigastrik lenf nodları için undiferansiye tümörlerin diferansiye tümörlere göre daha

sık metastaz yaptığı da bilinmektedir (16). Pedrazzani ve ark. (28) çalışmalarında T2, T3, T4 tümörlerde 6'dan fazla lenf nodu metastazı saptanma oranını sırasıyla %29, %45 ve %75 olarak bulmuşlardır. Bu bulgu tümör invazyon derinliği ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Yeni evrelemede metastatik lenf nodu sayısının önemine vurgu yapılmakla beraber metastatik lenf nodu oranının (metastatik lenf nodu sayısı/çıkarılan

lenf nodu sayısı) da prognoz açısından önemli olduğunu bildiren yayınlarda mevcuttur. 0,2'den büyük değerler kötü prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (29).

Tip I tümörler için özofagus kanseri gibi kabul ederek subkarinal, sağ paratrakeal, üst mediastinal, arkus aorta üst sınırına kadar sol trakeobronşiyal lenf nodlarını içeren mediastinal ve üst abdominal lenf nodu diseksiyonu yapılması önerilmektedir (30). Kurokawa

Tablo 4: T belirleyicileri

TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	Yüksek derece displazi
T1	Lamina propria, muskularis mukoza veya submukozayı tutan tümör
T1a	Lamina propria veya muskularis mukozayı tutan tümör
T1b	Submukozayı tutan tümör
T2	Muskularis propriyayı tutan tümör
T3	Adventisyayı tutan tümör
T4	Komşu yapıları tutan tümör
T4a	Plevra, perikard veya diaframı tutan rezektabl tümör
T4b	Aorta, vertebra korpusu, trakea gibi diğer komşu yapıları tutan unrezektabl tümör

Tablo 5: Özofageyal lenf nodları isimlendirilmesi ve yerleşim yerleri (AJCC 2012)

LAP istasyon no	LAP istasyon isim	Yerleşim yeri
1	Supraklavikuler lenf nodları	Suprasternal çentik ve klavikuların üstünde
2R	Sağ üst paratrakeal nodlar	İnnominate arter ve trakea kesişme sınırının kaudal sınırı ve akciğer apeksi arasında
2L	Sol üst paratrakeal nodlar	Arkus aorta üst ucuyla akciğer apeksi arasında
3p	Posterior mediastinal nodlar	Trakea bifurkasyonunun üstünde paraözofageal nodlar
4R	Sağ alt paratrakeal	İnnominate arter ile trakea kesişiminin alt ucu ile azigoz venin sefalik sınırı arasında
4L	Sol alt paratrakeal nodlar	Arkus aorta üst ucu ile karina arasında
5	Aortopulmoner nodlar	Ligamentum arteriozumun lateralindeki subaortik ve paraaortik nodlar
6	Ön mediastinal nodlar	Asendan aorta veya innominate arterin üstünde
7	Subkarinal nodlar	Trakeal karinanın kaudalinde
8m	Orta paraözofageal nodlar	Trakeal bifurkasyondan inferior pulmoner venin kaudal sınırına kadar
8l	Alt paraözofageal lenf nodları	İnferior pulmoner venin kaudal sınırından özofagogastrik bileşkeye kadar
9	Pulmoner ligaman nodları	İnferior pulmoner ligamanın içinde
10R	Sağ trakeobronşiyal nodlar	Azigoz venin sefalik sınırından sağ üst lob bronşunun başlangıcına kadar
10L	Sol trakeobronşiyal nodlar	Karina ile sol üst lob bronşu arasında
15	Diyafragmatik nodlar	Diyafragma kubbesi ve kururisi yakını veya arkasında uzanan
16	Parakardiyal nodlar	Gastroözofageal bileşkenin hemen komşuluğunda
17	Sol gastrik nodlar	Sol gastrik arter boyunca
18	Ana hepatik nodlar	Ana hepatik arter boyunca
19	Splenik nodlar	Splenik arter boyunca
20	Çölyak nodlar	Çölyak arter kökünde

18 ve 19 numaralı istasyonlar bölgesel lenf nodları olarak kabul edilmemektedirler

ve ark.'nın (31) 2015 yılında yayınlanan çalışmalarına göre proksimal tümör uzanımı ile bileşke arasındaki mesafe 3 cm'den büyükse transtorasik yolla yapılacak lenfadenektomi sağkalım avantajı sağlamaktadır. Bileşke tümörlerinde servikal lenf nodu tutulum oranının düşük olması, tutulum olan hastalarda sağkalımın kötü olması ve komplikasyon oranının yüksek olması nedeniyle 3 alan lenf nodu diseksiyonu rutin olarak önerilmemektedir (32). Japon mide kanseri lenf nodu diseksiyonu sınıflamasına göre D1 diseksiyon: perigastrik lenf nodları, D2 diseksiyon: D1+ sol gastrik arter, ortak hepatik arter, çölyak ve splenik arter çevresi lenf nodlarını içerir (Şekil 3, Tablo 6). Tip II ve III tümörler için alt mediastinal ve D2 karın lenf nodu diseksiyonu yapılması önerilmektedir (19). Özellikle Japonya kaynaklı çalışmalarda D2 üzerinde abdominal lenf nodu diseksiyonun (paraaortik bölge, retropankreatik bölge, hepatoduodenal ligaman çevresi) anlamlı şekilde sağkalıma fayda sağlamadığı gibi postoperatif komplikasyon oranını artırdığı belirtilmiştir (33,34).

Yapılan lenf nodu diseksiyonunun tedaviye katkısı belirlemek için Sasako ve ark.'nın (35) geliştirdiği yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemde çalışılan lenf nodu bölgesinin metastaz oranı, o bölgede metastaz tespit edilen hastaların beş yıllık sağkalım oranı ile çarpılarak bir gösterge hesaplanmaktadır. Elde edilen sayının büyüklüğüne göre lenf nodu istasyonunun diseksiyonunun tedavideki yararlılığına karar verilmektedir. Buna göre tip II ve III bileşke tümörleri için özellikle sağ ve sol parakardiyal, küçük kurvatur ve sol gastrik arter kökü lenf nodlarının diseksiyonu en yüksek faydayı sağlamaktadır. İkinci sırada fayda sağlayan lenf nodu grupları ise ortak hepatik arter, çölyak arter, dalak hilusu çevresi, proksimal splenik arter çevresi ve alt torasik paraözofageal lenf nodlarıdır (23,27,36). Rutin paraaortik lenf nodu diseksiyonu önerilmez. (37), Sol renal ven çevresi diseksiyonunun tip II tümörlerde sağkalım avantajı yarattığı bildirilmiştir (38). Doğru evreleme için en az 18-23 adet lenf nodu çıkarılması gerektiği bildirilmiştir (30,39).

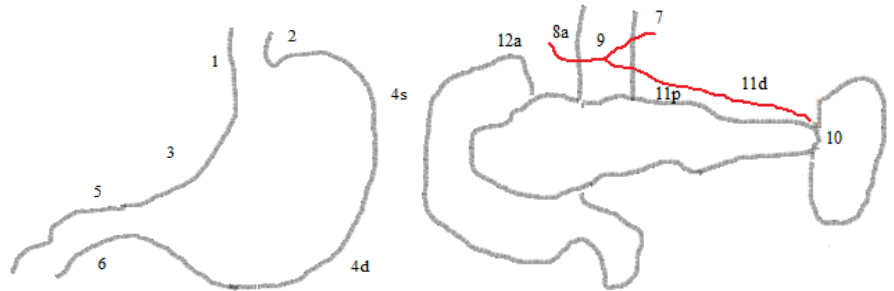
Morbidite ve mortalite; girişim yolu, rezeksiyon ve lenfadenektomi genişliğine göre değişir. D2 rezeksiyon yapılırken retroperitoneal lenfadenektomiyi tamamlamak için rutin olarak sol taraf pankreatik rezeksiyon ve splenektomi yapılmasının morbiditeyi artırdığı ancak sağkalıma faydasının olmadığı gösterilmiştir (40). Bariz lenf nodu metastazı varlığı ya da splenik hilus tutulumu varlığında splenektomi yapılması gerekiyorsa en azından pankreas rezeksiyonundan kaçınılmalıdır (41).

Tedavi Yaklaşımı

Genel durumu iyi, uzak metastazı olmayan, R0 rezektabl ÖGB adenokarsinomlarında en iyi tedavi cerrahidir (11). 2015 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Kılavuzu'nda lenf nodu metastazı varlığında diğer özofagus tümörlerine preoperatif kemoradyasyon tedavisi önerilirken, ÖGB adenokarsinomlarına

sadece kemoterapi verilmesi önerilmektedir (42). Preoperatif tedavi sonrası yapılacak yeniden evreleme sağkalımı belirlemede tedavi öncesi evreye göre daha başarılı gözükmektedir (43). Ayrıca insitu karsinoma veya sadece mukozal tutulumu olan ÖGB adenokarsinomlarına endoskopik mukozal rezeksiyon öneren yayınlar da mevcuttur (44). Seçilecek cerrahi yöntem konusunda, tip I tümörler için transtorasik fundektomi ve subtotal özofajektomi (İvor Lewis operasyonu), tip III tümörler için genişletilmiş gastrektomi yapılması konusunda literatürde, geniş ölçüde fikir birliği olduğu gözükmektedir (45-48).

Haverkamp ve ark.'nın (49) 2014 yılında 10 kohorttan oluşan derlemelerinde bileşke tümörlerinde özofajektomi ile gastrektomi arasında bariz sağkalım farkı izlenmemesine rağmen, gastrektomi uygulanan hastaların daha iyi yaşam kalitesine sahip oldukları görülmüştür. Ancak tip II tümörler için uygulanacak cerrahi konusunda halen



Şekil 3: Japon mide kanseri lenf nodu istasyonları⁽¹⁰⁾

D1 istasyonları: 1, 2, 3, 4s, 4d, 5, 6, 7.

D1+ istasyonları: D1 + 8a, 9, 11p.

D2 istasyonları: D1 + 8a, 9, 10, 11p, 11d, 12a

Tablo 6: Japon mide kanseri lenf nodu istasyonları ve yerleşim yerleri

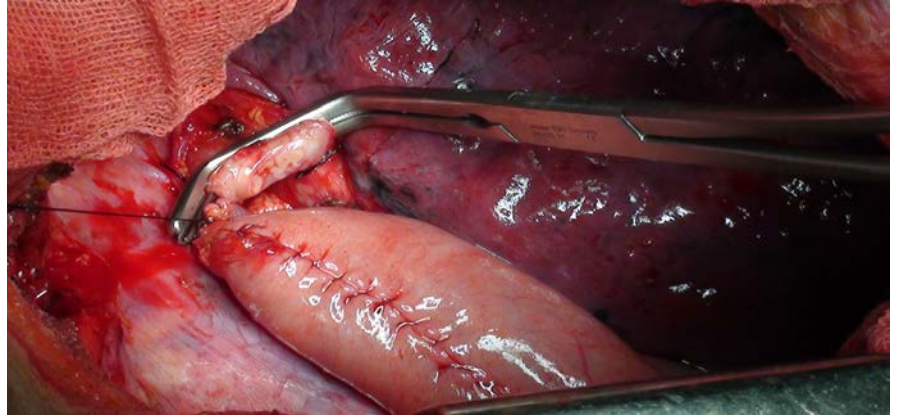
LAP istasyon no	Yerleşim Yeri
1	Sağ parakardiyal nodlar
2	Sol parakardiyal nodlar
3	Küçük kurvatur lenf nodları
4sa	Kısa gastrik arterler çevresinde sol büyük kurvatur lenf nodları
4sb	Sol gastroepiploik arter boyunca sol büyük kurvatur lenf nodları
4d	Sağ gastroepiploik arter boyunca sağ büyük kurvatur lenf nodları
5	Suprapiloric lenf nodları
6	Infrapiloric nodlar
7	Sol gastrik arter üstü lenf nodları
8a	Ortak hepatik arter boyunca lenf nodları
9	Çölyak arter boyunca lenf nodları
10	Dalak hilusu boyunca lenf nodları
11p	Proksimal splenik arter boyunca lenf nodları
11d	Distal splenik arter boyunca lenf nodları
12a	Hepatik arter boyunca lenf nodları

farklı görüşler bulunmaktadır. Önerilen cerrahi yöntemler abdominal, abdominal-sağ transtorasik, abdominal-sol transtorasik, frenotomi ile sol transtorasik, karn-boyun girişim yollarını içermektedir. Rezeksiyon boyutu da sınırlı bileşke rezeksiyonundan total özofagogastrektomiye kadar değişmektedir. Önerilen lenfadenektomi sınırı da değişkendir (12).

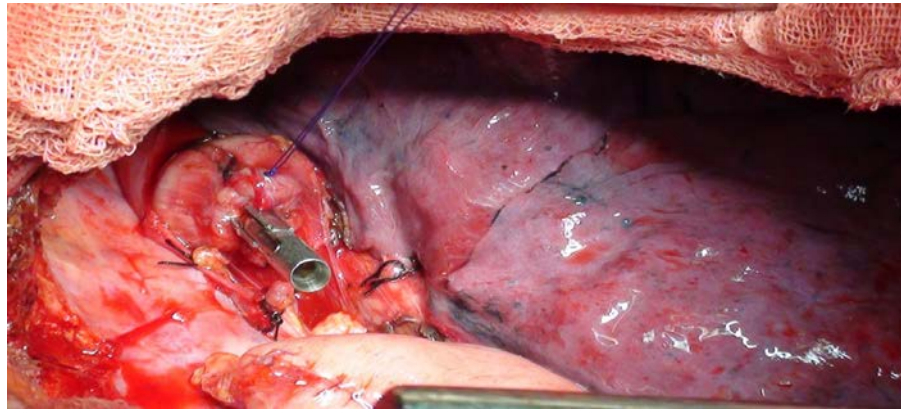
Yayınlanan çalışmalar ışığında tip II tümörler için eğer hiatustan tümörün proksimal uzanımı R0 çıkarılabilecekse genişletilmiş gastrektomi yapılması, R0 rezeksiyon yapılamıyorsa abdominal-sağ transtorasik yaklaşımla rezeksiyon uygulanması uygun gözükmektedir (50-52). Japonya'dan Mine ve ark.(53) distal tümör uzanımı ile bileşke arasındaki mesafe 5 cm'den fazla ise total gastrektomi önermektedirler.

Hayat kalitesini temelde seçilen rekonstruksiyon tipi belirlemektedir. Aşağı mediastende gerçekleştirilen özofago-gastrostomi basit ve güvenli bir yol olmasına rağmen, ciddi gastrik ve duodenal içerik reflüsüne neden olduğu için, dayanılmaz özofajitlere yol açmakta ve hayat kalitesini düşürmektedir. Bu durumdan kaçınmak için özofagogastrik anastomoz yüksek intratorasik (azigoz veni üzeri) veya boyunda yapılabilir. Diğer seçenek özofagus ve anastomoz edilecek mide kısmı arasına jejunum veya kolon getirmektir. Mide fundusu çıkarıldığı ve midenin depolama işlemi ortadan kalktığı için total gastrektomi ve Roux-en-Y anastomozu ile yüksek intratorasik özofagogastrostomi fizyolojik açıdan aynı sonucu verir (54). Fuschs ve ark.'nın (55) 2016 yılında yayınlanan çalışmalarında cerrahi uygulanan 123 bileşke kanserli hastaya postoperatif 2. yılında hayat kalitesini ölçmek için yapılan anket çalışmasında total gastrektomi yapılan hastalarda fiziksel işlev, dispne ve reflüye bağlı şikayetlerde özofajektomiye göre anlamlı düşüklük olduğu izlenmiştir.

Transabdominal ve sol torakoabdominal yaklaşımları karşılaştıran çalışmalarda yüksek morbidite ve mortalitesine rağmen sağkalım avantajı sağlamaması nedeniyle sol torakoabdominal yol rutin olarak önerilmemektedir (56).



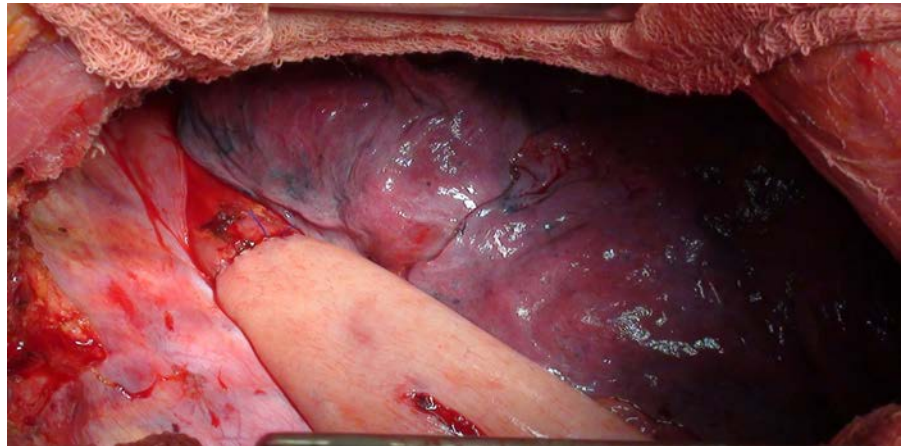
Şekil 4: Laparotomi-sağ torakotomi ile azigos veni düzeyi anastomoz



Şekil 5: Sirküler stapler ile anastomoz



Şekil 6: Özofagus ve mide cerrahi sınırlar



Şekil 7: Anastomoz son hali

Curtis ve ark.'nın (57) 2013 yılında 216 bileşke kanserli hastayı içeren çalışmalarında daha distal tümörlerin daha kötü prognoza sahip oldukları ileri sürülmüştür. Ortanca sağkalım tümör tiplerine göre Tip I:4,9 yıl, Tip II: 3,3 yıl, Tip III: 2,6 yıldır. Bu da postoperatif dönemde takip ve adjuvan tedavi kriterlerini etkileyebilir. Ayrıca Liu ve ark.'nın (58) 2015 yılında yayınlanan Tip II ve III ÖGB ile distal gastrik karsinomları (DGK) karşılaştıran çalışmalarında ÖGB karsinomlu hastaların prognozları DGK'ya göre daha kötü bulunmuştur. Bu bulgu da ÖGB karsinomlarının farklı histopatolojik davranışlarını doğrulamaktadır.

Intratorasik anatomozlarda %10 civarında izlenen anastomoz kaçakları önemli mortalite sebebi olabilmektedir. Günümüzde erken dönemde yapılan endoskopilerle teşhis edilen kaçaklarda endoskopik stent uygulanabilmekte bu sayede bu komplikasyona bağlı gelişen mortalite ve morbite azaltılabilmektedir (12).

Ivor-Lewis Özofajektomi

Ivor-Lewis özofajektomi 2 basamaklı bir cerrahi işlem olup, laparotomi ile mide serbestleştirilmesini takiben torakotomi ile özofajektomi ve özogastrik anastomozu içerir. Özofagus karsinomlarında, yüksek dereceli displazide, kostik özofageal yaralanmalarda kullanılabilir. Servikal lenf nodu diseksiyonu yapılamaması, intratorasik anastomozda kaçak meydana gelmesi durumunda sepsis riskinin yüksek olması gibi dezavantajları olsa da, lenf nodu diseksiyonu açısından transhiyatal özofajektomiye üstün olduğu kabul edilir. Özofagogastrik anastomoz sirküler stapler, lineer stapler veya elle anastomoz teknikleri kullanılarak yapılabilir. Atelektazi, anastomoz kaçağı veya striktürü, mide boşalmasında gecikme ve azigos veninin altındaki anastomozlarda reflü karşılaşılabilecek potansiyel komplikasyonlardır (59) (Şekil 4-5-6-7-8).

Genişletilmiş Transhiyatal Total Gastrektomi

Bu operasyonda üst abdomen ve özofageal hiatusa erişebilmek kritik önem ta-

şımaktadır. Supin pozisyonda torakolomber bölgeye yastık konularak yatırılan hastaya ters T şeklinde üst abdomen kesisi uygulanır. Özel bir retraktör yardımı ile sternum kaldırılarak arka mediastene ulaşılmaya çalışılır. Diyafram hiatusun başlanarak öne doğru açılır. İleri evre tümörlerde diyafragmatik kruslar, her iki mediastinal pleval yaprak distal özofagus ve ÖGB ile birlikte blok halinde çıkarılır. Aşağı arka mediasten, hiatusa konulan özel derin ekartörler yardımı ile trakeal çatlama bölgesine kadar görülebilir ve bütün lenfatik doku distal özofagus ile birlikte çıkarılabilir. Arkada aorta adventisiasına kadar diseksiyon yapılır. Özofagus tümörün proksimalinden temiz cerrahi sınır bırakılacak şekilde kesilir. Cerrahi sınır tayini için donuk

kesit patoloji çalışmak faydalıdır. Ardından D2 lenfadenektomi ile birlikte total gastrektomi uygulanır. Sonrasında bir sirküler stapler yardımı ile uçyan özofagojejunostomi uygulanır. Duodenuma Roux-en-Y diversiyon uygulanarak operasyon tamamlanır (12) (Şekil 9). Mine ve ark.'nın 2013 yılında yayınlanan çalışmalarında transhiyatal gastrektomide 2 cm'den daha az proksimal cerrahi sınır bırakılmasının sağkalımı olumsuz yönde etkilediği görülmüştür (60).

Xiao ve ark. (61) 2015 yılında yayınlanan çalışmalarında total gastrektomiye bağlı komorbiditelerden kurtulmak için, standart Roux-en-Y anastomoz yerine antrum koruyucu çift yollu onarımı



Şekil 8: Tip I tümör patoloji piyesi (Laparotomi-sağ torakotomi ile distal özofajektomi, proksimal gastrektomi, özofagogastrastomi)



Şekil 9: Tip II tümör (Transhiyatal total gastrektomi, Roux-en-Y özofagojejunostomi)

önermişlerdir. Bu şekilde benzer sağkalm elde edilirken daha yüksek hayat kalitesi ve daha düşük oranda malnütris-yona bağlı sorunlar izlenmiştir.

Jejunal İnterpozisyonla Sınırlı Rezeksiyon

Proksimal özofagus total gastrektomide anlatıldığı şekilde lezyonun üzerinden kesilir. Midenin üst 1/3'lük kesimi kesilir. Lenfadenektomi benzer şekilde tamamlanır. Sol gastrik arter çıkış yerinde kesilir ve üzerindeki lenfatik doku ile birlikte spesimde bırakılır. Rekonstrüksiyon için 15-20 cm uzunluğunda iyi kanlanan güçlü vasküler pediküllü bir jejunal segment, özofagus ve kalan mide proksimali arasına izoperistaltik olarak getirilir. Proksimalde sirküler stapler yardımı ile uçyan özofagojejunostomi, distalde midenin arka duvarına jejunogastrostomi uygulanır (12). Bu teknik genellikle T1N0 tümörler için önerilmektedir.

Endoskopik Yaklaşım

Endoskopik taramaların yaygınlaşması ile günümüzde özofagus kanseri daha erken evrelerde yakalanabilmektedir. Muskularis mukozaya ulaşmayan intramukozal T1a tümörlerde lenf nodu metastaz oranı %1-3'tür. Bu bilgiler ışığında iyi diferansiye T1a özofagus adenokarsinomları için endoskopik rezeksiyon ve ablasyon gibi özofagus koruyucu teknikler gündeme gelmiştir. Üçyüz kırkdokuz hastayı içeren prospektif bir çalışmada endoskopik rezeksiyonla %96,6 oranında tam yanıt elde edilebilmiştir (62).

Sonuç

Bileşke tümörleri özellikle batı dünyasında sıklığı artan agresif bir malignite grubudur. Bileşke tümörlerinin cerrahi tedavisinde Siewert sınıflaması önemli yer tutmaktadır. Tip I tümörler için transtorasik fundektomi ve subtotal

özofajektomi (İvor Lewis operasyonu) ile 2 saha lenfadenektomi, tip III tümörler için genişletilmiş transhiyatal total gastrektomi ile alt medistinal ve D2 karın lenf nodu diseksiyonu yapılması önerilmektedir. Tip II tümörlerde tümörün proksimal uzanımına göre karar vermek gerekmektedir. Eğer 2 cm güvenli cerrahi sınır bırakılarak tümör çıkarılabilecekse transhiyatal total gastrektomi yapılması, çıkarılamayacaksa transtorasik subtotal özofajektomi eklenmesi önerilmektedir. Erken evre tümörlerde jejunal interpozisyonla sınırlı rezeksiyon ve endoskopik mukozal rezeksiyonlarla başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Teşekkür

Özel katkılarından dolayı Prof. Dr. Ayten Kayı Cangır'a teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Buas MF, Vaughan TL. Epidemiology and risk factors for gastroesophageal junction tumors: understanding the rising incidence of this disease. *Semin Radiat Oncol* 2013;23:3-9.
2. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, et al. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991;265:1287-1289.
3. Hansen S, Wügg JN, Giercksky KE, et al. Esophageal and gastric carcinoma in Norway 1958-1992: incidence time trend variability according to morphological subtypes and organ subtypes. *Int J Cancer* 1997;71:340-344.
4. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998;83:2049-2053.
5. Hasegawa S, Yoshikawa T, Cho H, et al. Is adenocarcinoma of the esophagogastric junction different between Japan and western countries? the incidence and clinicopathological features at a 4258 S. Hasegawa et al. Japanese high-volume cancer center. *World J Surg* 2009;33:95-103.
6. Ashraf N, Hoffe S, Kım R. Locally Advanced Gastroesophageal Junction Tumor: A Treatment Dilemma. *The Oncologist* 2015;20:134-142.
7. Kubo A, Corley DA. Body mass index and adenocarcinomas of the esophagus or gastric cardia: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:872-878.
8. Chow WH, Fraumeni JF Jr, Blot WJ et al. Body mass index and risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:150-155.
9. Chow WH, Blaser MJ, Blot WJ, et al. An inverse relation between cagA+ strains of Helicobacter pylori infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Cancer Res* 1998;58:588.
10. Yüksel C, Karabörk A, Ökten İ. Özofagus Kanserinde Helicobacter Pylori ve Barrett Özofagus'un Rolü. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2009;62:79-82.
11. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 1998;85:1457-1459.
12. Siewert JR, Feith M, Stein H. Surgical approach to gastroesophageal junction cancers. In Sugarbaker D, Bueno R, Krasna MJ, ed. *Adult Chest Surgery*, 1st ed. New York City: McGraw-Hill 2009;109-116.
13. Rice TW, Blacstone EH, Rusch VW. A cancer staging primer: esophagus and esophagogastric junction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:527-529.
14. Schröder W, Mönig SP, Baldus SE, et al. Frequency of nodal metastases to the upper mediastinum in Barrett's cancer. *Ann Surg Oncol* 2002;9:807-811.
15. Parry K, Haverkamp L, Bruijnen RCG, et al. Surgical Treatment of Adenocarcinomas of the Gastro-esophageal Junction. *Ann Surg Oncol* 2015;22:597-603.
16. Kakeji Y, Yamamoto M, Ito S, et al. Lymph node metastasis from cancer of the esophagogastric junction, and determination of the appropriate nodal dissection. *Surg Today* 2012;42:351-358.
17. Nunobe S, Ohya S, Sonoo H, et al. Benefit of mediastinal and paraaortic lymph node dissection for advanced gastric cancer with esophageal invasion. *J Surg Oncol* 2008;97:392-395.

18. Mine S, Sano T, Hiki N, et al. Thoracic lymph node involvement in adenocarcinoma of the esophagogastric junction and lower esophageal squamous cell carcinoma relative to the location of the proximal end of the tumor. *Ann Surg Oncol* 2014;21:1596-1601.
19. Amenabar A, Hoppe T, Jobe BA. Surgical Management of Gastroesophageal Junction Tumors. *Semin Radiat Oncol* 2013;23:16-23.
20. Xiao WG, Ma K, Peng L, et al. Characteristics of lymphatic metastasis and surgical approach of adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2012;15:897-900.
21. Hosokawa Y, Kinoshita T, Konishi M, et al. Clinicopathological features and prognostic factors of adenocarcinoma of the esophagogastric junction according to Siewert classification: experiences at a single institution in Japan. *Ann Surg Oncol* 2012;19:677-683.
22. Fu SJ, Fang WT, Mao T, et al. Comparison of outcomes after surgery between adenocarcinoma of the esophagogastric junction and lower thoracic esophageal squamous cell cancer. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2012;15:893-896.
23. Hasegawa S, Yoshikawa T, Rino Y, et al. Priority of Lymph Node Dissection for Siewert Type II/III Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction. *Ann Surg Oncol* 2013;20:4252-4259.
24. Kurokawa Y, Sasako M, Doki Y. Treatment Approaches to Esophagogastric Junction Tumors. *Dig Surg* 2013;30:169-173.
25. Okholm C, Svendsen LB, Achiam MP. Status and prognosis of lymph node metastasis in patients with cardia cancer - A systematic review. *Surgical Oncology* 2014;23:140-146.
26. Yamashita H, Katai H, Morita S, et al. Optimal Extent of Lymph Node Dissection for Siewert Type II Esophagogastric Junction Carcinoma. *Annals of Surgery* 2011;254:2
27. Goto H, Tokunaga M, Miki Y, et al. The optimal extent of lymph node dissection for adenocarcinoma of the esophagogastric junction differs between Siewert type II and Siewert type III patients. *Gastric Cancer* 2015;18:375-381.
28. Pedrazzani C, de Manzoni G, Marrelli D, et al. Lymph node involvement in advanced gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:378-385.
29. Zhang YF, Shi J, Yu HP, et al. Factors predicting survival in patients with proximal gastric carcinoma involving the esophagus. *World J Gastroenterol* 2012;18:3602-3609.
30. Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, et al. The number of lymph nodes removed predicts survival in esophageal cancer: An international study on the impact of extent of surgical resection. *Ann Surg* 2008;248:549-556.
31. Kurokawa Y, Hiki N, Yoshikawa T, et al. Mediastinal lymph node metastasis and recurrence in adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Surgery* 2015;157:551-555.
32. Lerut T, Naftex P, Moons J, et al. Three-field lymphadenectomy for carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction in 174 R0 resections: Impact on staging, disease-free survival, and outcome: A plea for adaptation of TNM classification in upper-half esophageal carcinoma. *Ann Surg* 2004;240:962-972.
33. Maeta M, Yamashiro H, Saito H, et al. A prospective pilot study of extended (D3) and superextended para-aortic lymphadenectomy (D4) in patients with T3 or T4 gastric cancer managed by total gastrectomy. *Surgery* 1999;125:325-331.
34. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al. Extended lymph-nodedissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999;340:908-914.
35. Sasako M, McCulloch P, Kinoshita T, et al. New method to evaluate the therapeutic value of lymph node dissection for gastric cancer. *Br J Surg* 1995;82:346-351.
36. Matsuda T, Takeuchi H, Tsuwano S, et al. Optimal surgical management for esophagogastric junction carcinoma. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2014;62:560-566
37. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 2008;359:453-462.
38. Mine S, Sano T, Hiki N, et al. Lymphadenectomy around the left renal vein in Siewert type II adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *British Journal of Surgery* 2013;100:261-266.
39. Rizk N, Venkatraman E, Park B, et al. The prognostic importance of the number of involved lymph nodes in esophageal cancer: implications for revisions of the American Joint Committee on Cancer staging system. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132:1374-1381.
40. Goto H, Tokunaga M, Sugisawa N, et al. Value of splenectomy in patients with Siewert type II adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Gastric Cancer* 2013;16:590-595.
41. Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T, et al. Pancreas-preserving total gastrectomy for proximal gastric cancer. *World J Surg* 1995;19:532-536.
42. Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna K, et al. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 1.2015. *JNCN-Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, Volume 13 Number 2, February 2015.
43. Davies AR, Gossage JA, Zylstra J, et al. Tumor Stage After Neoadjuvant Chemotherapy Determines Survival After Surgery for Adenocarcinoma of the Esophagus and Esophagogastric Junction. *J Clin Oncol* 2014;32:2983-2990.
44. Imai K, Kakushima N, Tanaka M, et al. Validation of the application of the Japanese curative criteria for superficial adenocarcinoma at the esophagogastric junction treated by endoscopic submucosal dissection: a long-term analysis. *Surg Endosc* 2013;27:2436-2445.
45. Siewert JR, Stein HJ, Feith M. Adenocarcinoma of the esophago-gastric junction. *Scand J Surg* 2006;95:260-269.
46. Siewert JR, Feith M, Werner M, et al. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: Results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Ann Surg* 2000;232:353-361.
47. Gertler R, Stein HJ, Langer R, et al. Long-term outcome of 2920 patients with cancers of the esophagus and esophagogastric junction: Evaluation of the New Union Internationale Contre le Cancer/American Joint Cancer Committee staging system. *Ann Surg* 2011;253:689-698.
48. von Rahden BH, Stein HJ, Siewert JR: Surgical management of esophagogastric junction tumors. *World J Gastroenterol* 2006;12:6608-6613.

49. Haverkamp L, Ruurda JP, van Leeuwen MS, et al. Systematic review of the surgical strategies of adenocarcinomas of the gastroesophageal junction. *Surgical Oncology* 2014;23:222-228.
50. Hulscher JBF, van Sandick JW, de Boer AG, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med* 2002;347:1662-1669.
51. Feith M, Stein HJ, Siewert JR. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: Surgical therapy based on 1602 consecutive resected patients. *Surg Oncol Clin N Am* 2006;15:751-764.
52. Omloo JM, Lagarde SM, Hulscher JB, et al: Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: Five-year survival of a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2007;246:992-1000.
53. Mine S, Kurokawa Y, Takeuchi H, et al. Distribution of involved abdominal lymph nodes is correlated with the distance from the esophagogastric junction to the distal end of the tumor in Siewert type II tumors. *EJSO* 2015;41:1348-1353.
54. Stein HJ, Feith M, Siewert JR: Individualized surgical strategies for cancer of the esophagogastric junction. *Ann Chir Gynaecol* 2000;89:191-198.
55. Fuchs H, Hölscher AH, Leers J, et al. Long-term quality of life after surgery for adenocarcinoma of the esophagogastric junction: extended gastrectomy or transthoracic esophagectomy? *Gastric Cancer* 2016;19:312-317.
56. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. Left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:644-651.
57. Curtis NJ, Noble F, Bailey IS, et al. The Relevance of the Siewert Classification in the Era of Multimodal Therapy for Adenocarcinoma of the Gastro-Oesophageal Junction. *Journal of Surgical Oncology* 2014;109:202-207.
58. Liu K, Zhang W, Chen X, et al. Comparison on Clinicopathological Features and Prognosis Between Esophagogastric Junctional Adenocarcinoma (Siewert II/III Types) and Distal Gastric Adenocarcinoma: Retrospective Cohort Study, a Single Institution, High Volume Experience in China. *Medicine*. 2015;94: e1386.
59. Kocaman G, Enön S. Ivor-Lewis Özofajektomi. Erişim tarihi: 26.05.2016, <http://www.toraks.org.tr/Download.aspx?book=1474>
60. Mine S, Sano T, Hiki N, et al. Proximal margin length with transhiatal gastrectomy for Siewert type II and III adenocarcinomas of the oesophagogastric junction. *British Journal of Surgery* 2013;100:1050-1054.
61. Xiao JW, Liu ZL, Ye PC, et al. Clinical comparison of antrum-preserving double tract reconstruction vs roux-en-Y reconstruction after gastrectomy for Siewert types II and III adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *World J Gastroenterol* 2015;21:9999-10007.
62. Pech O, Behrens A, May A, et al: Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Gut* 2008;57:1200-1206.

Adölesan Adneksiyel Kitlelerinde Cerrahi; 7 Yılda Tedavi Edilen 59 Hastanın Sonuçları

Surgery for Adolescent Adnexal Masses; 59 Patients Treated in a 7-Year Period

Yavuz Emre Şükür¹, Mehmet Murat Seval¹, Batuhan Özmen¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

Amaç: Adölesanlarda adneksiyel kitle görülme ihtimali üreme çağındaki kadınlara göre daha düşüktür ve bu kitlelerinin yönetimi fertilitenin korunması gerekliliği yönünden önemlidir. Bu çalışmanın amacı, 7 yıllık bir dönemde kliniğimizde cerrahi uygulanan adneksiyel kitleli adölesan hastaları retrospektif olarak değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif kohort çalışması olarak dizayn edilen bu çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda 2006 ve 2012 yılları arasında adneksiyel kitle nedeniyle cerrahi yapılan tüm adölesan hastalar dahil edilmiştir (n=59). Hastalara ait yaş, başvuru semptomu, operasyon şekli, patolojik tanı ve tümör belirteçleri gibi bilgiler kaydedilmiştir.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 17.8±2.5 yıl olarak hesaplanmıştır. Hastalara ait en sık başvuru semptom ve bulguları sırasıyla karın ağrısı (%57.6), karında şişlik (%10.2) ve adet düzensizliğidir (%10.2). Adölesan adneksiyel kitlelerinin muayene, görüntüleme yöntemleri ve tümör belirteçleri ile preoperatif değerlendirilmesinin malignite tanısı için duyarlılığı %83.3, özgüllüğü %92.5, pozitif prediktif değeri %55.5 ve negatif prediktif değeri %98 olarak belirlenmiştir. Nihai patoloji sonucuna göre hastaların 40'ında (%67.8) non-neoplastik kitle ve 19'unda (%32.2) neoplastik kitle tespit edilmiştir. Neoplastik adneksiyel kitlelerin ise 5'i matür teratom (%8.5) ve 7'si kistadenom (%11.8) tanısı almıştır. Bir hastada borderline seröz tümör (%1.7) tespit edilirken, 6 hastada germ hücreli tümör (%10.2) tespit edilmiştir.

Sonuç: Adölesanlarda fonksiyonel over kistleri ile sık karşılaşılır. Kompleks görünümlü kistlerin ayırt edilmesinde USG bulguları ve tümör belirteçlerinin yeri önemlidir. Adölesan adneksiyel kitlelerinin yönetiminde öncelikle daha az invaziv cerrahi yöntemler ve fertilitate koruyucu müdahaleler tercih edilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Adneksiyel Kitle, Adölesans, Ultrasonografi, Tümör Belirteci

Objective: The risk of adnexal mass is less in adolescents than in reproductive age women and those patients are important regarding fertility preservation. The aim of this study was to retrospectively evaluate adolescents operated for adnexal masses in our clinic in a 7 year period retrospectively.

Material and Methods: All patients operated for adnexal mass in Ankara University School of Medicine Department of Obstetrics and Gynecology between 2006 and 2012 were included in this retrospective cohort study. Data including age, presenting symptom, surgical method, pathologic diagnosis, and tumor markers are recorded.

Results: Mean age of the patients was 17.8±2.5 years. The most common symptoms and signs of the patients were abdominal pain (57.6%), abdominal swelling (10.2%) ve menstrual irregularities (10.2%). The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of preoperative evaluation with physical examination, imaging and tumor markers for malignancy were 83.3%, 92.5%, 55.5%, and 98% respectively. According to pathologic examination 40 (67.8%) patients had non-neoplastic and 19 (32.2%) patients had neoplastic masses. Among neoplastic adnexal masses 5 (8.5%) were mature teratoma and 7 (11.8%) were cystadenoma. One (1.7%) patient had borderline serous tumor and 6 (10.2%) had germ cell tumors.

Conclusion: Functional ovarian cysts are common in adolescents. Ultrasonography findings and tumor markers are important in differential diagnosis of complex cysts. Less invasive surgical methods and fertility preserving procedures should be preferred in the management of adolescent adnexal masses.

Key Words: Adnexal Mass; Adolescence; Ultrasonography; Tumor Marker

Adölesans çocukluktan erişkinliğe geçiş dönemidir ve gelişimsel özellikler ve sağlık bakım ihtiyaçlarına göre erken adölesans (10-14 yaş), orta adölesans (15-17 yaş) ve geç adölesans (18-21 yaş) dönemlerine ayrılır (1). Kistik veya solid, herhangi bir ovaryen kitleye çocukluk ve adölesan çağlarında

rastlanma ihtimali düşüktür (2). Çocukluk ve adölesan dönemlerinde karşılaşılan malignitelerin %1-2'si ovaryen neoplazmlardır ve bu dönemlerde karşılaşılan abdominal malignitelerin %8'i overlerden kaynaklanmaktadır (3,4). Bu lezyonlar arasında fonksiyo-

Geliş Tarihi: 12.07.2016 • Kabul Tarihi: 11.10.2016

İletişim

Uz. Dr. Yavuz Emre Şükür

E-posta: yesukur@yahoo.com

Tel: +90 312 595 64 05

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

nel kist, over torsiyonu gibi non-neoplastik kitleler olabileceği gibi iyi huylu veya çok agresif seyreden malign neoplaziler de olabilir. Adölesanlarda sıklıkla benign neoplazmlara ve fonksiyonel kistlere rastlanırken cerrahi yapılan over neoplazmlarının %10-30'unda malignite tespit edilmektedir (3).

Adölesanlarda adneksiyel kitlelerin ayırıcı tanısı cerrahi açıdan önemlidir. Başvuru semptomu karın ağrısı olan hastalarda peritonit ve akut apandisit ayırıcı tanısı gereklidir. Karında şişlik ile başvuran hastalar malignite açısından değerlendirilmelidir. Ovaryen kitlesi olan çocuk veya adölesanlar prekoks puberte, maskülinizasyon veya diğer endokrin belirtilerle de başvurabilirler. Kitle etkisiyle üreteral baskı, hidroüretonefroz, barsak tıkanıklığı veya solunum yetmezliği gelişebilir. Bu nedenlerle karın ağrısı, karında şişlik veya jinekolojik endokrin şikayetlerle başvuran adölesan hastaların ayırıcı tanısında ovaryen kitlelere mutlaka yer verilmelidir. Adölesan adneksiyel kitlelerinin değerlendirilmesinde jinekolojik ultrasonografi (USG), hormon seviyeleri ve tümör belirteçleri kullanılır. Eğer USG bulguları gerektirirse bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) de kullanılabilir. Doğru değerlendirme sonrasında en uygun tedavinin seçilmesi kolaylaşır. Sıklıkla gözlem ve bekle-gör tedavisi yeterlidir. Benign over tümörleri için cerrahi müdahale over rezervini azaltabilir, adezyonlara neden olabilir ve laparotomik cerrahi ilerleyen dönemlerde alt batin semptomlarına neden olabilir. Laparoskopik cerrahide ise daha memnun edici sonuçlar elde edilir (5). Dolayısıyla, çocukluk ve adölesans dönemlerinde mümkün olduğunca konservatif yaklaşım ve gerekirse laparoskopik over koruyucu cerrahilerin uygulanması daha uygun görünmektedir.

Bu çalışmanın amacı, 7 yıllık bir dönemde kliniğimizde cerrahi uygulanan adneksiyel kitleli adölesan hastaları retrospektif olarak değerlendirmek ve deneyimlerimizi aktarmaktır.

Gereç ve Yöntem

Retrospektif kohort çalışması olarak dizayn edilen bu çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda 2006 ve 2012 yılları arasında adneksiyel kitle nedeniyle cerrahi yapılan tüm adölesan hastalar dahil edilmiştir (n=59). Çalışmaya dahil edilme kriterleri arasında hastaneye pelvik veya adneksiyel kitle tanısıyla yatmış olmak, yaşın 10 ile 21 arasında olması yer almaktadır. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri ise cerrahi tedavi uygulanmamış olması ve patolojik tanıya ulaşılmamasıdır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tümüne ait tıbbi kayıtlar incelenmiş ve yaş, başvuru semptomu, operasyon şekli ve patolojik tanı gibi bilgiler kaydedilmiştir. Ayrıca hastalara ait preoperatif AFP, CA125, CA19-9, CEA, ve β -hCG gibi tümör belirteçlerinin değerleri kaydedilmiştir. Hastaların ilk muayeneleri, ultrasonografi incelemeleri ve tümör belirteçlerine göre elde edilen preoperatif tanıları, operasyon ve patolojik inceleme ile elde edilen nihai patolojik tanılarıyla karşılaştırılmıştır.

Bulgular

Çalışma kapsamında taranan 7 yıl boyunca kliniğimizde toplam 59 adölesan hasta adneksiyel kitle nedeniyle cerrahi tedavi görmüştür. Hastaların yaşları 10 ile 21 arasında değişmektedir. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 17.8 ± 2.5 yıl olarak hesaplanmıştır. Hastalara ait en sık başvuru semptom ve bulguları sırasıyla karın ağrısı (%57.6), karında şişlik (%10.2) ve adet düzensizliği (%10.2) olarak belirlenmiştir (Tablo 1). Hastaların 7'sinde (%11.9) ise adneksiyel kitle başka bir nedenle yapılan değerlendirmeler esnasında rastlantısal olarak tespit edilmiştir. Hastaların 7'sinde CA125, 3'ünde CA19-9, ve 6'sında AFP yüksek tespit edilmiştir. CA125'i yüksek olan hastaların 2'sinde (%28.6) malignite (immatür kistik teratom) tespit

edilirken, AFP'si yüksek olan hastaların tamamında malignite (germ hücreli tümörler) tespit edilmiştir.

Operasyon öncesinde 50 hastada muayene, görüntüleme ve tümör belirteçleri sonuçlarına göre ön tanı benign olarak düşünülmüştür. Bu hastalardan sadece birinde patolojik inceleme sonrasında malignite, immatür kistik teratom, tespit edilmiştir. On iki yaşındaki bu hastaya acil şartlarda over torsiyonu ön tanısıyla müdahale edilmiş ancak immatür kistik teratom tespit edilmesi üzerine debulking cerrahisi uygulanmıştır. Operasyon öncesinde 9 hastada ise muayene, görüntüleme ve tümör belirteçleri sonuçlarına göre ön tanı malign olarak düşünülmüştür. Patolojik inceleme sonrasında ise bu hastaların 5'inde malignite tespit edilmiştir. Bir hastada borderline seröz tümör, iki hastada over torsiyonu ve bir hastada ise matür kistik teratom tespit edilmiştir. Buna göre adölesan adneksiyel kitlelerinin muayene, görüntüleme yöntemleri ve tümör belirteçleri ile preoperatif değerlendirilmesinin malignite tanısı için duyarlılığı %83.3, özgüllüğü %92.5, pozitif prediktif değeri %55.5 ve negatif prediktif değeri %98 olarak belirlenmiştir (Tablo 2).

Otuz yedi hastada laparoskopik cerrahi uygulanırken (%62.7), 22 hastada (%37.3) açık cerrahi uygulanmıştır. Hastaların 31'inde (%52.5) acil cerrahi müdahale yapılmıştır. Hastaların 6'sında (%10.2) ovaryen kitlenin torsiyone olduğu izlenmiştir. Tablo 3'te hastalara ait nihai patoloji sonuçları özetlenmiştir. Nihai patoloji sonucuna göre hastaların 40'ında (%67.8) non-neoplastik kitle ve 19'unda (%32.2) neoplastik kitle tespit edilmiştir. Non-neoplastik adneksiyel kitlelerin 30'u fonksiyonel over kisti (%50.8), 5'i endometrioma (%8.5), 4'ü paraovaryen kist (%1.7) belirlenmiştir. Neoplastik adneksiyel kitlelerin ise 5'i matür teratom (%8.5) ve 7'si kistadenom (%11.8) tanısı almıştır. Bir hastada borderline seröz tümör (%1.7) tespit edilirken, 6 hastada germ hücreli tümör (%10.2) tespit edilmiştir.

Tablo 1. Hastaların başvuru sırasındaki semptomları.

Başvuru semptomları	N	%
Karın ağrısı	34	57.6
Karında şişlik	6	10.2
Ele gelen kitle	4	6.8
Menstruasyon düzeninde bozulma	6	10.2
Rastlantısal	7	11.9
Kusma	2	3.4

Tablo 2. Fizik muayene, ultrasonografi ve tümör belirteçlerinin birlikte adölesan malignitelerindeki tanısal değeri

FM+USG+TB	%
Duyarlılık	83.3
Özgüllük	92.5
Pozitif prediktif değer	55.5
Negatif prediktif değer	98

Not: FM: fizik muayene; USG: ultrasonografi; TB: tümör belirteci

Tablo 3. Hastalara ait patolojik bulgular.

Patoloji	N	%
Non-neoplastik	40	67.8
Fonksiyonel kist	30	50.8
Folikül kisti	17	28.8
Korpus luteum	13	22
Endometrioma	5	8.5
Paraovaryen kist	4	6.8
Hidrosalpinks	1	1.7
Neoplastik	19	32.2
Benign	12	20.3
Matür teratom	5	8.5
Kistadenom	7	11.8
Malign/Borderline	7	11.8
Germ hücreli tümör	6	10.2
Disgerminom	2	3.4
İmmatür teratom	2	3.4
Mikst germ hücreli tümör	2	3.4
Epitelyal	1	1.7
Seröz tümör (borderline)	1	1.7

Tartışma

Çalışmamızın sonuçlarına göre adölesan adneksiyel kitlelerinde en sık başvuru semptomları sırasıyla karın ağrısı, karında şişlik ve menstrüel düzensizliktir. Malign over tümörlerinde en sık yükselen tümör belirteci AFP'dir. Malignite tanısı için muayene, görüntüleme yöntemleri ve tümör belirteçleri ile preoperatif değerlendirmenin pozitif prediktif değeri %55.5 ve negatif prediktif değeri %98'dir. Adölesan adneksiyel kitlelerinde sıklıkla laparoskopik

cerrahi uygulanmaktadır. Adölesan adneksiyel kitlelerinin sıklıkla non-neoplastik olduğu, bunların da sıklıkla fonksiyonel over kistleri olduğu belirlenmiştir. Neoplastik kitlelerin ise sıklıkla benign olduğu ve bu yaş grubunda en sık malignitenin germ hücreli over tümörleri olduğu belirlenmiştir.

Adölesan ve çocukluk dönemi over patolojilerinde başvuru semptomları çeşitlidir ve özgün değildir. Ayrıca, bu yaş aralığında over patolojileriyle nadir karşılaşıldığından akut karın ağrısı gibi

özgün olmayan semptomlar akut apandisit gibi daha sık görülen patolojileri düşündürülebilir. Bu nedenle preoperatif dönemde doğru tanı koymak kolay olmayabilir. Daha önce adölesan adneksiyel kitlelerini değerlendiren çalışmalarda en sık başvuru semptomu olarak karın ağrısı (%56-78) bildirilmiştir. Diğer sık bildirilen semptomlar ise karında şişlik-ele gelen kitle (%6.8-39), menstrüel bozukluklar (%5-18.2) ve kusma (%18) olarak bildirilmiştir. Bu dönemdeki adneksiyel kitlelerin

%6-13.7'si ise başka bir sebeple değerlendirilen hastalarda rastlantısal olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızın sonuçları semptomların dağılımı yönünden literatür ile benzerlik göstermektedir.

Çocukluk ve adölesan dönemlerindeki tüm tümörlerin yaklaşık %1'i over kaynaklıdır ve tüm ovaryen malignitelerinin %5'ine bu yaş grubunda rastlanır (7). Daha önce yapılan çalışmaların sonuçlarına göre de adölesanlarda ovaryen kitlelerin çoğu non-neoplastiktir (7-9). Bir çalışmaya göre 21 yaş altında non-enflamatuvar ovaryen kitle nedeniyle ameliyat edilen hastaların %57.9'unda non-neoplastik basit kist vardır (8). Deligeoroglou ve ark. (7)'nin çalışmasına göre de adölesan adneksiyel kitlelerinin %49'undan non-neoplastik over kistleri sorumludur. Cass ve ark (6)'nın çalışmasında non-neoplastik kitlelerin oranı %46.2 olarak bildirilmiştir. Başka bir çalışmada ise non-neoplastik kitlelerin oranı daha düşük (%33) olarak bildirilmiştir (6). Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre ise non-neoplastik kitlelerin oranı literatürdeki oranlardan daha yüksektir (%67.8). Bunun nedeni over dışındaki patolojilerin de (paraovaryen kist ve hidrosalpinks gibi) bu gruba dahil edilmiş olması ve acil şartlarda cerrahi uygulanan hastaların sonuçlarının da değerlendirilmesi olabilir.

Fonksiyonel over kistleri folikül kisti, korpus luteum kisti ve teka lutein kistlerinden oluşur. Sıklıkla spontan rezolüsyon görülse de yaklaşık %25'inde persistans nedeniyle cerrahi tedavi gerekir (7). Folikül kistleri için sıklıkla USG tanı için yeterlidir. Folikül kistlerinin takibi sırasında hipotalamik-ovaryen aksı baskılamak ve yeni bir kist oluşumunu engellemek amacıyla hastaya oral kontraseptif başlanması sık tercih edilen bir yöntemdir. Ancak modern oral kontraseptifler fonksiyonel over kisti oluşumunu engellemektedir (10). Korpus luteum kistlerinin ise USG'de daha karmaşık bir görünümü vardır ve kanama nedeniyle ayırıcı tanılar zorlaşabilir. Bizim kohortumuzda bulunmayan teka lutein kistleri ise çok daha nadir görülür. Sıklıkla bilateral, gebelikte ve özellikle

molar gebeliklerde görülürler. Boyutları çok büyük olabilir ve sıklıkla spontan rezolüsyon görülür (11). Endometriomalar her ne kadar adölesan döneminde daha nadir görülseler de bizim çalışmamızdaki hastaların %8.5'inde tespit edilmiştir. Endometriomalar sıklıkla daha küçüktürler, iyi sınırlı görünürler ve internal ekojenite içerirler. Nadiren solid bir görünümde sergileyebilirler. Paraovaryen kistler over patolojileriyle karışabilir. Broad ligament kaynaklı bu kistler mezotelial, paramezonefrik veya nadiren mezonefrik kaynaklı olabilir (12). Paraovaryen kistler değişen boyutlarda görülebilir ve fonksiyonel kistlerle karışabilir. Tanıda ayırıcı olan takiple kistin boyut ve görünümünde değişiklik olmamasıdır. Nadiren malignite (%2) bildirilen paraovaryen kistlerin tedavisi cerrahidir (13).

Yirmi beş yaşından daha genç kadınlarda over kanseri en sık jinekolojik malignitedir ve bu yaşlarda en sık görülen tipi germ hücreli tümörlerdir (14). Germ hücreli tümörler tüm over neoplazmlarının %20-25'ini oluşturmaktadır ve bunların da sadece %3'ü maligndir. Germ hücreli tümörlerin USG görüntüleri değişken olmakla birlikte, dermoid kistler içerisinde bulunan diş, saç ve yağ dokuları nedeniyle ayırt edilebilirler. Adölesanlarda görülen ikinci sık neoplastik tümörler ise epitelyal neoplazmlardır ve insidansı artan yaşla birlikte artar (15). En sık görülen iki tipi seröz ve müsinöz tümörlerdir. Bizim çalışmamızın sonuçları da literatür ile uyumludur. Hastaların yaklaşık %20'sinde benign neoplastik tümörler izlenirken, yaklaşık %10'unda malign neoplastik tümörler tespit edilmiştir. Bu çalışmanın kohortunda 5 hastada (%8.5) dermoid kist izlenmiştir ve bunların 2'sinde patolojinin bilateral olduğu görülmüştür. Malignitelerin ise tamamı germ hücreli tümörlerdir.

Çocukluk ve adölesan dönemlerinde over torsiyonuna daha sık rastlanmaktadır (6). Bu hastalar genellikle akut karın ağrısı ve bulantı-kusma ile başvururlar. Over torsiyonu sağda daha sık görüldüğünden akut apandisit ile karıştırılabilir (2). Over torsiyonlarının solda daha az görülmesinin muhtemel sebebi sigmoid kolonun torsiyona karşı

koruyucu olması olabilir. over torsiyonlarının yaklaşık %75'inde overde solid veya kistik bir kitle bulunmaktadır (2). Her ne kadar USG faydalı olsa da bazen kesin tanı için cerrahi müdahale gerekebilir. Bizim çalışmamızda hastaların %10'unda over torsiyonuna rastlanmıştır ve tümünde torsiyonun nedeni ovaryen kist veya tümörlerdir. Torsiyonların %67'si sağ (4/6) ve %33'ü sol (2/6) overde izlenmiştir.

Cerrahi öncesi tanı koyulmasında ve malign kitlelerin cerrahi sonrasında takibinde tümör belirteçleri önemlidir (16). Bir onkofetal antijen olan AFP glikoprotein yapıdadır ve özellikle endodermal sinüs tümörü, mikst germ hücreli tümör, ve immatür teratomlar tarafından üretilir. Laktat dehidrojenaz (LDH) ise disgerminomlarda yükselir. Karsinoembriyonik antijen (CEA) epitelyal veya germ hücreli tümörlerce salgılanır. hCG ise koryokarsinom, embryonel over kanseri ve mol hidatiformda yükselir. CA125 ise epitelyal over kanseri için duyarlılığı yüksek olan ancak özgüllüğü yeterli olmayan bir tümör belirteçidir (16). Bizim çalışmamızda da özellikle malign kitlelerde tümör belirteçlerinin yükseldiği ve germ hücreli tümörlerin tümünde AFP'nin arttığı tespit edilmiştir. Tümör belirteçleri ile muayene bulguları ve görüntüleme yöntemleri birlikte değerlendirildiğinde duyarlılığın %83.3 ve özgüllüğün %92.5 olduğu belirlenmiştir.

Sonuç olarak, adölesan adneksiyel kitleleri karın ağrısı, karında şişlik, menstrüel sıklısta düzensizlik, bulantı-kusma gibi değişik semptomlarla başvurabilir. Adölesanlarda basit veya kompleks görünümlü fonksiyonel over kistleri ile sık karşılaşmaktadır. Folikül kistleri genellikle tedavisiz iyileşse de kistin boyutu ve semptoma bağlı olarak cerrahi gerekebilir. Kompleks görünümlü kistlerin ayırt edilmesinde USG bulguları ve tümör belirteçlerinin yeri önemlidir. Adölesanlarda öncelikle laparoskopi gibi daha az invaziv cerrahi yöntemler tercih edilmez ve ne sebeple cerrahi yapılmış olursa olsun fertilitate koruyucu müdahaleler tercih edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Behrman RE. Adolescent Gynecology. In: Behrman RE, Kliegman RM, editör. Nelson Essential for Pediatrics, 4. Baskı Philadelphia, PA: WB Saunders, 2002, p. 259-260.
2. Laufer MR, Benign and malignant ovarian masses In: Emans SJ, Laufer MR, Goldstein DP, editör. Pediatric and Adolescent gynecology 3. Baskı Philadelphia; 1998. P= 553-585.
3. Brown MF, Hebra A, Mc Geehin K, et al. Ovarian masses in children: a review of 91 cases of malignant and benign masses. J Pediatr Surg 1993; 28: 930-933.
4. Püppo S, Mustaniemi L, Lenko H, et al. Surgery for ovarian masses during childhood and adolescence: a report of 79 cases. J Pediatr Adolesc Gynecol 1999; 12: 223-227.
5. Yuen PM, Yu KM, Yip SK, et al. A randomized prospective study of laparoscopy and laparotomy in the management of benign ovarian masses. Am J Obstet Gynecol 1997; 177: 109-114.
6. Cass DL, Hawkins E, Brandt ML, et al. Surgery for ovarian masses in infants, children, and adolescents: 102 consecutive patients treated in a 15-year period. J Pediatr Surg 2001; 36: 693-699.
7. Deligeoroglou E, Eleftheriades M, Shiodos V, et al. Ovarian masses during adolescence: clinical, ultrasonographic and pathologic findings, serum tumor markers and endocrinological profile. Gynecol Endocrinol 2004; 19: 1-8.
8. Templeman C, Fallat ME, Blinchevsky A, et al. Noninflammatory ovarian masses in girls and young women. Obstet Gynecol 2000; 96: 229-233.
9. Van Winter JT, Simmons PS, Podratz KC. Surgically treated adnexal masses in infancy, childhood, and adolescence. Am J Obstet Gynecol 1994; 170: 1780-1786.
10. Holt VL, Cushing-Haugen KL, Daling JR. Oral contraceptives, tubal sterilization, and functional ovarian cyst risk. Obstet Gynecol 2003; 102:252-258.
11. Joshi R, Dunaif A. Ovarian disorders of pregnancy. Endocrinol Metab Clin North Am 1995; 24: 153-169.
12. Athey PA, Cooper NB. Sonographic features of paraovarian cysts. AJR Am J Roentgenol 1985; 144: 83-86.
13. Stein AL, Koonings PP, Schlaerth JB, et al. Relative frequency of malignant paraovarian tumors: should paraovarian tumors be aspirated? Obstet Gynecol 1990; 75: 1029-1031.
14. You W, Dainty LA, Rose GS, et al. Gynecologic malignancies in women aged less than 25 years. Obstet Gynecol 2005; 105:1405-1409.
15. Pfeifer SM, Gosman GG. Evaluation of adnexal masses in adolescents. Pediatr Clin North Am 1999; 46: 573-592.
16. Papic JC, Finnell SM, Slaven JE, et al. Predictors of ovarian malignancy in children: overcoming clinical barriers of ovarian preservation. J Pediatr Surg 2014; 49: 144-147.

Analysis of Late Preterm Births: Are There any Differences Among Etiologic Subgroups in Terms of Neonatal Outcomes?*

Geç Preterm Doğumların Analizi: Yenidoğan Sonuçları Açısından Etiyolojik Altgruplar Arasında Farklılıklar Var mı?

Egemen Tolunay¹, Ali Gemici¹, Ömer Dai¹, Yavuz Emre Şükür¹, Korhan Kahraman¹, Feride Söylemez¹, Acar Koç¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
* 1 Mart 2013 5th South East European Congress of Perinatal Medicine poster olarak sunulmuştur.

Aim: To evaluate the neonatal outcomes of late preterm births (LPBs) according to etiologic subgroups and to evaluate if there is any association between birth indication and neonatal morbidity in late preterm births.

Material and Method: Singleton pregnancies delivered between 34^{0/7}-36^{6/7} weeks (34 weeks and 36 weeks 6 days of pregnancy) during a 3-year period at a tertiary care university hospital were studied. Indications for delivery were classified as either spontaneous or induced with medical indication. Induced with medical indication LPBs were categorized as either evidence-based (EB) (eg. severe preeclampsia/eclampsia, HELLP syndrome, abnormal fetal test, placenta previa or placental abruption with vaginal bleeding, and unstable/worsening medical conditions) or non evidence-based (NEB) (mild preeclampsia, intrauterine growth restriction with normal fetal test, oligohydramnios with normal fetal test, and mild/stable medical conditions).

Results: There were 179 LPBs; 118 (66%) spontaneous and 61 (34%) induced with medical indication. 76% of spontaneous LPBs were preterm labor with intact membranes and 24% were premature preterm rupture of membranes. 52% of induced with medical indication LPBs were EB and 48% were NEB. The frequencies of neonatal intensive care unit (NICU) admissions were similar between the groups. The only significant difference among indications was infection rates in NICU (7% in the spontaneous vs. 33% in the induced with medical indication group; $P<0.001$). Women with NEB deliveries were significantly older (31,6 vs. 27,9; $P=0,010$). NICU admission rates were significantly higher in the EB group, when compared to the NEB group (40% vs. 7%; $P=,003$)

Conclusion: Induced with medical indication LPBs consist of almost one third of all LPBs and accompany high rates of neonatal infections. Also among induced with medical indication LPBs, neonatal morbidity is higher in cases with EB indications, when compared with the NEB subgroup.

Key Words: Late Preterm Births, Iatrogenic, Spontaneous

Amaç: Geç preterm doğumların etyolojik subgruplara göre yenidoğan sonuçlarının analizi ve geç preterm doğumlarda doğum endikasyonu ve yenidoğan morbiditesi arasında ilişki olup olmadığının değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: Bir üniversite hastanesinde meydana gelen 34^{0/7}-36^{6/7} hafta arası (34 hafta ve 36 hafta 6 gün gebelikler) doğumlar 3 yıllık bir süre için incelendi. Doğum endikasyonları spontan ve tıbbi endikasyonla indüklenen doğumlar olarak sınıflandırıldı. Tıbbi endikasyonla indüklenen geç preterm doğumlar kanıta dayalı olan (ciddi preeklampsi, eklampsi, HELLP Sendromu, anormal fetal test, plasenta previa, kanamayla birlikte plasenta dekolmanı, stabil olmayan kötüye giden tıbbi durumlar) ve kanıta dayalı olmayan (hafif preeklampsi, normal fetal testlere eşlik eden intrauterin gelişme geriliği, normal fetal testlere eşlik eden oligohidramnioz, hafif stabil tıbbi durumlar) endikasyonlar olarak değerlendirildi.

Bulgular: Toplam geç preterm doğum sayısı 179 olarak bulundu. 118'i spontan, 61'i tıbbi endikasyonla indüklenen doğumlardı. Spontan geç preterm doğumların %76'sında membranların intakt, %24'ünde ise rüptüre olduğu bulundu. Tıbbi endikasyonla indüklenen geç preterm doğumların %52'si kanıta dayalı endikasyon ile doğurtulurken, %48'i ise kanıta dayalı olmayan endikasyonlar ile doğurtuldu. Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı her 2 grupta da benzerdi. Yenidoğan yoğun bakıma yatış endikasyonları arasında tek anlamlı fark enfeksiyon oranlarında izlendi (%7 spontan grup, %33 tıbbi endikasyonla indüklenen grup $p<0,001$). Kanıta Dayalı Olmayan doğum grubundaki kadınlar, Kanıta Dayalı grubundaki kadınlara göre anlamlı olarak daha yaşlı olarak hesaplandı (31,6 vs. 27,9; $p=0,01$). Yenidoğan yoğun bakım yatış oranları kanıta dayalı olan grupta anlamlı olarak daha yüksekti. (40% vs. 7% $p=0.003$)

Sonuç: tıbbi endikasyonla indüklenen geç preterm doğumlar olguların 1/3 ünü oluşturmakta ve yüksek neonatal enfeksiyon oranına sahip olarak izlendi. Aynı şekilde neonatal morbiditenin de kanıta dayalı grupta daha yüksek olduğu görülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Geç Preterm Doğum, İyatrojenik, Spontan

Received : July 15,2015 • Accepted: June 23,2016

İletişim.

Dr.Egemen Tolunay

E-posta: harunegemetolunay@gmail.com
GSM: 0 555 773 63 03

Vakıfkebir Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü Vakıfkebir / TRABZON

Preterm birth is delivery before 37th gestational week and late preterm birth (LPB) is defined as delivery between 34^{0/7} and 36^{6/7} weeks of gestation (1). Late preterm births constitute a

significant portion of preterm births and the incidence in the United States has been reported as 8.1% (2,3). Although many of them are not considered a high-risk category, late

preterm new-borns have a significant burden to society due to increased rates of short and long-term morbidity and mortality (4). Spontaneous preterm birth and premature rupture of membranes are the most common reasons of LPBs (5). However, a considerable amount of them are induced births (5). Induced with medical indication LPBs are categorized as either evidence-based (EB) (eg. severe preeclampsia/eclampsia, HELLP syndrome {hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet levels}, abnormal fetal testing, placenta previa or abruptio placenta with vaginal bleeding, and unstable/worsening medical conditions) or non evidence-based (NEB) (mild preeclampsia, intrauterine growth restriction with normal fetal testing, oligohydramnios with normal fetal testing, and mild/stable medical conditions) (6).

Late preterm births are associated with increased respiratory distress syndrome, transient tachypnea of newborn, and requirement for ventilatory support as well as intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, sepsis, hyperbilirubinemia and feeding difficulties. Not only morbidity is higher in these cases, but also late preterm newborns were found to be under increased risk for mortality compared to their term counterparts (3). Therefore, substantial morbidity and mortality associated with LPBs necessitate a better understanding of this entity and identification of risk factors. Thereby, developing more effective management modalities can be feasible.

The aim of the present study was to evaluate the neonatal outcomes of late preterm births according to etiologic subgroups and to evaluate if there is any association with birth indication and neonatal morbidity in late preterm births.

Material and methods

This retrospective study was conducted in a university based tertiary care hospital in accordance with the principles of the

Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Review Board of university. Records of all singleton pregnancies delivered between 34^{0/7} and 36^{6/7} gestational weeks between January 2011 and December 2013 in the department of obstetrics and gynecology were reviewed. Indications for delivery were classified as either spontaneous or induced with medical indication as described in the literature. Induced with medical indication LPBs were categorized as either EB (eg. severe preeclampsia/eclampsia, HELLP syndrome, abnormal fetal testing, placenta previa or abruptio placenta with vaginal bleeding, and unstable/worsening medical conditions) or NEB (mild preeclampsia, intrauterine growth restriction with normal fetal testing, oligohydramnios with normal fetal testing, and mild/stable medical conditions) (6).

Data were analyzed using the Statistical Package for Social Sciences 20.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL). Parametric tests (Independent-samples t-test and posthoc Tukey test) were applied to data of normal distribution and non-parametric tests (Mann-Whiney U-test and Kruskal-Wallis Test) were used for data of questionably normal distribution. Continuous data were presented as either mean±standard deviation or median-interquartile range (minimum-maximum). All differences associated with a chance probability of 0.05 or less were considered statistically significant.

Results

There were 179 late preterm births, of which 118 (66%) spontaneous and 61 (34%) induced with medical indication. Seventy six percent of spontaneous LPBs were preterm labor with intact membranes and 24% were premature preterm rupture of membranes. Of induced with medical indication LPBs, 52% had EB indications and 48% occurred in conjunction with NEB indications. The frequencies of neonatal intensive care unit (NICU) admission were same (24.5%) in both groups. The only significant difference among indications was infection rates

in NICU (7% in the spontaneous vs. 33% in the induced with medical indication group; $P<0.001$). Also, admission rates for NICU were remarkably higher in the EB group compared to the NEB group (40% vs. 7%, respectively; $p=0.003$).

Discussion

The aim of the current study was to analyse the neonatal outcomes of LPBs with spontaneous and medical indications. Our results indicated that infection rates were higher in iatrogenic LPBs and admission for NICU was higher in the LPBs occurring due to induced with evidence based medical indications.

In spite of the recent decline in rates of LPBs, incidence and subsequent consequences still remain a substantial concern. It has been postulated that infants with LPB are under risk for suboptimal long-term outcomes, therefore timely assessment and long-term follow-up are essential. Identification of individuals under risk and providing educational facilities on these topics is crucial in alleviation of the burdens due to LPBs (7).

For LPBs, instability of temperature and respiratory distress syndrome may be detected during perinatal hospitalization or conditions like hyperbilirubinemia and feeding difficulties can necessitate readmission (7). Hence, motivation and efforts are increased to lower the frequency of LPBs and to achieve more acceptable rates of morbidity and mortality.

The indication for intensive care unit stay for the LP newborn is determined with respect to the clinical risk factors or disease. Moreover, factors that affect the decision to admit the LP newborn to a NICU include the level of care facilities available, preferences of the provider and practice of the institution according to gestational age or birth weight thresholds (8,9).

However, there is lack of data for reduction of LPB rates in the current evidence based knowledge. No bulletins or committee reports exist on the

steps to be taken and multiple complex causes underlying LPBs make the situation more challenging. Complexity and heterogeneity of underlying causes, establishing a simple preventive strategy is impossible. Hopefully, reports indicate that despite the fact that rates of preterm birth and LPBs are increased, perinatal mortality rate is decreased for LPBs (10).

Intensive care requirements of late preterm infants are reported higher than term infants (11). A study by Raju et al. (12) showed a NICU admission rate of 51% in LP infants. In our study, rate of need for NICU was found to be 24.5%. In this aspect, there was no difference between spontaneous and induced with medical indication groups.

Owing to the immature immune system and defense mechanisms in preterm infants, they are more vulnerable to infections. Infection rate in late preterm infants has been reported as high as 15% in the literature (13). In

our study, infection rates were 7% in the spontaneous and 33% in the iatrogenic groups. Neonatal infection rate in induced with medical indication group seems to be higher than that reported in the literature. Gyamfi-Bannerman et al. (4) reported that of the 2693 late preterm deliveries, 32.3% (872/2693) were iatrogenic; 56.7% were delivered for NEB indications. Neonates in the EB group were more likely to be admitted to the NICU (56.0% *vs.* 31.0%, $p < 0.001$). In our study NICU admission rates were significantly higher in the EB group, too. It is noteworthy that EB indications are more likely to constitute risk factors for NICU admission in our series. In this retrospective study, we found that 48% and 52% of all late preterm births occurred due to NEB and EB indications, respectively. Our results demonstrated that the modes of delivery were not different between the groups. In recent literature, Morais et al. (14) have reported that delivery indications of 524 late preterm births

due to NEB and EB causes were 25% and 75%, respectively.

Main limitations of this study are retrospective design and relatively small sample size. Differences in participant characteristics, roles of confounding factors such as environment, metabolism and ethnicity, definition of terms such as 'evidence based' and 'non-evidence based' and restrictions attributed to methodology must be remembered during interpretation of our results.

To conclude, findings of the present study imply that iatrogenic LPBs comprise approximately one third of all LPBs and are accompanied with high rates of neonatal infection. Among induced with medical indication LPBs, neonatal morbidity is higher in cases with EB indications compared to patients with NEB indications.

REFERENCES

1. Kramer MS. Later preterm birth: appreciable risks, rising incidence. *J Pediatr* 2009;154:159-160.
2. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD et al. Preterm birth 1. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371:75-84.
3. Martin JA, Kirmeyer S, Osterman M et al. Born a bit too early: recent trends in late preterm births. *NCHS Data Brief* 2009; 24:1-8.
4. Gyamfi-Bannerman C. Late preterm birth: management dilemmas. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2012;39:35-45.
5. Taylor HG. Outcomes of late preterm birth: who is at risk and for what? *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:181-182.
6. Gyamfi-Bannerman C, Fuchs KM, Young OM et al. Nonspontaneous late preterm birth: etiology and outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:451-456.
7. Samra HA, McGrath JM, Wehbe M. An integrated review of developmental outcomes and late-preterm birth. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2011;40:399-411.
8. Aliaga S, Boggess K, Ivester TS et al. Influence of neonatal practice variation on outcomes of late preterm birth. *Am J Perinatol* 2014; 31:659-666.
9. Aliaga S, Price W, McCaffrey M et al. Variation in late-preterm deliveries: a physician survey. *J Perinatol* 2013;33:347-351.
10. Chauhan SP. Late preterm births: irreducible because $E=mc^2$. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:459-460.
11. McIntire D, Leveno KJ. Neonatal mortality and morbidity rates in late preterm births compared with births at term. *Obstet Gynecol* 2008;111:35-41.
12. Raju TN, Higgins RD, Stark AR et al. Optimising care and outcome for late preterm infants: a summary of the workshop sponsored by the national institute of child health and human development. *Pediatrics* 2006;118:1207-1214.
13. Tomashek KM, Shapiro-Mendoza CK, Davidoff MJ et al. Differences in mortality between late-preterm and term singleton infants in the United States, 1995-2002. *J Pediatr* 2007;151:450-456.
14. Morais M, Mehta C, Murphy K et al. How often are late preterm births the result of non-evidence based practices: analysis from a retrospective cohort study at two tertiary referral centres in a nationalised healthcare system. *BJOG* 2013; 120:1508-1514.

Çocuklarda Nörojenik Mesanede Antibakteriyel Kateterle Temiz Aralıklı Kateterizasyon Etkinliği

Efficacy of Antibiotic Coated Clean Intermittent Catheterization in Children with Neurogenic Bladder

Onur Telli¹, Perviz Hacıyev¹, Ali Cansu Bozacı², Emin Mamadov², Mesut Altan², Adil Hüseyinov¹, Cesur Samancı³, Hasan Serkan Doğan², Tarkan Soygür¹, Berk Burgu¹, Serdar Tekgül²

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı.

² Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı.

³ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı.

Amaç: Nörojen mesaneli çocuklarda, ürolojik takibin amacı üriner sistem enfeksiyonu riskini ve bununla ilişkili böbrek hasarını azaltmaktır. Bu çalışmada nörojen mesaneli çocuklarda kullanılan antibakteriyel (kitosan) temiz aralıklı kateterlerin standart kateterlere göre idrar yolu enfeksiyonu ve sonuçları açısından karşılaştırılması yapılmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2007 ile Haziran 2016 tarihleri arasında, iki refere merkezde takip edilen, yaşları 6 ile 16 arasında değişen 144 nörojen mesane tanısıyla temiz aralıklı kateterizasyon yapan hasta dosyaları retrospektif olarak tarandı. Grup 1 antibakteriyel kateter kullanan 55 hasta, Grup 2'de standart kateter kullanan 42 hasta ve Grup 3'de ise daha önceden standart kateter kullanan ve daha sonra en az 6 ay süreyle antibakteriyel kateter kullanan 29 hastadan oluşmuştur. Olgular ateşli idrar yolu enfeksiyonu ve asemptomatik bakteriyüri açısından geriye dönük olarak değerlendirildi. Ayrıca pyelonefrit açısından yüksek riskli olabilecek (grade 3 ve üstü vezikoüreteral reflü varlığı veya nükleer görüntüleme skar varlığı) tanımlanan alt-grupta da, TAK kateterleri arasındaki fark değerlendirilmiştir.

Bulgular: Toplamda 126 hasta (89 kız, 37 erkek) çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaşı 9.6±2.6 yıl (6-16 yıl) ve ortalama takip süresi 58±14 ay (22-69 ay) olarak bulunmuştur. Her üç grup arasında asemptomatik bakteriyüri ve ateşli idrar yolu enfeksiyonu açısından bir fark bulunamamıştır. Riskli grupta ise, ateşli idrar yolu enfeksiyonu ve sintigrafide yeni skar oluşumu standart kateter kullanan hastalarda, antibakteriyel kateter kullananlara ve daha sonradan antibakteriyel katetere geçenlere göre daha sık olduğu görülmüştür.

Sonuç: Antibakteriyel ve standart TAK nörojenik mesaneli çocuklarda benzer enfeksiyon oranları ile kullanılabilir. Üriner sistem enfeksiyonu açısından daha riskli kabul edilebilecek gruplarda (grade 3'den büyük vezikoüreteral reflü varlığı, daha önce sintigrafide tanımlanan pyelonefrit bağlı skar veya dilate üreter) antibakteriyel kateterler, standart kateterlere göre daha güvenle kullanılabilir.

Anahtar Sözcükler: *Temiz Aralıklı Kateterizasyon; Nörojenik Mesane; İdrar Yolu Enfeksiyonu*

Aim: The primary goal of urologic management in children with neurogenic bladder is to reduce the risk of urinary tract infection (UTI) and associated renal injury. We aimed to evaluate the use of antibacterial-coated clean intermittent catheterization (CIC) catheters for neurogenic bladder patients in comparison with standard catheters.

Material and Methods: We performed a retrospective study of 144 neurogenic bladder patients aged 6-16 years old, who received CIC at two major centers between January 2007 and June 2016. Group 1 consisted of children used antibacterial coated (chitosan) catheter (n=55), group 2 of children used standard CIC without antibacterial (n=42) and group 3 of children used standard CIC returned into antibiotic coated CIC minimum 6 months (n=29). Febrile urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria were evaluated among patients with antibacterial coated or standard catheters. We also focused on a subgroup of patients with high risk of urinary tract infection (grade 3> vesicoureteral reflux, previously scar formation in renal scintigraphy).

Results: Totally 126 patients (89 female, 37 male) were involved in this study. The mean age of the study group was 9.6±2.6 years (range 6 to 16) and the mean follow-up 58±14 months (min: 22, max: 69). There was no significant difference between three groups for asymptomatic bacteriuria and febrile UTI frequencies. However, febrile UTI frequencies and de nova scar formation in renal scintigraphy were higher in previously defined subgroup of patients with high risk of urinary tract infection in group 2 than group 1 and 3.

Discussion: Both antibiotic coated and standard CIC can be used in children with neurogenic bladder with similar complication rates. Patients with high risk of urinary tract infection (higher than grade 3 vesicoureteral reflux, dilated ureter, previously de nova scar formation in renal scintigraphy) will benefit from antibacterial-coated catheters rather than standard ones.

Key Words: *Clean Intermittent Catheterization; Neurogenic Bladder; Urinary Tract Infection*

Geliş Tarihi: 08.05.2016 • Kabul Tarihi: 14.11.2016

İletişim

Uz. Dr. Onur Telli

E-posta: onurtelli@yahoo.com

Tel: 0 312 595 55 64

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Araştırma ve Uygulama Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı 06590 Cebeci/Ankara

Temiz aralıklı kateterizasyon (TAK), belli zaman aralıklarında, steril olmaya gerek duymadan, hijyen koşullarına özen göstererek, mesanedeki idrarın, nelaton tipi bir kateterle boşaltılmasıdır (1). Özellikle meningoselli çocukların doğumundan itibaren TAK ve antikolinerjik tedavi yaklaşımının üriner sistem için önemli bir koruma sağladığını ortaya konulmuştur (2). TAK kullanımının üst üriner sistem korunmasında sağladığı faydanın yanında işlemin komplikasyonları da önemli bir yer edinmektedir. TAK yapanlarda idrar yolu enfeksiyonu (İYE) en sık rastlanan komplikasyondur. TAK yapılmaya başladığında kateterizasyon başına bakteriüri oranı %1-3'dür. İYE prevalansı %12-88 arasında değişmektedir (3). Bu enfeksiyonların asemptomatik veya semptomatik olması da önemlidir. Bu çalışmada nörojenik mesane nedeniyle TAK yapılan hastalarda, antibakteriyel kateterlerin standart kateterlere göre asemptomatik ve semptomatik İYE oranları karşılaştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca bu çalışmada alt grup olarak İYE açısından yüksek riskli olabilecek (grade 3'den büyük vezikoureteral reflü, dilate ureter veya pyelonefrite bağlı önceden skarlı olan) hastalarda TAK'a bağlı semptomatik veya asemptomatik İYE geçirme oranları araştırılması planlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

2007 ve 2016 yılları arasında Ankara Üniversitesi ve Hacettepe Üniversitesi Çocuk Ürolojisi Bilim Dallarında 6 ile 16 yaş arasında nörojenik mesane tanısı ile TAK yapan 144 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Ancak 18 olgu kayıtların yetersizliği nedeniyle çalışma dışı bırakılarak 126 olgu çalışmaya alındı. Hastalar kullanılan TAK göre gruplandırıldı. Grup 1'de antibakteriyel (kitosan, N-Asetil-D-glukozamin monomerlerinin (Glc-NAc) β -1,4 bağıyla bağlanması ile oluşmuş) kateter kulla-

nan 55 hasta, Grup 2'de standart kateter kullanan 42 hasta ve Grup 3'de ise daha önceden standart kateter kullanan ve daha sonra en az 6 ay süreyle antibakteriyel kateter kullanan 29 hasta dahil edilmiştir. Olguların poliklinik ve laboratuvar kayıtları incelenerek yaş, cinsiyet, klinik bulguları, kültür sonuçları, ateşli idrar yolu enfeksiyonu ve asemptomatik bakteriüri geriye dönük olarak değerlendirildi. Ayrıca nörojenik mesane nedeniyle TAK yapan hastalardan, idrar yolu enfeksiyonu açısından Avrupa Üroloji kılavuzlarında belirtildiği üzere pyelonefrit açısından yüksek riskli olabilecek (grade 3'den büyük vezikoureteral reflü veya nükleer görüntüleme skar varlığı) tanımlanan bir alt-grupta da, TAK kateterleri açısından değerlendirilmiştir (4). Çalışmadaki nörojenik mesane sebebiyle TAK yapan hasta 88 (69.8%) iken, nörojenik olmayan etyolojik nedenlerden (nonnörojenik mesane, ekstrofi mesane, posterior üretral valv ve diğer) dolayı TAK yapan hasta sayısı 38 (30.2%) olarak bulunmuştur. TAK yapan hastalarda rutin antibiyotik uygulamamız olmamakla birlikte, vezikoureteral reflüsü olan ve TAK yapan tüm hastalar supresif antibiyotik tedavisi almaktadır.

Klinik olarak anlamlı, idrar kültüründe mililitrede 10^5 koloni ve üzeri mikroorganizma üremesi bulunan ve ateşi olan hastalar İYE olarak kabul edildi. İYE semptomları olmayan, rutin kontrollerinde idrar kültüründe üremesi olması asemptomatik bakteriüri olarak kabul edildi (5). İdrar örnekleri idrar kontrolü olmayan hastalarda standart temizliği takiben kateterizasyon yapılarak toplandı. Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, version 15.0 for Windows, SPSS® Inc, Chicago, IL) istatistik analizi programı kullanıldı. Verilerin sıklık ve ortalama \pm standart sapma (SD) değerleri verildi. Oranların karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır, devamlı değişkenlerin karşılaştırılmasında

dağılımın şekline göre t-test, mann-whitney test veya Anova kullanılmıştır.

Bulgular

Çalışmamıza; Ocak 2007 ve Haziran 2016 tarihleri arasında nörojenik mesane tanısı ile TAK yapan, dosyalarında ayrıntılı muayene notları bulunan, idrar yolu enfeksiyonu tedavisi almış veya asemptomatik olarak değerlendirilmiş ve takiplere düzenli olarak katılmış olan 126 hasta alındı. Ortalama takip süresi 58 ± 14 ay (min: 22, max: 69) idi. Ortalama hasta yaşı 9.6 ± 2.6 yıl (6-16) olan 126 hastanın 37'si (%29.3) erkek, 89'u (%70.6) kız idi. Antibakteriyel kateter kullanan 55 hastanın bulunduğu Grup 1, standart kateter kullanan 42 hastanın bulunduğu Grup 2 ve daha önceden standart kateter kullanan ve daha sonra en az 6 ay süreyle antibakteriyel kateter kullanan 29 hastanın bulunduğu Grup 3'te yaş ($p=0.32$) ve cinsiyet ($p=0.55$) açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 1). Grup 1'de 48 (%87), grup 2'de 37 (%88), grup 3'te ise 23 (%79) hastada asemptomatik bakteriüri görülürken; grup 1'de 7 (%12), grup 2'de 8 (%19) ve grup 3'de 3 (%10) febril İYE görülmüştür. Gruplar arasında asemptomatik bakteriüri ($p=0.18$) ve febril İYE ($p=0.12$) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Alt grupta ise Grup 1'de 14 (%66), grup 2'de 11 (%68), grup 3'te ise 7 (%58) hastada asemptomatik bakteriüri; grup 1'de 3 (%14), grup 2'de 7 (%43) ve grup 3'de 2 (%16) hastada febril İYE ve grup 1'de 2 (%9), grup 2'de 6 (%37) ve grup 3'de 1 (%8) hastada yeni skar oluşumu görülmüştür. Asemptomatik bakteriüri açısından her üç grup anlamlı bir fark bulunamazken (ki-kare testi, $p=0.43$), febril iye (ki-kare testi, $p=0.012$), ve denovo skar (ki-kare testi, $p=0.014$), antibiyotik kaplı kateter kullanılan grup 1 ve 3'te anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Tablo 1: Çalışmaya dahil edilen grupların demografik özellikleri

	Grup 1 (n=55)	Grup 2 (n=42)	Grup 3 (n=29)	P değeri
Yaş	9.3 ± 2.6	9.7 ± 2.4	8.3 ± 2.9	0.32 (Anova)
Cinsiyet (E/K)	17/38	12/30	8/21	0.55 (ki-kare testi)
Asemptomatik Bakteriüri	48 (%87)	37 (%88)	23 (%79)	0.18 (ki-kare testi)
Febril İYE	7 (%12)	8 (%19)	3 (%10)	0.12 (ki-kare testi)

Tartışma

TAK bulunmasından günümüze kadar, nörojen mesaneli ve işeme disfonksiyonlu hastaların uzun dönem takiplerinde, üst üriner sistemin korunmasında ve yaşam kalitesinde dramatik bir şekilde iyileşme gözlenmiştir. TAK, artan mesane basıncını düşürmesi, düşük mesane kompliyansına etkisi ve üst üriner sistemin korunmasına yardımcı olmasından dolayı, nörojenik ve nörojenik olmayan mesane boşaltım sorunlarında mortalite ve morbiditeyi azaltması açısından çok önemli bir yöntemdir. Bunun yanında TAK uygulanması ile beraberinde komplikasyonları da barındırmaktadır. En sık görülen istenmeyen yan etki üriner sistem enfeksiyonlarıdır (6). İYE teşhisi için çeşitli yöntemlerin kullanılması, TAK farklı malzemelerle yapılması, idrar analizinin farklı sıklıklarda yapılması, enfeksiyon için farklı kriterlerin kabul edilmesi ve supresyon için antibiyotik kullanıp kullanılmaması İYE sıklığını etkilemektedir (7).

Wyndaele ve arkadaşları (8) ise nörojen mesaneli hastalarda klasik kateter kullanıp hidrofilik katetere geçen 39 hastayı değerlendirdiği çalışmada, hidrofilik kateterlerin kullanımının kolay ve daha iyi tolere edilebilir olduğunu göstermiştir. Ayrıca uzun süredir klasik kateter kullanan hastalardaki problemler bu hastalarda görülmemiştir. Hidrofilik kateterlerin bu avantajlarına karşın bazı hastalar ekonomik nedenlerden dolayı bu kateterleri kullanamamaktadır. İkiyüze iki nörojen mesaneli, 136 detrüör myopatisi ve 19 infavezikal obstrüksiyonu olan 407 hastanın 1 yıllık takiplerinde; klinik önemi

olmayan İYE %24.5, minimal semptomlu İYE %58.6, sık semptomlu İYE %14.3 ve önemli semptomlu hastaları %2.6 olarak bildirmiştir (9). Başka bir çalışmada ise pyelonefrit insidansı %14-37, ürosepsis insidansı ise yaklaşık %3 oranında bildirilmektedir (10).

TAK yapan hastalarda üriner sistem enfeksiyonunun, uygulama esnasındaki üretral travmaya bağlı mukozal bariyerin görmüş olduğu hasara bağlı geliştiği rapor edilmiştir (11). Ek olarak mesane duvarı rezidü idrarda bakterilere karşı daha duyarlı hale gelmektedir. Rezidü idrarla beraber gerilen mesanede, kapiller oklüzyona bağlı mesane duvarından metabolik ve immün substratların geri dönüşümü engellendiği belirtilmiştir (12). Bu konuda yapılan bir çalışmada TAK ile ilişkili komplikasyonlar düşük olmasına karşın, genellikle yeterli sıklıkta kateterizasyon uygulanmaması ile bazı komplikasyonların ortaya çıkabildiği belirtilmektedir (13). İYE, bakterilerin kateter iç tabakasına kolonizasyonu sonrasında oluşturduğu biofilm formasyonu neticesinde de oluşabilmektedir. Kateterlerin özellikle tekrar kullanımında, bakteriler biofilm tabakadan kolayca idrara geçebilmekte ve semptomatik İYE sebep olabilmektedir. (14).

İki refere merkezin kliniklerinde, TAK ile takip edilen nörojenik mesane hastalarının incelemesi ile yapılan bu çalışmada standart hidrofilik kateter kullanan hastalar ile antibakteriyel (kitosan) kateter kullanan hastalar karşılaştırılmıştır. Retrospektif incelemeye rağmen TAK tiplerine bağlı oluşabilecek

İYE (semptomatik veya asemptomatik) araştırıldığı, literatürdeki nadir çalışmalardan biridir. Antibakteriyel kateterlerin ve daha sonradan antibiyotikli katetere geçen hastalardaki asemptomatik bakteriüri ve ateşli İYE enfeksiyon oranları standart hidrofilik kateterlerden farklı olmadığı görülmüştür.

Grade 3'den büyük vezikoüreteral reflü, dilate üreteri olan veya daha önceden sintigrafik olarak gösterilmiş pyelonefrite bağlı skarı olan hastalar, ateşli İYE açısından riskli olarak kabul edilmektedir (15,16). Vezikoüreteral reflüye bağlı dilatasyonu olan hastalarda TAK ile rezidü idrarın boşaltılması güçleşmektedir. Rezidü idrara bağlı olarak da bu hastalarda bakteriyel kolonizasyonu daha kolay gerçekleşmektedir. Gram (+) *Staphylococcus aureus* ve Gram (-) *Pseudomonas aeruginosa* ile *Escherichia coli*'nin değerlendirildiği bir çalışmada, kitosan kaplı kateterlerin antiseptik etkinliği gösterilmiştir (17). Rutin antibakteriyel kateter kullanımının bu kolonizasyonu azaltabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç

Literatürde bu kateterlerin karşılaştırıldığı çalışma olmamakla birlikte, bu çalışmada ateşli İYE veya pyelonefrit açısından yüksek risk içeren hastalarda, antibiyotikli kateter kullanılması standart kateter kullananlara göre daha az ateşli İYE geçirilmesi ve daha az yeni skar oluşturduğu görülmüştür. Bu sonuçların daha geniş katılımlı, kontrollü klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Di Benedetto P. Clean intermittent self-catheterization in neuro-urolgy. *Eur J Phys Rehabil Med* 2011; 47: 651-659.
2. Amarenco G, Guinet A, Jousse M, et al. Pencil and paper test: a new tool to predict the ability of neurological patients to practice clean intermittent self-catheterization. *J Urol.* 2011; 185:578-582.
3. Wyndaele JJ. Complications of intermittent catheterization: their prevention and treatment. *Spinal Cord* 2002; 40: 536-541.
4. Tekgul S, Dogan HS, Hoebeke P, et al (2016) Guidelines on Paediatric Urology. European Association of Urology Available at: http://uroweb.org/wp-content/uploads/23-Paediatric-Urology_LR_full.pdf Giriş Tarihi: 12.06.2016
5. Jones KV, Asscher AW. Urinary tract infection and vesicourethral reflux. In: Edelman CM (editor). *Pediatric Kidney Disease*, 2nd ed, Boston, Little Brown; 1992.p.1943-1991.
6. Schlager TA, Dilks S, Trudell J. et al. Bacteriuria in children with neurogenic bladder treated with intermittent catheterization: natural history. *J Pediatr.* 1995;126:490-496.
7. Kanaheswari Y, Kavitha R, Rizal AM. Urinary tract infection and bacteriuria in children performing clean intermittent catheterization with reused catheters. *Spinal Cord.* 2014 Nov 25.
8. Wyndaele JJ, De Ridder D, Everaert K, et al. Evaluation of the use of Uroath-Gel catheters for intermittent self-catheterization by male patients using conventional catheters for a long time *Spinal Cord.* 2000; 38: 97-99.
9. Bakke A: Clean intermittent catheterization. Physical and psychological complications. *Scand J Urol.* 1993; 150: 69.
10. Hellstrom P, Tammela T, Lukkarinen O, et al: Efficacy and safety of clean intermittent catheterization in adults. *Eur Urol.* 1991; 20: 117-121.
11. De Ridder DJ, Everaert K, Fernández LG, et al. Intermittent catheterisation with hydrophilic-coated catheters (SpeediCath) reduces the risk of clinical urinary tract infection in spinal cord injured patients: a prospective randomised parallel comparative trial. *Eur Urol.* 2005; 48: 991-995.
12. Heard L, Buhner R. How do we prevent UTI in people who perform intermittent catheterization? *Rehabil Nurs.* 2005; 30: 44-45, 61.
13. Schmidt B, Copp HL. Work-up of Pediatric Urinary Tract Infection. *Urol Clin North Am.* 2015; 42: 519-526.
14. Saint S, Chenoweth CE. Biofilms and catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2003;17: 411-432.
15. Herz D, Merguerian P, McQuiston L. Continuous antibiotic prophylaxis reduces the risk of febrile UTI in children with asymptomatic antenatal hydronephrosis with either ureteral dilation, high-grade vesicoureteral reflux, or ureterovesical junction obstruction. *J Pediatr Urol.* 2014; 10: 650-654.
16. Kaye IY, Payan M, Vemulakonda VM. Association between clean intermittent catheterization and urinary tract infection in infants and toddlers with spina bifida. *J Pediatr Urol.* 2016 Mar 4.
17. Yang SH, Lee YS, Lin FH, et al. Chitosan/poly (vinyl alcohol) blending hydrogel coating improves the surface characteristics of segmented polyurethane urethral catheters. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2007; 83: 304-313.

Robotik Radikal Prostatektomilerde Total İntravenöz Anestezinin İntraoküler Basınç Etkileri

Effects of Total Intravenous Anesthesia on Intraocular Pressure Changes During Robotic Assisted Radical Prostatectomy

Gözde İnan¹, Füsun Bozkırlı¹, Lale Karabıyık¹

¹ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı

* Çalışma Euroanaesthesia 2012, Paris, Fransa'da poster ile sunulmuştur.

Amaç: Günümüzde prostat kanserinin cerrahi tedavisinde robotik cerrahinin yeri her geçen gün daha da artmaktadır. Robotik radikal prostatektomi işlemi avantajlarının yanı sıra intraoküler basıncı (İOB) arttırmak gibi olumsuz fizyolojik etkileri olabilecek aşırı Trendelenburg pozisyonu gerektirir. Bu çalışmada, robotik radikal prostatektomi uygulanan hastalarda total intravenöz anestezinin (TİVA) intraoküler basınç üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya, etik kurul onamı alındıktan sonra Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde elektif robotik radikal prostatektomi planlanan 20 (ASA fiziksel skoru I-III) hasta dahil edildi. Standart anestezi induksiyonu propofol (2-3 mg/kg), remifentanil (1 µg/kg), rokuronyum (0.6 mg/kg) ile gerçekleştirildi. Entübasyonu takiben idame propofol (6-10 mg/kg/saat), remifentanil (0.1-0.5 µg/kg/dk) ile sağlandı. İntraoküler basınç ölçümleri her iki gözde daha önceden belirlenen 6 zaman diliminde (T1-6) Tono-pen XL el tonometresi ile gerçekleştirildi. Cerrahi süresi, kan basıncı, kalp hızı, tepe havayolu basıncı ve EtCO₂ değerleri kaydedildi.

Bulgular: 20 hastadan 10 tanesi ASA I, 9 tanesi ASA II, 1 tanesi ise ASA III idi. Hastaların yaş ortalaması 60,9 ± 6,9 (41-72) bulundu. Cerrahi süre ortalama 218,6±69,2 dakika, Trendelenburg pozisyonunun süresi ise 125,8±50,3 (75-240) dakika idi. İOB anestezi induksiyonunu (T2) takiben her iki gözde de başlangıç kontrol (T1) ölçümlerine göre anlamlı olarak düşük bulundu (p<0,05). İOB ortalama değerleri 20 mmHg'nin üzerinde çıkmadı.

Sonuç: Robotik radikal prostatektomide, propofol ile TİVA'nın aşırı Trendelenburg pozisyonunda, CO₂ insuflasyonu ile oluşan göz içi basınç artışını önleyebileceği ve dolayısıyla bu hastalarda TİVA uygulamasının postoperatif göz komplasyonlarını azaltmak için uygun olabileceği düşünüldü.

Anahtar Sözcükler: Propofol, İntraoküler basınç, Aşırı Trendelenburg, Laparoskopi

Background: Nowadays, the place of robotic surgery in the surgical treatment of prostate cancer is increasing day by day. Despite its advantages, the procedure requires specific positioning; steep Trendelenburg position with non-physiologic effects as increase in the intraocular pressure (IOP). In the present study, it was aimed to investigate the effects of total intravenous anesthesia (TIVA) IOP in patients undergoing robotic assisted radical prostatectomy (RARP).

Materials and methods: Following approval by the institutional ethical committee, 20 patients (ASA physical status I-III) scheduled for elective prostatectomy in Gazi University Medical Faculty Hospital were enrolled. Standard anesthesia was induced with intravenous propofol (2-3 mg/kg), remifentanil (1 µg/kg), rocuronium (0.6 mg/kg). Following intubation, anesthesia maintenance was provided with propofol (6-10 mg/kg/h) and remifentanil (0.1-0.5 µg/kg/min). The IOP was measured for both eyes at defined intervals during the procedure (T1-6) with Tono-pen XL[®] tonometer. Duration of surgery, heart rate, mean arterial blood pressure, peak airway pressure and EtCO₂ were also recorded.

Results: 10 of 20 patients were ASA I, 9 of them were ASA II and 1 of them was ASA III. Mean age of patients was 60,9 ± 6,9 (41-72) years. Mean duration of surgery was 218,6±69,2 min and Trendelenburg position was 125,8±50,3 min relatively. For both eyes a significant decrease was observed in IOP after anaesthesia induction (T2) compared with baseline measurements (T1) (p< 0,05). Mean IOP < 20 mmHg at all time points.

Conclusion: During RARP, total intravenous anesthesia with propofol and remifentanil can prevent the intraocular pressure increase associated with pneumoperitoneum and steep Trendelenburg position and therefore might be appropriate to reduce postoperative ocular complications in these patients

Key Words: Propofol, Intraocular pressure, Steep Trendelenburg, Laparoscopy

Geliş Tarihi: 10.08.2016 • Kabul Tarihi: 21.12.2016

İletişim

Uz. Dr. Gözde İnan

E-mail: inangozde@yahoo.com

Tel: 0 312 202 41 66

Faks: 0 312 202 41 66

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı Beşevler 06500 Ankara, Türkiye

Prostat kanserinin cerrahi tedavisinde günümüzde robotik cerrahinin yeri her geçen gün daha da artmaktadır (1). Bu tekniğin avantajları cerrahi olarak daha geniş alana ulaşılabilmesi, kan kaybının, postoperatif ağrının daha az olması, hastanede kalış süresinin kısaltılması ve daha hızlı iyileşme olarak sayılabilir. Bir çok cerrahi müdahale sıra-

sında olduğu gibi robotik radikal prostatektomi sırasında da hastaya özel bir pozisyon verilmektedir. Robotik radikal prostatektomi işlemi, olumsuz fizyolojik etkileri olabilecek aşırı Trendelenburg pozisyonunu (25-45 derece baş aşağı) gerektirir ve bu pozisyonda intraoküler basıncın (İOB) arttığı bilinmektedir (2-4).

Nonoftalmik cerrahilerde postoperatif görme kaybı nadir fakat hasta için ciddi sonuçları olabilen bir komplikasyondur. Bu komplikasyon daha çok pron pozisyonunda lomber cerrahi geçiren hastalarda bildirilmişse de aşırı Trendelenburg pozisyonu sonrasında da görülebilir (5-8). Gözün venöz basıncındaki yükselme İOB'de artışa neden olurken, artmış İOB de optik sinirin perfüzyonunu azaltarak iskemik optik nöropati gelişiminden sorumludur (9, 10).

Non-oftalmik cerrahilerde, inhalasyon veya intravenöz anesteziklerin İOB üzerine etkileri, İOB artışında veya artışın önlenmesinde hangi anestezi tekniğinin kullanılması gerektiği tartışmalıdır (11-13). Karbondioksit (CO₂) insuflasyonu oluşturulan ve aşırı Trendelenburg pozisyonu gerektiren minimal invazif cerrahi girişimlerden robotik radikal prostatektomi ameliyatlarında da İOB artışı bildirilen bir komplikasyondur (2, 3). Ancak karbondioksit insuflasyonu ve pozisyonun neden olduğu bu İOB artışına total intravenöz anestetiklerin (TİVA) koruyucu etkisinin olup olmadığı yeterince bilinmemektedir. Bu prospektif gözlemsel çalışmada, robotik radikal prostatektomi uygulanan hastalarda farklı zaman aralıklarında aşırı Trendelenburg pozisyonu ve karbondioksit insuflasyonu gibi faktörlerle birlikte total intravenöz anestezi uygulamasının intraoküler basınç üzerine etkilerinin değerlendirilmesi planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmanın etik kurulu onayı Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan (Tarih:27.04.2011, Karar no:124) alınmıştır. Çalışmaya katılan tüm hastalar uygulanacak tedavi hakkında bilgilendirilmiş ve onamları alınmıştır.

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde, 01.05.2011 – 01.11.2011 tarihleri arasında elektif koşullar altında robotik radikal prostatektomi yapılan 20 hasta dahil edildi. Daha önceden herhangi bir göz hastalığı olan, göz cerrahisi geçirmiş, İOB 30 mmHg

üzerinde olan, 80 yaşın üzerindeki hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya katılan hastaların hepsi cerrahiden 6 saat öncesi aç bırakıldı, herhangi bir premedikasyon uygulanmadı. Hastaların hepsine standart anestezi protokolü uygulandı. Ameliyat odasına alınan hastaların bazal İOB ölçümleri ameliyat masasında supin pozisyonda indüksiyon öncesi yapıldı. İnvazif arter basıncı, SpO₂ ve EKG monitörizasyonu takiben standart anestezi indüksiyonu intravenöz (iv) propofol (2-3 mg/kg), remifentanil (1µg/kg), rokuronyum (0.6 mg/kg) ile gerçekleştirildi. Entübasyonu takiben idame propofol (6-10 mg/kg/saat) ve remifentanil (0.1-0.5 µg/kg/dk) iv infüzyonlarıyla sağlandı. Mekanik ventilasyon EtCO₂ 30-40 mmHg olacak şekilde %40-%60 oksijen-hava karışımıyla devam ettirildi. Anestezi derinliği hemodinamik verilerle değerlendirildi. Ortalama arter basıncı (OAB) indüksiyon öncesi kontrol değerinin %20 altına düştüğünde propofol ve remifentanil infüzyonlarının azaltılması ve kristaloid sıvı infüzyonunun artırılması, bu uygulamaya ile düzelve sağlanmazsa 5 mg efedrin uygulanmasıyla tedavi edilmesi; kalp atım hızı 45 atım/dk'nın altına düşmesi halinde 0.5 mg atropin iv uygulanması planlandı. Ortalama arter basıncı indüksiyon öncesi kontrol değerinin %20 üzerine çıktığında propofol ve remifentanil infüzyonlarının artırılması, düzelve olmaması halinde gliserol trinitrat infüzyon başlanması planlandı.

İntraoküler basınç ölçümleri her iki gözde daha önceden belirlenen 6 zaman diliminde aynı Göz Hastalıkları asistanı (2. sene asistanı) tarafından gerçekleştirildi (Tablo 1). Her hasta kendi kontrol değeri olarak kullanıldı. Her bir göz için 2 takım ölçüm yapıldı. Ölçümler Tono-pen XL (Medtronic, Jacksonville, FL) el tonometresi ile gerçekleştirildi. Ölçümlerden önce de tonometrenin kalibrasyonu yine aynı asistan tarafından yapıldı. Tono-pen XL el tonometresi dört ayrı okuma sonrası mikro işlemcisiyle ölçüm yaparak bir ortalama değer hesaplayarak çalışır.

Her zaman diliminde her göz için ikişer ölçüm toplandı. Ölçümler arasındaki fark % 5'ten fazla olunca ölçüm tekrarlandı. İlk ölçüm anestezi indüksiyonu öncesi supin pozisyonda (T1) yapıldı ve kontrol değeri olarak kullanıldı.

İntraoküler basınç ölçümü dışında her hasta için prosedürün süresi, sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçları, kalp hızı, tepe havayolu basıncı ve EtCO₂ değerleri kaydedildi. İntraoperatif sıvı replasmanı 4-6 mL/kg/saat hızda kristaloid infüzyonu ile sağlanırken, kan kaybı ile idrar çıkışı da monitörize edildi. Hastalara aynı ameliyat masasında aynı açı ile pozisyon verildi ve tüm hastalar aynı cerrah tarafından opere edildiler. Ameliyat masasına horizontalden 25° açı ile aşırı Trendelenburg pozisyonu sağlandı. Pnömomperitonyum tüm ameliyatlarda 12 mmHg basınçla karbondioksit insuflasyonu ile oluşturuldu.

İstatistiksel analiz SPSS 15.0 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ANOVA ve ilişkili örneklem için t-testi uygulandı. Çoklu karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi yapıldıktan sonra p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 20 erkek hasta da çalışmayı tamamladı. Hastalardan 10 tanesi ASA I, 9 tanesi ASA II, 1 tanesi ise ASA III olarak değerlendirildi. Bu hastaların yaş ortalaması 60,9±6,9 idi (41 ile 72 arası). Hastaların demografik dataları Tablo 2'de verilmiştir.

Cerrahi ortalama 218,6±69,2 (en kısa 145, en uzun 370) dakika sürdü. Trendelenburg pozisyonunun süresi ise 125,8±50,3 (75 – 240) dakika idi.

Hastaların hepsinde cerrahi işlem başarılı bir şekilde uygulandı ve peroperatif ve postoperatif dönemde herhangi bir komplikasyon görülmedi. Hastaların tamamı ertesi gün taburcu edilirken postoperatif 1. haftanın sonunda sonmaları çekildi.

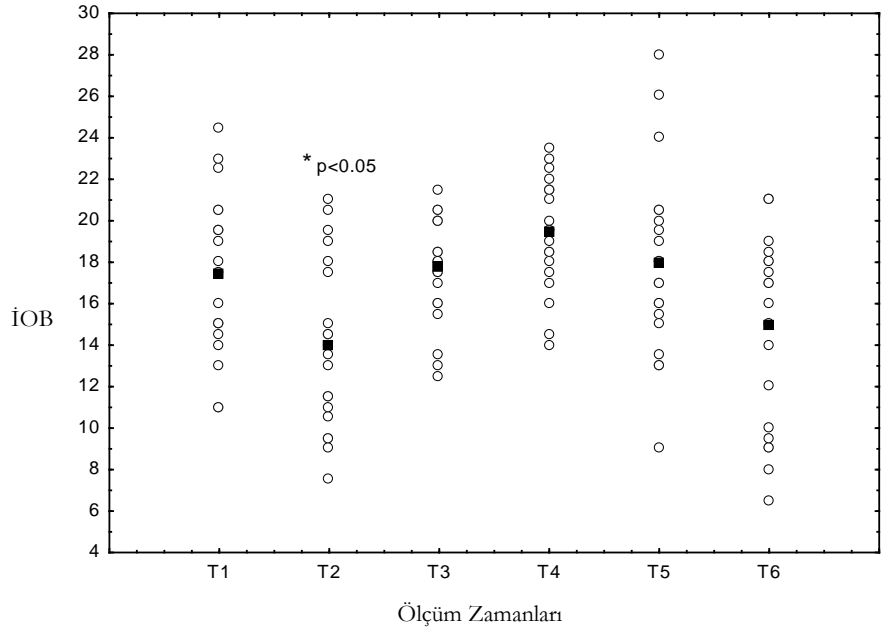
Çalışmaya dahil edilen hastaların ölçüm zamanlarındaki İOB değişiklikleri Şekil 1’de grafik olarak sunulmuştur. İntraoküler basınç ortalama değerleri incelendiğinde anestezi indüksiyonunu (T2) takiben her iki gözde de başlangıç kontrol (T1) ölçümlerine göre anlamlı düşme kaydedildi ($p<0,05$). Hastalar CO₂ insuflasyonunu takiben aşırı Trendelenburg pozisyonuna alındıktan sonra İOB değerleri başlangıç değerlerine göre yükseldi. T4 ölçüm zamanındaki bu yükseliş T1 kontrol değeriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi ancak İOB için değer olan 20 mmHg’ye en yakın değerlere ulaştı ($19,4\pm 2,7$ mmHg). Cerrahinin sonunda hastanın tekrar supin pozisyona alınmasıyla İOB düşmesi de istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 3).

Tonometrik ölçümün yapıldığı tüm zaman aralıklarında hastaların ortalama kan basınçları, kalp hızı, tepe havayolu basıncı ve EtCO₂ değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Postoperatif ilk hafta boyunca hiç bir hastada oküler komplikasyon gözlenmedi.

Tartışma

Bu prospektif gözlemsel çalışmada, propofol ve remifentanilli TİVA, robotik radikal prostatektomi geçiren hastalarda aşırı Trendelenburg pozisyonu ve karbondioksit insuflasyonuna bağlı İOB artışını azaltmada faydalı bulunmuştur.

İntraoküler cerrahilerde İOB artışı cerrahi başarıyı azaltan bir problemdir ve İOB kontrolü önem kazanır. Bu nedenle, oftalmik cerrahi anesteziinde önemli bir amaç da İOB’ nin normal sınırlar içinde tutulmasıdır (14). Genel anestezi altında katarakt cerrahisi geçirecek hastalarda yapılan çalışmalarda remifentanille birlikte propofol anesteziinin İOB’ yi azaltmada daha etkin olduğu dolayısıyla bu cerrahilerde propofollü intravenöz anesteziinin inhalasyonlu genel anesteziye tercih edilmesi önerilmiştir (12, 14). Cheng ve ark. (15) oftalmik hastalarda genel anestezi altında peroperatif hemodinami ve stres yanıtın, ve aynı zamanda entübasyon ve ekstübasyonun neden



Şekil 1. Ölçüm zamanlarındaki intraoküler basınç (İOB) değişiklikleri.

Tablo 1. İntraoküler basınç ölçüm zamanları.

T1	Anestezi indüksiyonu öncesi, uyanık, supin pozisyonda
T2	Entübasyondan 10 dakika sonra, supin pozisyonda
T3	Ensuflasyonun 5.dakikası, supin pozisyonda
T4	Ensuflasyon sırasında, aşırı Trendelenburg pozisyonunun 60.dakikası
T5	Desuflasyonun 5.dakikası, aşırı Trendelenburg pozisyonunda
T6	Uyanma öncesi, anestezi altında, supin pozisyonda

Tablo 2. Demografik özellikler (n=20).

	Ortalama±Standart sapma	Minimum-Maksimum
Yaş (yıl)	60,9±6,9	41 – 72
Vücut ağırlığı (kg)	85,4±10,0	65 – 110
Cerrahi süre (dk)	218,6±69,2	145 – 370
Trendelenburg süresi (dk)	125,8±50,3	75 – 240
	Sayı (n)	Yüzde (%)
ASA (I/II/III)	10/9/1	%50/%45/%5

Tablo 3. İntraoküler basınç değerleri, mmHg (n=20, sağ ve sol göz için yapılan ölçümlerin ortalamaları sunulmuştur).

	Ortalama±Standart sapma	Minimum-Maksimum
T1	17,4±3,9	11 – 24,5
T2	14,0±4,1*	7,5 – 21
T3	17,8±2,6	12,5 – 21,5
T4	19,4±2,7	14 – 23,5
T5	17,9±4,6	9 – 28
T6	14,9±4,7	6,5 – 21
T1 – T2	p=0,034	
T1 – T3	p=1,000	
T1 – T4	p=0,391	
T1 – T5	p=1,000	
T1 – T6	p=0,147	

*: T2 İOB ölçümü T1 ölçümüne göre düşük

olabileceği İOB artışının baskılanmasında propofolün etkin olduğunu ortaya koymuştur. Propofolün oftalmik cerrahilerde benzersiz bir ilaç olduğunu savunmuşlardır (15).

Non-oftalmik cerrahilerde, intravenöz ve inhalasyon anestetiklerinin İOB üzerine etkileri, birbirlerine üstünlükleri tartışmalı bulunmuştur. Çalışma bulgularındaki farklılık çalışılan popülasyon (yaş, cinsiyet), cerrahi tipi (laparoskopik), süresi ve verilen pozisyondaki çeşitliliğe bağlanabilir. Mevcut literatürde, intraperitoneal CO₂ insuflasyonu ile gerçekleştirilen laparoskopik cerrahilerin İOB' de tipik artışa neden olduğu gösterilmiştir (11, 16). Pediatrik hastalarda, Trendelenburg pozisyonunda laparoskopik ve supin pozisyonda laparotomik cerrahilerde İOB değişiklikleri karşılaştırıldığında; premedikasyon, anestezi ve ventilasyon tekniğiyle ilişkili fark bulunmazken sadece cerrahi teknik (laparoskopik) ve pozisyona (Trendelenburg) bağlı belirgin İOB artışı olduğu bulunmuştur (17). Öyle ki, laparoskopik grubunda Trendelenburg pozisyonunda pnömoperitonyum sonrası İOB' de artış saptanırken, supin pozisyona dönülmesi ve desuflasyon sonrası İOB kontrol değerlerine dönmüş, laparotomi grubunda ise hiç İOB değişikliği gözlenmemiştir. Hwang ve ark. (18) laparoskopik cerrahilerde pnömoperitonyuma bağlı İOB artışına cerrahi pozisyon ve kullanılan anestezinin etkilerini araştırmışlardır. Çalışmada, Trendelenburg pozisyonunda pelvik laparoskopiyile ters Trendelenburg pozisyonunda laparoskopik kolesistektomi, propofol ile de desfluran karşılaştırılmıştır. Ters Trendelenburg pozisyonu verilen laparoskopik kolesistektomi hastalarında uygulanan anestezi ajanından bağımsız olarak İOB düşük bulunurken, Trendelenburg pozisyonu verilen pelvik laparoskopik cerrahilerde İOB desfluran grubunda belirgin olarak artış göstermiştir. Yazarlar, bu çalışmada anestetiklerin laparoskopik cerrahilerde İOB' ye etkilerinin pozisyona bağımlı olduğu ve baş-şağı pozisyon uygulanacak laparoskopik cerrahilerde propofolün oküler hipertansiyonu önlemede daha başarılı olabileceği sonucuna varmışlardır.

İntraoküler basınçtaki bu artışın zaman bağımlı olduğu ve aşırı Trendelenburg pozisyonuyla birleştiğinde daha kötüleştiği öne sürülmektedir (2). Minimal invazif jinekolojik cerrahi uygulanan on hastada İOB artışının aşırı Trendelenburg pozisyonuyla ilişkili olduğu ve özellikle cerrahinin ikinci saatinden sonra İOB artışının daha çok olduğu gösterilmiştir (19). Robotik prostatektomi vakaları da uzun süreli CO₂ insuflasyonu ile aşırı Trendelenburg pozisyonu gerektirdiğinden İOB artışına ve dolayısıyla peroperatif oküler komplikasyonlara neden olabilir (3, 9). İskemik optik nöropati ve sonucunda postoperatif görme kaybı riskinin muhtemel tek belirteci olduğu için İOB artışı önemli bir veri olarak karşımıza çıkmaktadır. Taketani ve ark. (20) robotik radikal laparoskopik prostatektomi geçiren 25 hastanın % 28' inde geçici ancak belirgin görme alanı defektleri saptamışlar ve cerrahi sırasında artan İOB ve azalan perfüzyonun buna sebep olduğunu düşünmüşlerdir. Weber ve ark. (9) ise ikisi de aşırı Trendelenburg pozisyonunda altı saatten uzun süren minimal invazif prostatektomi sonrası posterior iskemik optik nöropati gelişen iki vaka sunmuşlardır.

Awad ve ark. (2) desfluran anestezisi ile robotik radikal laparoskopik prostatektomi geçiren 33 hastada yürüttükleri çalışmalarında İOB değerlerinin ortalama 68 dakika süren Trendelenburg pozisyonunun en sonunda maksimum seviyesine ulaştığını, kontrol değere göre anlamlı olarak arttığını ve İOB artışının insuflasyonun eşlik ettiği Trendelenburg süresinin başlangıcından sonuna kadar doğrusal olduğunu göstermişlerdir. Trendelenburg süresinin ortalama 125,8 dakika olduğu bizim çalışmamızda ise farklı olarak, İOB ölçümü Trendelenburg pozisyonunun birinci saatinde yapıldı ve kontrol değerleriyle karşılaştırıldığında Trendelenburg pozisyonunun birinci saatinde ölçülen değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Benzer hasta popülasyonu, cerrahi ve metodolojiye rağmen bizim çalışmamızda ortalama İOB değerlerinin normal sınırlar içinde (10 – 21 mmHg) kalması, hastalardan

hiç birinde İOB 30 mmHg üzerine çıkmaması anestezi ajan farklılığından kaynaklanabileceği düşünüldü. Bizim sonucumuzu destekleyecek şekilde, robotik radikal laparoskopik prostatektomide yürütülen bir başka çalışmada propofol ve sevofluranın İOB üzerine etkileri karşılaştırılmış ve propofol ile pnömoperitonyum ve aşırı Trendelenburg pozisyonuna bağlı İOB artışının daha az olduğu gösterilmiştir (21). Trendelenburg pozisyonunda pnömoperitonyum süresinin ortalama yaklaşık 90 dakika sürdüğü bu çalışmada Trendelenburg süresinin sonunda sevofluran grubunda kontrol değerine göre 6.0 mmHg'lik anlamlı bir artış bulunurken propofol grubundaki artış 2.1 mmHg anlamlı bulunmamıştır (21).

İntraoküler basınç artışı iskemik optik nöropati gelişme riskini yansıtan önemli bir parametre olarak görülmektedir. Robotik radikal prostatektomi geçiren hastalar genellikle orta yaş üzerinde (>40 yaş), oküler kan akımı fonksiyonlarını etkileyebilecek ko-morbiditelerin (ateroskleroz, diabet, vazospastik hastalıklar gibi) eşlik ettiği hasta grubudur. Ayrıca, oküler hipertansiyonun 40 yaş üzeri popülasyonda % 4-10 oranda bulunduğu, ve primer açık-açılı glokom insidansının bu hastalarda 10-15 kat artmış olduğu bilinmektedir (21). Bazal İOB değerlerinin yaşla arttığı, artan yaşla ayrıca ortalama sistolik kan basıncının da arttığı ve İOB yükseklüğünde etkili bir faktör olduğu gösterilmiştir (22). Çalışmamızdaki yaş ortalaması 60,9±6,9 (en genç 41 – en yaşlı 72) olarak bulunmuştur. Çalışmaya dahil edilen 9 hastanın hipertansif olduğu ancak tüm İOB ölçüm zamanlarında hastaların ortalama arter basınçlarının benzer olduğu gözlenmiştir. Özellikle bu çalışma popülasyonunun İOB artışına daha duyarlı ve dolayısıyla peroperatif oküler komplikasyonlar açısından risk altında olduğu düşünüldüğünde bulgularımız klinik olarak önemli görünmektedir. Bu nedenle, Montazeri ve arkadaşlarının (23) oftalmik cerrahilerde önerdiği gibi, İOB artışının beklendiği özellikle laparoskopik ve Trendelenburg pozisyonu gerektiren cerrahilerde perioperatif İOB ölçümü faydalı olabilir.

Bu çalışmanın limitasyonlarının ilki hasta sayısının az olması olabilir. Ancak, etik onamda belirtilen çalışma süresi boyunca opere edilen, çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan tüm hastalar çalışmaya alınmıştır. Literatürdeki benzer çalışmalarla (2, 21) kıyaslandığında daha uzun Trendelenburg süresine sahip olmamıza rağmen ölçüm

zamanı olarak Trendelenburg pozisyonunun birinci saatini seçmemiz nedeniyle propofol anestezisinin uzun dönem etkilerini değerlendirmememiz de eksiklik olarak sayılabilir.

Sonuç olarak, propofol ve remifentanil ile TIVA'nın robotik radikal prostatektomide aşırı Trendelenburg pozisyonunun ve CO₂ insuflasyonunun neden

olduğu göz içi basınç artışını azalttığı kanısına varılmıştır. Dolayısıyla bu hastalarda TIVA uygulamasının göz içi basınç artışının sebep olacağı postoperatif göz komplikasyonlarını önlemede faydalı olabileceği sonucu çıkarılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Leow JJ, Chang SL, Meyer CP, et al. Robot-assisted Versus Open Radical Prostatectomy: A Contemporary Analysis of an All-payer Discharge Database. *Eur Urol* 2016;70:837-845.
2. Awad H, Santilli S, Ohr M, et al. The effects of steep trendelenburg positioning on intraocular pressure during robotic radical prostatectomy. *Anesth Analg* 2009;109:473-478.
3. Gainsburg DM. Anesthetic concerns for robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Minerva Anesthesiol* 2012;78:596-604.
4. Nickels TJ, Manlapaz MR, Farag E. Perioperative visual loss after spine surgery. *World J Orthop* 2014;18;5:100-106.
5. Li A, Swinney C, Veeravagu A, et al. Postoperative Visual Loss Following Lumbar Spine Surgery: A Review of Risk Factors by Diagnosis. *World Neurosurg* 2015;84:2010-2021.
6. Borahay MA, Patel PR, Walsh TM, et al. Intraocular pressure and steep Trendelenburg during minimally invasive gynecologic surgery: is there a risk? *J Minim Invasive Gynecol* 2013;20:819-824.
7. Taketani Y, Mayama C, Suzuki N, et al. Transient but significant visual field defects after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in deep Trendelenburg position. *PLoS One* 2015; 10:1-13.
8. Molloy BL. Implications for postoperative visual loss: steep trendelenburg position and effects on intraocular pressure. *AANA J* 2011;79:115-121.
9. Weber ED, Colyer MH, Lesser RL, et al. Posterior ischemic optic neuropathy after minimally invasive prostatectomy. *J Neuroophthalmol* 2007;27:285-287.
10. Goepfert CE, Ifune C, Tempelhoff R. Ischemic optic neuropathy: are we any further? *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23:582-587.
11. Mowafi HA, Al-Ghamdi A, Rushood A. Intraocular pressure changes during laparoscopy in patients anesthetized with propofol total intravenous anesthesia versus isoflurane inhaled anesthesia. *Anesth Analg* 2003;97:471-474.
12. Schafer R, Klett J, Auffarth G, et al. Intraocular pressure more reduced during anesthesia with propofol than with sevoflurane: both combined with remifentanil. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:703-706.
13. Sator-Katzenschlager S, Deusch E, Dolezal S, et al. Sevoflurane and propofol decrease intraocular pressure equally during nonophthalmic surgery and recovery. *Br J Anaesth* 2002;89:764-766.
14. Montazeri K, Dehghan A, Akbari S. Increase in intraocular pressure is less with propofol and remifentanil than isoflurane with remifentanil during cataract surgery: A randomized controlled trial. *Adv Biomed Res* 2015;4:55.
15. Cheng YC, Li Y, Xu CT, et al. Effects of propofol versus urapidil on perioperative hemodynamics and intraocular pressure during anesthesia and extubation in ophthalmic patients. *Int J Ophthalmol* 2011;4:170-174.
16. Grosso A, Scozzari G, Bert F, et al. Intraocular pressure variation during colorectal laparoscopic surgery: standard pneumoperitoneum leads to reversible elevation in intraocular pressure. *Surg Endosc* 2013;27:3370-3376.
17. Astuto M, Minardi C, Uva MG, Gullo A. Intraocular pressure during laparoscopic surgery in paediatric patients. *Br J Ophthalmol* 2011;95:294-295.
18. Hwang JW, Oh AY, Hwang DW, et al. Does intraocular pressure increase during laparoscopic surgeries? It depends on anesthetic drugs and the surgical position. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2013;23:229-232.
19. Borahay MA, Patel PR, Walsh TM, et al. Intraocular pressure and steep Trendelenburg during minimally invasive gynecologic surgery: is there a risk? *J Minim Invasive Gynecol* 2013;20:819-824.
20. Taketani Y, Mayama C, Suzuki N, et al. Transient but significant visual field defects after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in deep Trendelenburg position. *PLoS One* 2015;10: e0123361.
21. Yoo YC, Shin S, Choi EK, et al. Increase in intraocular pressure is less with propofol than with sevoflurane during laparoscopic surgery in the steep Trendelenburg position. *Can J Anaesth* 2014;61:322-329.
22. Wong TT, Wong TY, Foster PJ, et al. The relationship of intraocular pressure with age, systolic blood pressure, and central corneal thickness in an Asian population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:4097-4102.
23. Montazeri K, Dehghan A, Akbari S. Increase in intraocular pressure is less with propofol and remifentanil than isoflurane with remifentanil during cataract surgery: A randomized controlled trial. *Adv Biomed Res.* 2015;4:55.

Lipoblastoma in the Inguinal Region of an Infant: Review of the Literature

Bir Bebeğin Inguinal Bölgesindeki Lipoblastom: Literatür İncelemesi

Gönül Küçük¹, Ufuk Ateş¹, Gülnur Göllü¹, Saba Kiremitçi², Hüseyin Dindar¹

¹ Ankara University Faculty of Medicine Department of Pediatric Surgery
² Ankara University Medical Faculty Medical Pathology Department

Lipoblastoma, a rare benign adipose tumor is primarily seen under the age of five years. Common sites of this tumor are extremities and trunk. The most common symptom is usually painless, rapidly growing soft mass. The usual recommended treatment of both lipoblastoma and lipoblastomatosis is complete surgical excision with clean surgical margins without compromising function or damaging adjacent structures. The aim of this paper is to present a case of 13-month old female infant who presented with a mass in the inguinal region and was diagnosed as lipoblastoma following surgical excision of the mass.

Key Words: adipose tissue neoplasm; infant; lipoblastoma

Lipoblastom, primer olarak 5 yaş altında görülen seyrek bir adipoz doku tümörüdür. En sık yerleşim yerleri gövde ve ekstremitelerdir. En sık semptomu ağrısız hızlı büyüyen yumuşak dokudur. Lipoblastom ve lipoblastomatosisin önerilen olağan tedavisi, fonksiyon kaybına yol açmadan ve komşu yapılara zarar vermeden gerçekleştirilen temiz cerrahi sınırlı tam cerrahi eksizyondur. Bu çalışmanın amacı, inguinal bölgede kitle ile başvuran ve lipoblastoma olarak tanı alıp kitlesi cerrahi olarak çıkarılan 13 aylık kız çocuğunun sunulmasıdır.

Anahtar Sözcükler: adipoz doku tümörleri; bebek; lipoblastoma

Lipoblastoma primarily occurs in children under the age of five years. This rare benign tumor of adipose tissue arises from embryonic white fat (1-10). Adipose tissue tumors compose 6% of all soft tissue tumors in children and lipomas account for the majority of these adipose tissue tumors. The remaining of these tumors are lipoblastoma, liposarcoma and hibernoma (3).

Lipoblastoma with common presenting symptom as painless, rapidly growing mass are most commonly found on extremities, trunk and rarely in the inguinal region (2-7). Lipoblastomas are composed of immature mesenchymal tissue which has a variable composition of immature to maturing adipocytes. They have a well-circumscribed fibromembranous pseudocapsule, lobulated with prominent septae, consist of myxoid stroma and occur superficially in the subcutis(1-5).

Lipoblastoma was first described by Jaffe in 1926, cited by Kirkham et al (1). in the groin of a child and since then there have been limited number of cases of lipoblastoma located in the inguinal region. In this paper, we aimed to present a case of 13-month old female infant presented with a mass in the inguinal region and was diagnosed as lipoblastoma following surgical excision.

Case

Thirteen-month old girl with a non-tender, palpable mass noticed two months ago in her left inguinal region was consulted. Physical examination revealed a non-reductable inguinal mass of 2 cm in diameter. Ultrasound examination revealed two masses of which the bigger was 2cm in diameter in the left inguinal region and the other, 9 mm in diameter in the right inguinal region not compatible with gonad and incarcerated inguinal hernia. Magnetic resonance imaging scans revealed lobulated mass of 3x1.8 cm with smooth borders subcutaneously located at the superior of symphysis pubis on left side and a mass of 12x7 mm with similar characteristics extending towards right side (Figure 1). In fat suppressed scan series, the masses were partially suppressed. Radiologically differential diagnosis included lipomatous lesions. The mass was excised with the left transverse inguinal incision whose histopathological examination revealed lipoblastoma. Histopathologic evaluation revealed a cellular tumor exhibiting various stages of adipocyte differentiation in which immature fat cells were admixed with mature fat cells. The tumor was separated in to lobules by prominent fibrous septa and the stroma of the tumor

Received :June 25,2015 • Accepted: March 09,2016

Corresponding Author:

Yrd. Doç Dr. Gülnur Göllü

E-mail: drggollu@yahoo.com

Phone: +90 (312) 595 84 34

Fax: +90 (312) 595 65 63

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi
Anabilim Dalı, 06100 Cebeci-Ankara, Türkiye

was myxoid with plexiform vascular network. (Figure 2). However, six months later, there was recurrence in the left inguinal region extending to the right groin and the mass was totally re-excised by bilateral groin incisions. In four months of follow-up after the second surgery the patient is doing well without any recurrence.

Discussion

Lipoblastoma arising from embryonic white fat is a rare, benign, encapsulated tumor. These lesions most commonly occur in early childhood and infancy (2, 6).

Though lipoblastoma was described in the inguinal region, this region is very rare for lipoblastoma (1, 2,4-6). This pathology can be confused with other inguinal entities. These tumors usually present as rapidly enlarging, non-tender, soft masses. Radiological examinations aid in the diagnosis and management of these lesions. Magnetic resonance imaging scans are usually valuable and helpful. The lesion is hypointense on T₁ relative to subcutaneous fat which is most likely because of increased cellularity and immaturity of cells when compared to mature adipose cells. Imaging is especially useful in determining the degree and depth of the lesion. Computerized tomography and ultrasonography may also aid in differential diagnosis but with limited benefits (2).

Lipoblastomas are superficially located, well-circumscribed with fibromembranous pseudocapsule, lobulated with prominent septae and consist of myxoid stroma. More mature adipocytes are located centrally within the tumor and immature cells are peripherally located (1). Their features of being superficially located, well-circumscribed and encapsulated differentiate them from lipoblastomatosis which are multicentric, infiltrative, diffuse and deeper located (3).

The usual recommended treatment of both lipoblastoma and lipoblastomatosis is complete surgical excision with clean surgical margins without compromising function or damaging adjacent structures. When not completely excised, there is 14-25% risk of recurrence of both (1, 3, 4). Local re-excision is the choice of treatment in recurrences. Metastases haven't been reported in cases of lipoblastoma (1, 3).

Though follow-up period for lipoblastomatous tumors is recommended at least two years, recently authors propose five years follow-up (1, 6, 7).

The most important point of benign lipoblastoma is to differentiate from myxoid liposarcoma. Myxoid liposarcomas grossly resemble lipoblastomas, however they are malignant and have a tendency to metastasize with poor prognosis and extremely rare in patients under 10 years of age (1,2,4). Histologically, myxoid liposarcoma are also lobulated but not separated by septae, display nuclear atypia and hyperchromasia. The maturing adipocytes of myxoid liposarcoma are located at the periphery of the lobules instead of the center as seen in lipoblastomas.

Most recently, karyotype analyses of lipoblastomas and liposarcomas have demonstrated chromosomal involvement however lipoblastomas have rearrangements affecting long arm of chromosome 8 specifically (1-4).

The literature review revealed only 14 cases of inguinal lipoblastoma. Nine of the

cases were male and five of them were female. Seven of the cases were right-sided, six of the cases were left-sided and one case was located in the suprapubic region. All of the cases were surgically treated. Of the reported cases, three cases recurred (1-4, 11-17).

Conclusion

Although lipoblastoma is a rare entity in inguinal masses, it is important to consider them in the differential diagnosis of a prepubertal child with inguinal mass. Complete surgical excision is important to prevent recurrence and a minimum two years of follow-up is recommended in these patients. Recently, karyotype analyses have also been used in the differential diagnosis of lipoblastomas and liposarcomas.



Figure 1: Magnetic resonance imaging scans showing the mass with asteriks

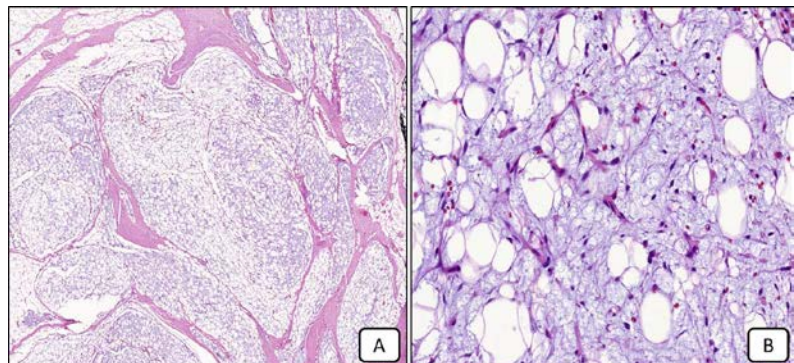


Figure 2: A. The lobular appearance of the tumor with fibrous septa is prominent. Hematoxylin-Eosin x 100 . B. The tumor is composed of spindle shaped adipocytes admixed with multi-vacuolated or signet ring lipoblasts in the myxoid stroma with plexiform vascular network. Hematoxylin- Eosin x 400.

REFERENCES

1. Kirkham YA, Yarbrough CM, Pippi Salle JL, et al. A rare case of inguinolabial lipoblastoma in a 13-month-old female. *J Pediatr Urol* 2013;9:64-67.
2. Chien AL, Song DH, Stein SL. Two young girls with lipoblastoma and a review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2006;23:152-156.
3. Hicks J, Dilley A, Patel D, et al. Lipoblastoma and lipoblastomatosis in infancy and childhood: histopathologic, ultrastructural, and cytogenetic features. *Ultrastruct Pathol* 2001;25:321-323.
4. Collins MH, Chatten J. Lipoblastoma/lipoblastomatosis: a clinicopathologic study of 25 tumors. *Am J Surg Pathol* 1997;21:1131-1137.
5. Mohta A, Anand RK. Lipoblastoma in infancy. *Indian Pediatr* 2006;43:78-79.
6. Kok KY, Telisinghe PU. Lipoblastoma: clinical features, treatment, and outcome. *World J Surg* 2010;34:1517-1522.
7. McVay MR, Keller JE, Wagner CW, et al. Surgical management of lipoblastoma. *J Pediatr Surg* 2006;41:1067-1071.
8. Speer AL, Schofield DE, Wang KS, et al. Contemporary management of lipoblastoma. *J Pediatr Surg* 2008;43: 1295-1300.
9. Kloboves-Prevodnik VV, Us-Krasovec M, Gale N, et al. Cytological features of lipoblastoma: a report of three cases. *Diagn Cytopathol* 2005;33:195-200.
10. Gökçe A, Albayrak AL, Kulaçoğlu S. Lipoblastoma in a 62 Years Old Female: Case Report]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2009;29:750-752.
11. Reinders J, Noyez L, Munting J, et al. A benign inguinal lipoblastoma in a 14-year-old girl. A case report. *Acta Chir Belg* 1983;83:427-429.
12. Sarsu SB, Karakus SC, Belen B. Lipoblastoma mimicking inguinal hernia. *APSP J Case Rep* 2015;6:7.
13. Russell ST, Gettman MT, Arndt CA, et al. Inguinal lipoblastomatosis in a male infant. *J Urol* 1998;160:2204.
14. Kerkeni Y, Sahnoun L, Ksia A, et al. Lipoblastoma in childhood: About 10 cases. *Afr J Paediatr Surg* 2014;11:32-34.
15. Jaffe RH. Recurrent lipomatous tumors of the groin: liposarcoma and lipoma pseudomyxomatodes. *Arch Pathol* 1926;1: 381-387.
16. Jung SM, Chang PY, Luo CC, et al. Lipoblastoma/lipoblastomatosis: a clinicopathologic study of 16 cases in Taiwan. *Pediatr Surg Int* 2005;21:809-812.
17. El-Dhuwaib YZ, Izzidien AY. Lipoblastoma in an 11-month old infant. *Saudi Med J* 2004;25:1109-1110.

Gestational Trophoblastic Disease with Pulmonary and Cerebral Metastasis: Can Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Really Detect Cranial Metastatic Disease ?

Akciğer ve Beyin Metastazlı Gestasyonel Trofoblastik Hastalık: Pozitron Emisyon Tomografisi Kranial Metastatik Hastalığı Saptayabiliyor mu?

Ulaş Kumbasar¹, Serkan Uysal², Tuba Kılıçer Şahinoğlu³, Sevgen Önder⁴, Metin Demircin¹

¹ Hacettepe University Medical Faculty Department of Thoracic Surgery

² Bülent Ecevit University Medical Faculty Department of Thoracic Surgery

³ Sivas Numune Hospital Department of Thoracic Surgery

⁴ Hacettepe University Medical Faculty Department of Pathology

Gestational trophoblastic neoplasms (GTN) originate from placental tissue and usually metastasizes because of its propensity for early vascular invasion. Intracranial metastases are relatively uncommon. There are limited data on the efficacy of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) in the evaluation of metastatic GTN. We present a case of GTN with simultaneous pulmonary and cranial metastases in which the cranial metastases were undetectable with positron emission tomography (PET) scan.

Key Words: *Gestational Trophoblastic Neoplasms, Cranial Metastasis, Positron Emission Tomography*

Gestasyonel Trofoblastik Neoplaziler (GTN) plasenta dokusundan köken alırlar ve erken vasküler invazyon yaptıklarından sıklıkla metastaz yaparlar. Beyin metastazı nadir görülür. Metastatik GTN'nin taranmasında 18-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisinin (FDG-PET) etkinliği konusunda veriler yetersizdir. Bu olgu sunumunda, eş zamanlı akciğer ve beyin metastazı olan ve beyin metastazının FDG-PET ile saptanamadığı bir GTN olgusunu sunuyoruz.

Anahtar Sözcükler: *Gestasyonel Trofoblastik Neoplazi, Beyin Metastazı, Pozitron Emisyon Tomografisi*

Gestational trophoblastic neoplasms (GTN) originate from placental tissue and includes a spectrum of tumors ranging from hydatidiform mole to choriocarcinoma (1). These tumors can be cured even in the presence of widespread metastasis (2). The most common metastatic sites are the lung (80%), vagina (30%), brain (10%) and liver (10%) (3). β -human chorionic gonadotropin (β -hCG) is a sensitive tumor marker that allows clinical assesment and follow-up. The treatment is mainly based on combination chemotherapy with the selective use of surgical treatment and radiation therapy for metastatic and/or resistant tumors (4). We present a case of GTN with simultaneous pulmonary and cranial metastases in which the cranial metastases were undetectable with positron emission tomography (PET) scan.

Case Report

A 24-year-old woman admitted to another institution with irregular vaginal bleeding. Serum β -hCG value was 4458 mIU/ml. Presuming gestational trophoblastic disease or ectopic pregnancy, diagnostic laparoscopy and dilatation/curettage (D&C) were performed. No ectopic pregnancy was detected on laparoscopy. Histopathologic examination of D&C material revealed biphasic endometrium. Computed tomography (CT) of the abdomen and brain showed no abnormality. Magnetic resonans imaging (MRI) of the pelvis was also normal. The patient received four doses of methotrexate (60 mg) and folic acid (6 mg). Following chemotherapy serum β -hCG value was detected as 4572 mIU/ml.

Received: July 07, 2016 • Accepted: September 19, 2016

Corresponding Author:

Ulaş Kumbasar, MD

E-mail: ulaskumbasar@gmail.com

Phone: 00 90 312 305 17 74

Hacettepe University Medical Faculty Department of Cardiovascular Surgery Sıhhiye, Ankara

Chest CT was performed and a 18 mm nodule was detected in the right middle lobe (Figure 1).

PET scan only showed a lung nodule, measuring 2.5 x 1.8 cm with a standard uptake value (SUV) of 8.13 which was strongly suspicious for metastatic lesion (Figure 2). Transthoracic fine needle aspiration of the nodule was non-diagnostic. The patient was referred to our institution for surgical resection of the nodule.

The patient underwent right thoracotomy. The nodule which was detected in the middle lobe was excised with wedge resection and sent for frozen section. Frozen section was considered as choriocarcinoma metastasis. During follow-up, on postoperative 8th hour the patient's level of consciousness was decreased and the respiration pattern became irregular. Physical examination revealed unclear consciousness, motor and sensorial disturbances and anisocoria which are associated with increased intracranial pressure. Emergent MRI of the brain showed two hemorrhagic metastatic lesions on the left side with surrounding edema one in the level of basal ganglions (Figure 3) and the other in the cerebellar hemisphere (Figure 4).

Medical anti-edema treatment was performed and the patient improved clinically. Whole-brain irradiation was planned and began with 300 cGy/day subsequently. The patient recovered well and scheduled for chemotherapy.

Discussion

GTN include a spectrum of interrelated tumors including complete (CHM) and partial hydatidiform mole (PHM), invasive mole (IM), choriocarcinoma (CCA) and placental site trophoblastic tumor (PSTT), that have varying propensities for local invasion and spread (4). The incidence of this disease varies dramatically in different regions being highest in Asian countries with an incidence rate of one per every 2,000 pregnancies (5).

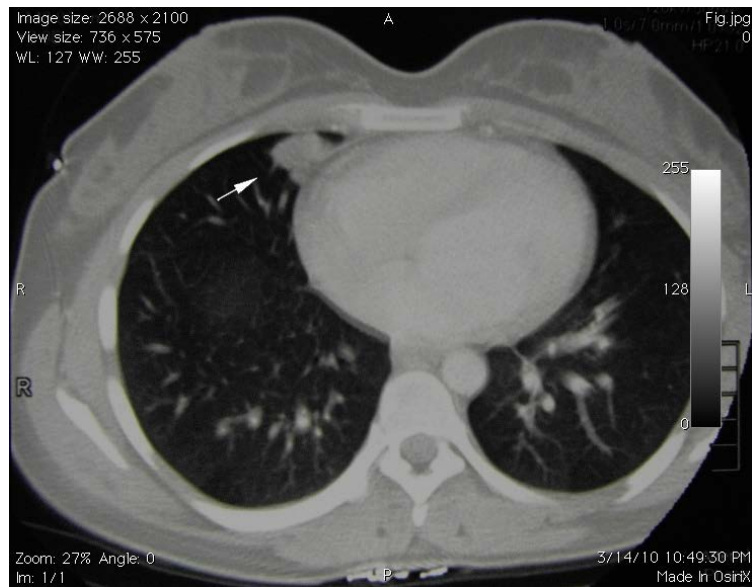


Figure 1: Nodule in the right middle lobe (white arrow).

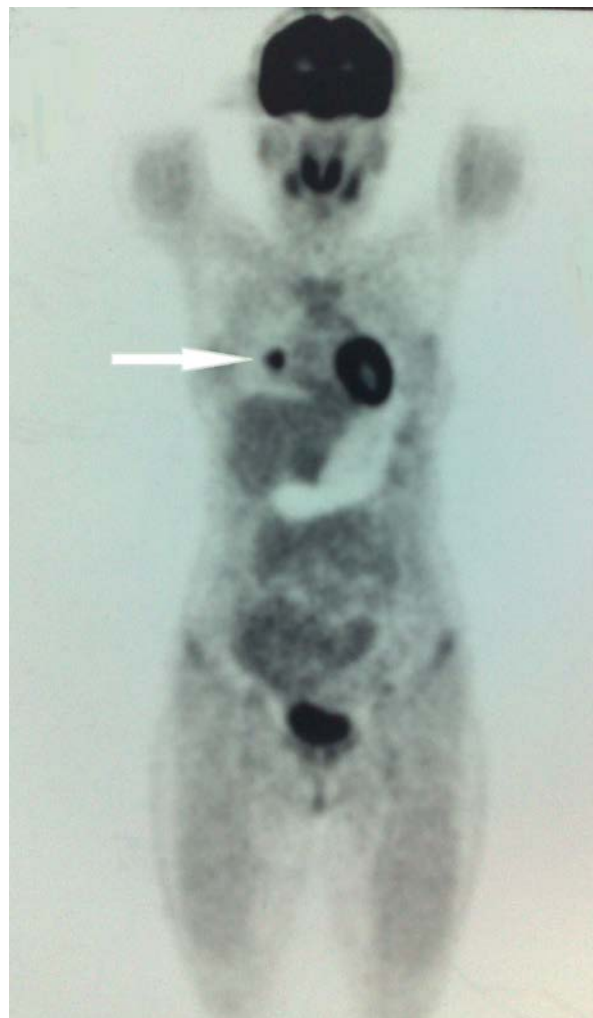


Figure 2: PET scan image – nodule in the lung (white arrow).

GTN usually metastasizes as CCA because of its propensity for early vascular invasion with widespread dissemination. Because trophoblastic tumors are perfused by fragile vessels, metastases are often hemorrhagic. Patients with pulmonary metastases commonly have asymptomatic lesions on chest radiography or may present with dyspnea, chest pain, cough or hemoptysis (4,6). Intracranial metastases are relatively uncommon having an incidence of 3-28 % in patients with GTN. Most patients with cerebral metastases are symptomatic and present with symptoms usually result from increased intracranial pressure or intracerebral bleeding (7).

The optimal management of GTN requires a throughout assessment of the extent of the disease. History and physical exam, measurement of hCG level, hepatic-renal functions should be included in this assessment (8). Several imaging modalities have been proposed to localize both the primary tumor and metastases. As for primary tumor detection, computed tomography (CT) or magnetic resonance (MR) imaging of the abdomen is considered useful and more specific than ultrasound. As for metastases, conventional imaging modalities may not show the foci of viable tumor. Newer modalities such as 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) scans may accurately identify sites of metastases and help determine resectability (9,10). PET is a noninvasive method for studying biochemical and metabolic changes in cancer tissue, as they reflect growth or regression of tumors. Yet, there are limited data on the efficacy of PET in the evaluation of metastatic GTN, with studies limited to case reports and small case series (11-14). Sironi et al (15). showed the usefulness of FDG-PET as an indicator of metastatic GTN in three patients. However, in that study the metastases were all located either in the lung or in the liver. None of

them were cranial metastasis. In our case the cranial metastases could not be detected with PET-scan. The important reason for excluding brain is the intense FDG distribution normally seen in the brain tissue (16).

Management to metastatic GTN disease includes primary combination chemotherapy with the selective use of radiation and surgical treatment.

irradiation and systemic chemotherapy should be instituted to reduce the risk of cerebral hemorrhage (4).

In conclusion, GTN disease should be evaluated in detail for possible metastatic sites with appropriate diagnostic methods. We think that PET-scan does not seem convenient in GTN patients with suspected

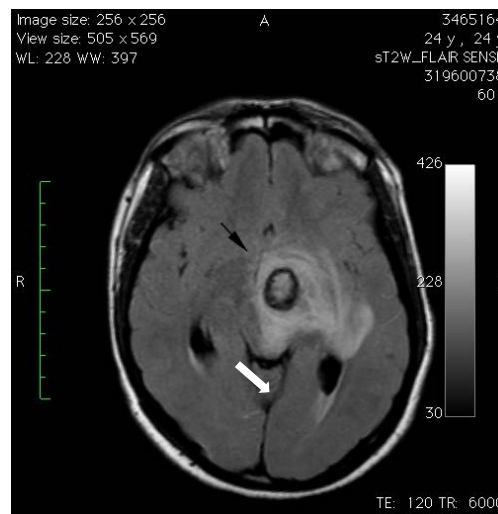


Figure 3: Hemorrhagic metastatic lesion with surrounding edema in the level of left basal ganglia (black arrow).

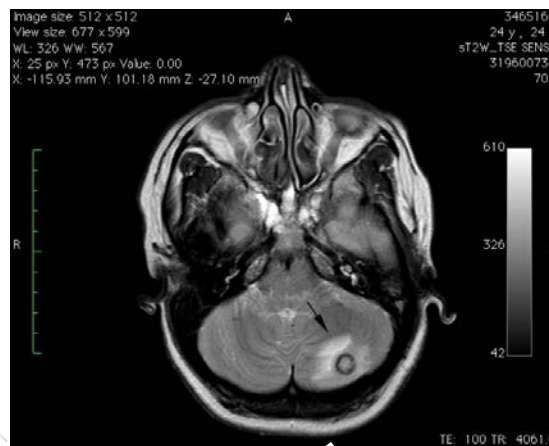


Figure 4: Metastatic lesion in the left cerebellar hemisphere (black arrow).

Surgery is performed either to treat complications or to excise sites of resistant tumor. When cranial metastases are identified whole-brain

metastatic disease and further studies comparing PET and conventional imaging techniques are needed to clarify the potential role of PET-scan.

REFERENCES

1. Szulman AE. Trophoblastic disease: clinical pathology of hydatidiform moles. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1988;15: 443-456.
2. Bagshawe KD. Risks and prognostic factors in trophoblastic neoplasia. *Cancer* 1976;38:1373-1385.
3. Berkowitz RS, Goldstein DP. Pathogenesis of gestational trophoblastic neoplasms. *Pathobiol Ann* 1981;11:391-411.
4. Berkowitz RS, Goldstein DP. Current management of gestational trophoblastic diseases. *Gynecologic Oncology*; 2003;112: 654-662.
5. Lathrop JC, Lauchlan S, Nayak R. Clinical characteristics of placental site trophoblastic tumor. *Gynecol Oncol* 1988;31:32-42.
6. Bagshawe KD, Noble MIM. Cardio-respiratory aspects of trophoblastic tumors. *Q J Med* 1966;137:39-54.
7. Suresh TN, Santosh V, Shastry Kolluri VR. Intracranial haemorrhage resulting from unsuspected choriocarcinoma metastasis. *Neurol India* 2001;49:231-236.
8. Hammond CB, Weed JC, Currie JL. The role of operation in the current therapy of gestational trophoblastic disease. *Amer J Obstet Gynecol* 1980;136:844-856.
9. Watanabe AS, Smoker WR. Computed tomography and angiographic findings in metastatic choriocarcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 1989;13:319-322.
10. Dhillon T, Palmieri C, Sebire NJ, et al. Value of whole body 18 FDG-PET to identify the active site of gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* 2006;51:879-887.
11. Allen SD, Lim AK, Seckl MJ, Blunt DM, Mitchell AW. Radiology of gestational trophoblastic neoplasia. *Clinical radiology* 2006; 61:301-313.
12. Dose J, Bohuslavizki K, Huneke B, et al. Detection of intramural choriocarcinoma of the uterus with FDG-PET: a case report. *Clin Positron Imaging* 2000;3:37-40.
13. Hebart H, Erley C, Kaskas B, et al. Positron emission tomography helps to diagnose tumor emboli and residual disease in choriocarcinoma. *Ann Oncol* 1996;7:416-418.
14. Zhuang H, Yamamoto AJ, Ghesani N, Alavi A. Detection of choriocarcinoma in the lung by FDG positron emission tomography. *Clin Nucl Med* 2001;26:723.
15. Sironi S, Pichio M, Mangili G, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a useful indicator of metastatic gestational trophoblastic tumor: preliminary results in three patients. *Gynecologic oncology* 2003;91:226-230.
16. Coleman RE. PET in lung cancer staging. *Q J Nucl Med*. 2001;45:231-234.

KONU DİZİNİ / SUBJECT INDEX

A		E		İntraoküler Basınç	3:235
Adenokanser	3:123	Ebola Virus Hastalığı	3:203	İnvaziv Fungal İnfeksiyon	3:167
Adipoz Doku Tümörleri	2:57	Efüzyonlu Otitis Media	2:141	İn Vitro Fertilizasyon	2:133
Adenoidektomi	3:123	Eklem Hareket Açıklığı	3:187	İyatrogenik	3:207; 3:239
Adneksiyel Kitle	3:221	Enterobacteriaceae	3:151	K	
Adölesans	3:221	F		Karbapenemaz	3:151
Amniyosentez	1:49	Fahr Sendromu	1:39	Kardiyoloji	1:15
Anal İnkontinans	1:53	Fasiyal Sinir	2:147	Kardiyovasküler Cerrahi	1:15
Androjenetik Alopesi	2:101	Futbolcu	3:187	Karotid İntima-Media Kalınlığı	2:101
Anne Ölümleri	1:1	G		Kolistin	1:45
Anorektal Fonksiyonlar	1:53	Gastrik Karsinom	2:129	Kolon Karsinomu	2:129
Anterior Rezeksiyon	1:53	Ga-68 DOTATATE	1:7	Komplikasyon	3:209
Anterior Süperior Alveoler Kanal	2:89	Gazete	3:181	Koroner Anjiyografi	3:209
Aromataz İnhibitörleri	3:213	Gebelik Sonlandırma	1:61	Kortikosteroid	3:211
Artemeter-Lumefantrin	3:203	Geç Preterm Doğum	3:239	Kronik Ürtiker	2:107
Aşırı Trendelenburg	3:235	Genel Anestezi	2:147	L	
Ataksi	1:45	Gerİ Ödeme	1:15	Labbe Veni	
Ateroskleroz	2:101	Geriatrici	2:69	Laparoskopi	3:235
B		Gestasyonel Trofoblastik Neoplazi	3:245	Lipoblastoma	3:241
Baş Ağrısı	1:33 ; 1:39	H		L Tipi Transpozisyon	1:29
Bebek	3:241	Hastane	1:15;1:21	M	
Beyin Metastazı	3:245	Hemodiyaliz	2:117	Manyetik Rezonans Görüntüleme	2:81;3:205
Bilgisayarlı Tomografi		Hereditör Meme ve Over Kanseri	2:133	Medya	3:181
Biyokimyasal Risk	1:49	Histoloji	2:75	Metformin	3:213
BRCA1/2 Mutasyonları	2:133	Hipokalemi	3:211	Modifiye Hodge Testi	3:151
Bronşektazi	1:45	I		Mortalite Ölçütleri	1:1
C		I-cell hastalığı	1:41	Multipl Skleroz	2:75; 2:81
Cerrahi Tedavi	3:219	İ		N	
Ç		İdrar Yolu Enfeksiyonu	3:231	Nöbet	1:33
Çocuk	1:41	İleri Anne Yaşı	1:49	Nöroendokrin Tümör	1:7
Çocuk Ölümleri	1:1	İmmünoloji	2:75; 2:81	Nörojenik Mesane	3:231
Çok Dedektörlü Bilgisayarlı Tomografi	2:89	İnfantil Kolik	3:159	O	
D		İnfeksiyon Kontrol	3:167	Otoskopik Değerlendirme	2:141
Dairesel Stapler	1:53	İnferior Alveoler Sinir	2:89	Ovülasyon İndüksiyonu	3:213
Deney Modeli	2:81	İnfraorbital Kanal	2:89	Ö	
Dilator	1:53	İnhibitör Tabanlı Testler	3:151	Özofagogastrik Bileşke (ögb)	3:219
Doğuştan Düzeltilmiş Büyük Arterlerin Transpozisyonu	1:29	İnşaat	3:167	P	
Duraplasti	2:137	İnternal Kanlanma	2:111	Paket Fiyat	1:15
		İntrakranial Kalsifikasyon	1:39	Paralizi	2:147

PASI	1:11
Patogenez	2:75; 2:81
Pektoralis Minör	2:117
Perkütan Girişim	3:207
Periyodik Paralizi	3:211
PET/BT	1:7
Pik Tork	3:187
Plasmodium falciparum	3:203
Preimplantasyon Genetik Tanı	2:133
Prenatal Tanı	1:61
Propofol	3:235
Posterior Fossa	2:137
Posterior Reversible Ensefalopati Sendromu	1:33
Postpartum	1:33
Pozitron Emisyon Tomografisi	3:245
Psoriasis	1:11
Psödoanevrizma	3:209
Pulmoner hipertansiyon	1:41
R	
Radyal arter	3:209
Renkli Doppler Ultrasonografi	2:111
Rezistif İndeks	2:111

S	
Sağlık	3:181
Sağlık Politikaları	3:193
Sağlık Teknolojileri	3:193
Sağlık Uygulama Tebliği	1:15
Sakrokoksigeal Teratom	1:61
Senkron Tümör	2:129
Seyahat Sağlığı	3:203
Sıtma	3:203
Siklosporin	2:107
Situs İnversus Totalis	1:29
Son Dönem Böbrek Yetmezliği	2:117
Spontan	3:236; 3:239
Subklavyen Arter Psödoanevrizması	3:207
Statik Germe	3:187
SYNTAX Skoru	2:101
Ş	
Şair ve Hekim Ahmedi	2:69
T	
Tanı	3:159
Tedavi	3:159
Temiz Aralıklı Kateterizasyon	3:231
Tendon Ruptürü	2:117

Tervihü'l-Ervah	2:69
Tıbbi Cihaz	3:193
Tıp Tarihi	2:69
TİG	1:21
Timpanometri	2:141
Tiroid Nodülü	2:111
Tümör Belirteci	3:221
Tanı	3:159
Tedavi	3:159
Temiz Aralıklı Kateterizasyon	3:231
Tendon Ruptürü	2:117
U	
Ultrasonografi	2:111;3:221
V	
Vaka Karması İndeksi	1:21
Y	
Yara Yeri İyileşmesi	2:137
Yardımlı Üreme Teknikleri	3:213
Yaşlanma	3:181
Yaşlı	3:181
Yaşa Standardize Mortalite Hız	1:1
Z	
Zor hava yolu	1:41

YAZAR DİZİNİ / AUTHOR INDEX

A		Bozacı AC.	3:231	Göksülük H.	1:29 ;3:207
Acıduman A.	2:69	Bozer A.	3:193	Güneş S.	2:117
Ağırbaş İ.	1:15 ; 1:21 ; 3:193	Börekci E.	2:121	Günhan G.	3:167
Akan H.	3:167	Burgu B.	3:231	Gürses MA.	2:89
Akay BN.	2:107	Ç		Gürsoy Çoruh A.	2:111
Akbulut İM.	3:209	Çekin E.	3:181	H	
Akkaya Z.	2:111	Çelebi MM.	3:187	Hacıyeva K	2:147
Akmansu ŞH.	2:141	Çelikbilek M.	2:121	Hacıyev P.	3:231
Akyar S.	2:111	Çınar E.	2:125	İ	
Akyıldız İ.	1:61	Çöl M.	1:1	İnan G.	3:235
Akyüz Y.	2:101	Çölgeçen E.	2:101	İnan LE.	1:45
Altan M.	3:231	D		İnce E.	1:41
Aral A.	1:15	Dai Ö.	3:239	İntepe YS.	1:45
Aras S.	2:125	Demircin M.	3:245	K	
Arslan H.	3:203	Demirci Ş.	1:61	Kabaçam G.	2:129
Arslan N.	1:61	Demirkaya MH.	3:203	Kader Ç.	1:45 ;2:121
Aslan D.	3:181	Denge T.	1:15	Kahraman K.	3:213;3:217
Atabekoğlu CS.	2:133; 3:213	Deryol Nacar D.	3:181	Kalafat E.	1:49
Ateş C.	1:53	Dindar H.	3:241	Kanat S.	3:181
Ateş U.	3:241	Doğan HS.	3:231	Kara A.	2:121
Atlıanoğlu Ş.	3:205	Doğan İ.	2:137	Karabıyık L.	3:235
Atmış V.	2:125	Doğanay Erdoğan B.	1:11;2:107	Karabudak R.	2:75;2:81
Attila S.	3:181	E		Karakök Güngör H.	1:11 ;2:107
Aylaz G.	1:53	Ede H.	2:101	Karataylı-Özgürsoy S.	2:141
Aydın AH.	3:181	Elbay AR.	2:101	Kendirli T.	1:41
Aytaç SK.	2:111	Eminoğlu FT.	1:41	Keskin M.	1:61
Azap A.	3:167	Enön S.	3:219	Kılıçer Şahinoğlu T.	3:245
Azap Ö.	3:203	Erbay A.	1:41	Kır MK.	1:7
B		Erden A.	3:173	Kiremitçi S.	3:173 ;3:241
Bali E.	1:7	Erden İ.	2:95	Kocatürk S.	2:141
Barış VÖ.	3:207;3:209	Erkoç MF.	2:101	Kocaman G.	3:219
Baskan S.	1:53	Ersöz Ünlü C.	1:61	Koç A.	1:49 ; 1:61 ;3:239
Bozkırlı F.	3:235	Erdem C.	1:11	Köseoğlu G.	1:11
Bilgin A.	3:181	Erkek AB.	1:53	Kudaş S.	3:187
Bilir Hİ.	3:181	Erol Ç.	1:29	Kumbasar D.	3:207
Başaran MM.	2:141	G		Kumbasar U.	3:245
Baytaş V.	2:147	Gemici A.	3:239	Kundakçı N.	1:11;2:107
Berkeşoğlu M.	1:53	Göllü G.	3:241	Kutlay Ş.	2:117
Bermede AO.	2:147	Gök H.	2:117	Kutlu HH.	3:151
Bora G.	2:129	Gökgöz G.	3:181	Kuran S.	1:53

Kuru Öz D.	2:95
Kuzu MA.	1:53 ;3:173
Kuzu M.	1:33
Küçük G.	3:241
Küçük ÖN.	1:7
M	
Maden A.	2:107
Mamadov E.	3:231
Mintaş İ.	3:181
Mut S.	3:211
O	
Orazokunov E.	1:53
Ö	
Ödek Ç.	1:41
Önder S.	3:245
Örücü M.	2:117
Özalp N.	2:129
Özalp Ş.	2:147
Özcan ÖU.	1:29;3:207;3:209
Özdemir ZT.	2:121
Özen M.	3:167
Özkan E.	1:7
Özkan O.	1:21
Özmen B.	1:49;2:133;3:221
Öztorun HS.	2:125
Öztuna D.	2:111
Özyüncü N.	1:29

P	
Peker E.	2:95 ; 3:173
S	
Samancı C.	3:231
Saral S.	1:11 ;2:107
Selçuk F.	3:211
Seval MM.	1:61;3:221
Sonbahar BÇ.	2:129
Sorgun MH.	1:33
Soydal Ç.	1:7
Soygür T.	3:231
Sönmez DY.	3:173
Söylemez F.	1:49;3:239
Sungur İ.	1:1
Ş	
Şalvarlı Ş.	2:89
Şanverdi ŞE.	2:89
Şimşek Orhon F.	3:159
Şükür YE.	2:133; 3:213;3:221;3
T	
Tank N.	1:45
Tekeli A.	3:151
Tekgül S.	3:231
Telli O.	3:231
Tezcan S.	1:33
Togay Işıkyay C.	1:33
Tolunay E.	3:239
Törüner A.	1:53

Tuğan Yıldız B.	1:39
Tulunay Kaya C.	1:29
Tuncer Kurne A.	2:75; 2:81
Turan N.	1:29
Turgut T.	2:125
Tutar E.	3:209
Tüzüner A.	1:53
Yüce T.	1:49 ;1:61
U	
Uçar T.	1:41
Us E.	3:151
Uysal S.	3:245
Uysalel A.	2:147
Uzun Ç.	2:89
Ü	
Üstüner E.	2:89
V	
Varlı M.	2:125
Vural A.	2:75 ; 2:81
Y	
Yalçın A.	2:125
Yaman A.	1:41
Yeşilkaya A.	3:203
Yıldırım T.	2:121
Z	
Zergeroğlu A.M.	3:187
Zühre Ö.	3:181