

*Serap Ural
* Süreyya Karakurt
*Bahar Örmən
* Nesrin Türker
* Sibel El
* Figen Kaptan
* Nejat Ali Coşkun
* İlkur Vardar
**Metin Türker

*İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği
** İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

BRUSELLOZ OLGULARINDA HEMATOLOJİK BULGULAR

Hematologic manifestations in cases of brucellosis

ÖZET

Ocak 2007-Aralık 2007 arası İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde takip edilen 50 bruselloz olgusu klinik, laboratuvar bulguları (özellikle hematolojik laboratuvar bulguları) ve tedavileri açısından değerlendirildi. Anemi, lökopeni, trombositopeni, pansitopeni varlığı ve periferik yaymadaki değişiklikler araştırıldı. Bruselloz tedavisi ile bu bulguların düzelip düzelmediği incelendi. Olguların 22'sinde (%44) hematolojik bulgu saptandı. İzole anemi %8, izole lökopeni %8, izole trombositopeni %2, anemi ve lökopeni %12, anemi ve lökositoz %2, lökopeni ve trombositopeni %2, pansitopeni %10, lenfomonositoz %18 olguda tespit edildi. Bruselloz tedavisi sonrası tüm olguların hematolojik bulguları düzeldi. Ülkemiz gibi bruselloz açısından endemik olan ülkelerde hematolojik bulgularla hastaneye başvuran olgularda ayırıcı tanıda bruselloz mutlaka düşünülmelidir.

SUMMARY

In this report 50 cases of brucellosis followed up in clinic of Infectious Diseases between january 2007- december 2007 were investigated of their clinical and laboratory findings (especially hematological laboratory findings) and their treatment. The existence of anemia, leukopenia, thrombocytopenia and changes in Giemsa stained smears were investigated in all cases. Restoration of these findings with brucellosis treatment was evaluated. Hematologic findings were detected in 22 (44%) of the cases. Anemia 8%, leukopenia 8%, thrombocytopenia 2%, anemia and leukopenia 12%, anemia and leukocytosis 2%, leukopenia and thrombocytopenia 2%, pancytopenia 10% of the cases were detected. After the brucellosis treatment recovery of the hematologic findings in all cases were detected. Brucellosis must be kept in mind in cases with hematological abnormalities especially in geographical areas where the disease is still endemic as our country.

Anahtar Kelimeler:

Brusellozis, hematolojik komplikasyonlar

Key Words:

Brucellosis, hematologic complications

Yazışma Adresi:

Uz. Dr. Serap Ural
E-mail: serapural@hotmail.com
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği

GİRİŞ

Tüm sistemleri etkileyebilen brusellozda anemi, lökopeni ve trombositopeni gibi orta derecede hematolojik değişikliklere sık rastlanır. Ancak nadiren trombotik trombositopenik purpura, pansitopeni, otoimmün hemolitik anemi, myelofibroz gibi ciddi hematolojik bulgular da görülebilir (1-3). Bazen bu hematolojik bulgular ön planda olup diğer hematolojik hastalıkları taklit edebilir (4). Bu çalışmada Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde takip edilen 50 bruselloz olgusu hematolojik bulguları ön planda olmak üzere klinik, laboratuvar bulguları ve tedavileri açısından değerlendirildi.

YÖNTEMLER

Öcak-Aralık 2007 dönemi boyunca Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde izlenen 50 bruselloz olgusu retrospektif olarak incelendi.

Bruselloz tanısı klinik bulgular, serolojik testler ve kan kültür sonuçları ile kondu. Serolojik yöntem olarak standart tüp aglütinasyon (STA) testi ve gereğinde blokan antikorları ortaya koymak için Coombs'lu STA testi uygulandı. Standart tüp aglütinasyon testinde B. abortus'un S tipi koloni yapan suşlarından hazırlanmış antijenler kullanıldı ve 1/160 ve üzeri titreler pozitif olarak kabul edildi. Kan kültürleri, ateşli dönemde üç adet ve mümkün olduğunca antibiyoterapi öncesi alındı. Kan kültür cihazı olarak Bactec 9120 (Becton Dickinson) kullanıldı. Bruselloz tanısı alan olgularda anemi, lökopeni, trombositopeni, pansitopeni varlığı araştırıldı. Lökosit sayısı <4.500/mm³ ise lökopeni, hemoglobin (Hb) değeri kadınlarda <12 g/dL, erkeklerde <13.5 g/dL ise anemi, trombosit sayısı <130.000/mm³ ise trombositopeni olarak kabul edildi. Olguların periferik yaymaları incelenerek eritrositlerin ve trombositlerin görünümeleri değerlendirildi. Olguların demir, total demir bağlama kapasitesi (TDBK), vitamin B12 ve folik asit düzeyleri araştırıldı. Olguların tedavi sırasında ve sonrasında hematolojik bulgularında düzelme olup olmadığı izlendi.

Verilerin istatistiksel olarak değerlendirmesi yapılırken, chi-square istatistiksel analizi kullanıldı. P ≥ 0.05 istatistiksel olarak anlamsız, P < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde yatarak tedavi gören 16-70 yaş arası (ort:43) 31'i (%62) erkek, 19'u (%38) kadın 50 bruselloz olgusu retrospektif olarak incelendi. Hematolojik bulgu saptanan 22 (%44) olgunun 13'ü (%59.0) erkek, 9'u (%40.9)

kadın idi. Olası bulaş yolu açısından 50 olgunun 12'sinde (%24) taze peynir tüketimi, 21'inde (%42) hayvancılık veya hayvan ürünleri ile temas öyküsü saptandı. Onyedisi (%34) olguda bulaş yolu saptanamadı. Hematolojik bulgu saptanan olguların 2'sinde (%9) taze peynir tüketimi, 9'unda (% 41) hayvancılık veya hayvan ürünleri ile temas öyküsü mevcuttu. Onbir olguda (%50) etiyojoloji belirlenemedi.

Brusellozlu 50 olgunun tümünde Brucella standart tüp aglütinasyon (STA) testi 1/160-1/1280 arasında değişen titrelerde pozitif bulundu. Onsekiz (%36) olgunun kan kültüründe Brucella spp üredi. Olguların tamamında folik asit ve B12 düzeyleri normal saptandı. Hematolojik bulgu saptanan 22 olgudan üçünde (%13.64) serum demiri normal, TDBK düşük, altısında (%27.2) serum demiri ve TDBK düşük, birinde (%4.5) serum demiri düşük, TDBK normal, altısında da (%27.2) serum demir ve TDBK normal bulundu. İzole anemi %8, izole lökopeni %8, izole trombositopeni %2, anemi ve lökopeni birlikteliği %12, anemi ve lökositoz birlikteliği %2, lökopeni ve trombositopeni birlikteliği %2, pansitopeni %10, formül lökositte lenfomonositoz %18 olguda tespit edildi. Bu bulgulara göre toplam 16 olguda (%32) anemi, 15 olguda (%30) lökopeni, yedi olguda (%14) orta derecede trombositopeni saptandı. Olguların semptom, klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Brusellozlu 50 olgunun semptomları, klinik ve laboratuvar bulguları

Semptomlar	sayı	(%)
Ateş	44	88
Terleme	38	76
Halsizlik	35	70
İştahsızlık	30	60
Artralji	27	54
Myalji	23	46
Kilo kaybı	10	20
Klinik bulgular		
Hepatomegali	24	48
Splenomegali	22	44
Lenfadenopati	10	20
Laboratuvar bulguları		
CRP > 5 mg/L *	29	58
ESH ≥ 20 mm/saat **	32	64
Transaminaz yüksekliği (ALT>45 IU/L, AST>35 IU/L)	21	42
Anemi (izole)	4	8,0
Lökopeni (izole)	4	8,0
Trombositopeni (izole)	1	2,0
Anemi ve Lökopeni	6	12,0
Anemi ve lökositoz	1	2,0
Lökopeni ve Trombositopeni	1	2,0
Pansitopeni	5	10,0
Lenfomonositoz	9	18,0
*CRP : C-reaktif protein		
**ESH : Eritrosit sedimentasyon hızı		

Bu çalışmada hematolojik bulgu saptanan olguların sekizinde (%36.3) splenomegali tespit edilmiş iken, pansitopenili beş olgudan dördünde (%80) splenomegali tespit edildi. Hematolojik bulgular ile splenomegali birlikteliğine karşılık pansitopeni ile splenomegali birlikteliği istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p=0.021$).

Olgulara doksisisiklin (200 mg/gün) + rifampisin (600mg/gün) altı hafta süre ile verildi. Osteoartiküler tutulum olan olgulara doksiklin (200 mg/gün) + rifampisin (600mg/gün) + streptomisin amp.(1gr/gün İM ilk 20 gün) tedavisi tercih edildi. Tedavi süresine osteoartiküler tutulum bulgularının gerilemesine göre karar verildi. Olguların tümünde bruselloz tedavisi ile hematotolojik bulgularda 1-4 hafta içinde düzelme saptandı.

TARTIŞMA

Bruselloz dünyanın pek çok bölgesinde görülebilen ve bazı ülkelerde endemik seyreden, ekonomik kayıplara yol açan bir zoonozdur. Türkiye'de oldukça yaygın bir enfeksiyon hastalığıdır ve epidemiyolojik çalışmalarda insidans %2.6-14.4 arasında değişmektedir (1,5). Türkiye'de bruselloz olgu sayısı, Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1970 yılında 37 iken, 2002 yılına gelindiğinde 17765'e ulaşmıştır. Büyük ihtimalle bu artış, tanı koyma yöntemlerindeki gelişmeler ve bildirim sistemlerindeki iyileşmelerden kaynaklanmaktadır (Sağlık Bakanlığı verileri).

Bruselloza ait hematopoetik sistem bulguları arasında minimal hematolojik değişimlerden dissemine intravasküler koagülasyona (DİK) kadar değişen klinik tablolar ortaya çıkabilir (2,6,7). En sık anemi, lökopeni ve orta derecede trombositopeni görüldüğü bildirilmiştir (8,9). Brusellozda anemi %41-74, lökopeni %30-68, orta derecede trombositopeni %28-40 gibi değişik oranlarda görülmektedir. Pansitopeni daha seyrek rapor edilmiş ve insidans hakkında görüşler netleşmemiş olsa da %3-21 arasında değişmektedir, ciddi trombositopeni ise daha da nadir görülmektedir (2,10-14). Bu çalışmadaki bulgular (toplam %32 anemi, %30 lökopeni, %14 orta derecede trombositopeni) genel yüzdelere göre bir miktar düşük olmakla birlikte yapılan başka çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. Namıduru ve ark.'nın (15) çalışmasında 120 bruselloz olgusunda %8.3 oranında lökopeni, %6.6 olguda lökositoz saptandığı bildirilmiştir. Özellikle lokalize tutulum varlığında bildirilen lökositoz, çalışmamızda bir olguda (%2) saptanmış olup bu olguda aynı zamanda

spondilodiskit mevcuttu. Akut brusellozlu 787 olgunun incelendiği bir çalışmada olguların %56'sında anemi tek başına ya da lökopeni veya trombositopeni ile birlikte, %14'ünde izole trombositopeni, %12'sinde izole lökopeni, %5'inde pansitopeni, %4'ünde lökopeni ve trombositopeni birlikteliği, %0.5'inde akut hemoliz, periferik yaymada %34 lenfomonositöz saptandığı bildirilmiştir (2).

İnfeksiyon kaynaklı anemilerde genellikle normokrom normositer ya da hafif hipokrom normositer bir anemi tablosu ortaya çıkmaktadır. Eritropoezde bozukluk vardır, ayrıca retiküloendotelial sistemden (RES) kemik iliğine demir akımı da bozulmuştur. Serum demir miktarı ile birlikte, serum TDBK de azalmıştır. Hastaların demir tedavisinden yararlanmadıkları bildirilmektedir. Demir eksikliği anemisinde ise serum demir miktarı düşük, TDBK belirgin şekilde yüksektir, periferik yaymada eritrositler hipokrom, mikrositer görünümündedir (11). Bu çalışmada olguların demir ve TDBK sonuçları enfeksiyon anemisi ile uyumlu bulundu ve bruselloz tedavisiyle tüm olguların hematolojik bulguları düzeldi.

Brusellozda hemolitik anemi nadir görülen bir bulgudur. Muhtemel sebepler enfeksiyon etkeninin direkt olarak oluşturduğu endotelial hasar veya oto-immun mekanizma olabilir. Bir çalışmada (16) derin hemolitik anemiyle seyreden bir olgu bruselloz tedavisiyle tamamen düzelmiş, bir başka çalışmada (17) kısa süreli kortikosteroid tedavisi sonrası bruselloz tedavisi ile olgu iyileşmiştir. Pamuk ve ark.'nın çalışmasında (18) glikoz-6-fosfat dehidrogenaz enzimi eksikliği olan bir olguda bruselloza bağlı akut hemolitik anemi geliştiği bildirilmiştir. Yapılan bu çalışmada ise hemolitik anemili olgu saptanmadı.

Brusellozda ciddi trombositopeni %1-8 gibi düşük oranlarda bildirilmiştir. Trombositopeninin sebebi olarak hipersplenizm, Kİ baskılanması, DİK, hemofagositoz, oto-immun mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır (9,19,20). Bruselloza bağlı idiyopatik trombositopenik purpura gelişen bir olgu intravenöz gama globulin ve birlikte bruselloz tedavisi ile düzelmiştir (19). 146 brusellozlu çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada beş olguda (%3.4) immün trombositopeni saptandığı bildirilmiş ve olgulara önce iki gün İV gamaglobulin verilip sonra bruselloz tedavisi uygulanmıştır (21). Trombotik trombositopenik purpura gelişen iki ayrı olgunun ise

plazmaferez ve bruselloz tedavisi ile iyileştiği bildirilmiştir (3,22). Cesur ve arkadaşlarının (23) iki olgusunda orta derecede trombositopeni gözlenmiş, sadece bruselloz tedavisi ile iki olgu da düzelmiştir. Bizim olgularımızda da sadece bruselloz tedavisi ile düzelen orta derecede trombositopeni saptandı, ciddi trombositopeni hiçbir olguda gözlenmedi.

Bruselloza bağlı hipersplenizm genellikle antibiyotik tedavisinin 2-4.haftasında spontan olarak düzelir (24). Brusellozlu olguların % 20-40'ında splenomegali görülürken, pansitopeninin eşlik ettiği brusellozlu olguların %86-88'inde splenomegali saptandığı bildirilmiştir (10). Bu çalışmada hematolojik bulgu gösteren olguların sekizinde (%36.3) splenomegali tespit edilmiş iken, pansitopenili beş olgudan dördünde (%80) splenomegali mevcut olup, pansitopeni ile splenomegali arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bu bulgu literatür ile uyumludur (11). Bruselloza bağlı pansitopeninin genellikle bruselloz tedavisi ile iyileştiği bildirilmiştir (21,25). Brusellozda kemik iliği genellikle normosellülerdir. Ancak hiposellüler veya hipersellüler de olabilir (24). Brusellozlu 202 olgunun incelendiği retrospektif bir çalışmada 30 olguda (%14.8) pansitopeni saptanmış, kemik iliği biyopsileri hipersellüler veya normosellüler bulunmuştur (26). Bu çalışmada pansitopeni saptanan 5 olgudan sadece bir tanesine ayırıcı tanı açısından kemik iliği biopsisi yapılması gerekti, sonuç hipersellüler kemik iliği ile uyumlu bulundu. Olguların hepsi bruselloz tedavisi ile iyileşti.

Bruselloza bağlı pansitopeni ile birlikte kapiller sızma sendromu, myelofibroz literatürdeki ilk olgular olarak bildirilmiştir (27,28).

Brusellozda görülen hematolojik bulgular altta yatan hastalığın tedavisi ile hızla düzelmektedir. Doksisiklin 200mg/gün + rifampisin 600 mg/gün tedavisi ile ilk hafta içinde ateşin kontrol altına alındığı, hematolojik bulgularda düzelme görüldüğü bildirilmektedir. Tetrasiklin 2 g/gün + streptomisin 1 g/gün kullanıldığında da benzer bir sonuç elde edilmiştir (2,4,10,11,29). Bu çalışmada olgulara doksisiklin + rifampisin, osteoartiküler tutulum olan olgulara rifampisin + doksisiklin + streptomisin başlanmıştır. Bu tedavi protokolleriyle 22 olgunun da hematolojik bulguları 1-4 hafta içinde düzelmiştir.

Sonuç olarak, brusellozlu olgular ateş ve eklem bulguları yanısıra anemi, lökopeni, trombositopeni, pansitopeni gibi hematolojik bulgular ile

başvurabilirler. Hatta bu bulgular primer hematolojik hastalık zannedilebilir. Ülkemiz gibi bruselloz açısından endemik olan bölgelerde hematolojik bulgularla başvuran olguların ayırıcı tanısında bruselloz mutlaka düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Young EJ. Brucella species. In: Mandell GL, Bennett GE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010: 2921-25.
2. Dilek İ, Durmuş A, Karahocagil MK, Akdeniz H, Karsen H at al. Hematological complications in 787 cases of acute brucellosis in eastern Turkey. Turk J Med Sci 2008; 38(5): 421-24.
3. Erdem F, Kiki I, Gundogdu M, Kaya H. Thrombotic thrombocytopenic purpura in a patient with Brucella infection is highly responsive to combined plasma infusion and antimicrobial therapy. Med Princ Pract 2007; 16(4): 324-6.
4. Kaptan F, Türker N, Özbaş G, Acar S, El S, Müftüoğlu I. Pansitopeni ile seyreden altı bruselloz olgusunun irdelenmesi. İnfek Derg 2004; 18 (3): 351-56.
5. Örmən B, Türker N, Kaptan F, Ural S, Vardar İ, El S, Yavaş S. Brusellozlu 104 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. İzmir Atatürk Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi 2004; 42(3):173-76.
6. Guler E, Guler S, Ucmak H, Gul M. Epididymo-orchitis and Pancytopenia Caused by Brucellosis. Indian pediatrics 2007; 44 (9):699-700.
7. Erduran E, Makuloglu M, Mutlu M. A rare hematological manifestation of brucellosis: reactive hemophagocytic syndrome. J Microbiol Immunol Infect 2010; 43(2): 159-62.
8. Ecirli Ş, Borazan A, Koçak B. Pansitopeni etiyolojisinde belirlediğimiz iki vakanın taktimi. Temel Klinik Tıp Bilimleri 2002; 22:190-192.
9. Altuntaş F, Eser B, Sarı İ, Yıldız O, Çetin M, at al. Severe thrombotic microangiopathy associated with brucellosis: Clin Appl Thrombosis/Hemostasis 2005; 11(1): 105-8.
10. Akalın Ş, Çelen MK, Geyik MF, Kökoğlu ÖF, Hoşoğlu S, Ayaz C. Akut brusellozlu bir vakada pansitopeni. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi 2004; 34: 67-9.
11. Göktaş P. Derin anemi oluşturan bir bruselloz olgusu. Klimik Derg 1990; 3 (3):143-44.
12. Al- Eissa Y, Al. Nasser M. Hematological manifestation of childhood brucellosis. Infection 1993; 21: 23-6.

13. Yüce A, Alp-Çavuş S, Yapar N, Çakır N. Bruselloz:55' olgunun Değerlendirilmesi. *Klinik Dergisi* 2006; 19(1):13-7.
14. Zribi M, Ammari L, Masmoudi A, Tiouiri H, Fendri C. Clinical manifestations, complications and treatment of brucellosis: 45-patient study. *Pathol Biol* 2009; 57(5): 349-52.
15. Namıduru M, Karaoğlu İ, Bayezit N. Brusellozda hematolojik değişiklikler. *Medical Network Klinik Bilimler & Doktor* 2001 ; 7(4): 441-43.
16. Başak M, Gül S, Gözaydın M, Koçak N, Özsoy MF, Çankır Z, Yenen OŞ, Danacı M. Derin hemolitik anemi ile seyreden bir bruselloz olgusu. *Klinik Dergisi* 1997; 10 (3): 152-4.
17. Sarı I, Kocyigit I, Altuntas F, Kaynar L, Eser B. An unusual case of acute brucellosis presenting with Coombs-positive autoimmune hemolytic anemia. *Intern Med* 2008; 47(11): 1043-5.
18. Pamuk GE, Dogan Celik A, Uyanik MS. Brucellosis triggering hemolytic anemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Med Princ Pract* 2009; 18(4): 329-31.
19. Tsirka A, Markesinis I, Getsi V, Chaloulou S. Severe thrombocytopenic purpura due to brucellosis. *Scand J Infect* 2002; 34(7):535-6.
20. Akıncı E, Bodur H, Erbay Ç, Çevik MA, Erbay A, at al. A case of brucellosis presenting with severe thrombocytopenia. *Turk Journal Haematology* 2003; 20 (1): 43-45.
21. Citak EC, Citak FE, Tanyeri B, Arman D. Hematologic manifestations of brucellosis in children: 5 years experience of an anatolian center. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010; 32(2): 137-40.
22. Kiki I, Gündoğdu M, Albayrak B, Bilgiç Y. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with brucella infection. *Am J Med Sci* 2008; 335(3):230-2.
23. Cesur S, Albayrak F, Özdemir D, Kurt H, Sözen TH, at al. Thrombocytopenia cases due to acute brucellosis. *Mikrobiyol Bul* 2003; 37(1):71-3.
24. Karan MA, Küçükaya R, Erten N, Vatansever S, Taşcıoğlu C, at al. Brusellozda kemik iliği tutulumu: bir olgu sunumu. *Klinik Derg* 1997; 10 (3):149-151.
25. Tuncer I, Akdeniz H, Uygan I, Türkdogan K, Çekici S, at al. A brucellosis case with ascites, hearing loss and pancytopenia. *Turk J Gastroenterol* 2002; 13(3):168-71.
26. Sari I, Altuntas F, Hacıoglu S, Kocyigit I, Sevinc A, at al. A multicenter retrospective study defining the clinical and hematological manifestations of brucellosis and pancytopenia in a large series: Hematological malignancies, the unusual cause of pancytopenia in patients with brucellosis. *Am J Hematol* 2008; 83(4):334-39.
27. Erkurt MA, Sari I, Gul HC, Coskun OEyigun CP, at al. The first documented case of brucellosis manifested with pancytopenia and capillary leak syndrome. *Intern Med* 2008; 47(9):863-65.
28. Bakri FG, Al-Bsoul NM, Magableh AY, Shehabi A, Tarawneh M, at al. Brucellosis presenting as myelofibrosis: first case report. *Int J Infect Dis* 2010; 14(2): 158-60.
29. Akdeniz H, Irmak H, Buzgan T, Karahocagil MK, Demiröz AP. Hayvancılıkla uğraşan bir ailede *B.melitensis*'e bağlı pansitopeniyle karakterize aile içi bruselloz. *Turk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi* 2000; 30: 26-29.

*Berrin UZUN
**Serdar GÜNGÖR
**Süreyya GÜL YURTSEVER
***Mustafa DEMİRCİ

*Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kan Merkezi İZMİR
**Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İZMİR
***Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji ABD, KÜTAHYA

2010 YILI KAN DONÖRLERİNİN İNFEKSİYON PARAMETRELERİNİN DURUMU

Infection Of The Blood Donors Year 2010 State Parameters

Anahtar Kelimeler:

Anti-HCV, Anti-HIV, HBsAg,
kan donörleri, RPR, seropozitiflik.

Key Words:

anti- HCV, anti- HIV, HBsAg,
blood donors, RPR, seropositivity

ÖZET

Kan transfüzyonunun en sık yan etkisi transfüzyonla bulaşan enfeksiyon hastalıklarıdır. Bu gerekçeyle ülkemizde tüm kan ve kan ürünleri Hepatit B (HBV), Hepatit C (HCV), İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) ve sfiliz etkenleri açısından zorunlu olarak taranmaktadır. Çalışmamızda hastanemiz kan merkezine başvuran 8.338 kan bağışçısının enfeksiyon parametreleri incelenmiştir. Serumlar HBsAg, Anti-HCV ve Anti-HIV için ELİSA yöntemiyle Sfiliz için VDRL yöntemiyle çalışılmıştır. HBsAg seropozitifliği %1,01; anti-HCV seropozitifliği %0,32 ve RPR seropozitifliği %0,05 bulunmuştur. Anti-HIV pozitifliğine rastlanmamıştır. Mevcut seropozitiflik oranlarımız ülkemiz çapındaki yapılan diğer çalışmalarla benzer oranlara sahiptir.

SUMMARY

The most common side effect of blood transfusion is transfusion-transmitted infectious diseases. For this reason in our country, all blood and blood products hepatitis B (HBV), hepatitis C (HCV), the Human Immunodeficiency Virus (HIV) and is scanned as necessary for sfiliz agents. In our study, the infection parameters of 8338 blood donors who were admitted to our hospital blood center were investigated. Serum HBsAg, anti-HCV and for Anti-HIV with Elisa methods were performed by VDRL for Sypilis. HBsAg seropositivity was 1.01%, anti-HCV seropositivity was 0.32% and RPR seropositivity was 0.05% respectively. Anti-HIV positivity was not observed among samples. The Seropositivity rates in our country were similar as in other studies.

GİRİŞ

Bir tür transplantasyon olarak kabul edilen Kan ve kan ürünleri transfüzyonu hayat kurtarıcı olduğu kadar kan alıcılarında oluşturduğu enfeksiyon hastalıkları bakımından da önem taşımaktadır (1). Transfüzyonla kan vericisinin hücreleriyle birlikte birçok enfeksiyon etkeni alıcıya aktarılabilir. Parazitler, bakteriler, riketsiyalar ve mantarlar kan ve kan ürünleriyle bulaşabilmekle birlikte

Yazışma Adresi:

Dr. Berrin UZUN
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kan Merkezi Sorumlusu İzmir, Türkiye
e-posta: berrinuzun@gmail.com

virüsler bu bulaş yolunda ilk sırayı almaktadır (2, 3). Güvenli kanın temininde; donör seçim kriterlerinin kullanılması, donör popülasyonunda infeksiyon sıklığının araştırılması ve alınan kanların infeksiyon parametrelerinin serolojik testlerle taranması belirgin rol oynamaktadır.

Viral infeksiyon hastalıklarından HIV, HCV ve HBV virüsleri hayatı tehdit edici olmalarından dolayı en önemlileridir. Günümüzde dünya üzerinde yaklaşık 400- 500 milyon kişinin HBV, 100 milyon kişinin HCV ile infekte olduğu tahmin edilmektedir. HBV ve HCV, kronikleşebilmeleri ve siroz veya hepatoselüler karsinoma neden olabilmelerinden dolayı taşıyıcıların belirlenmesi çok önemlidir. HIV insan retiküloendotelial hücreleri ve özellikle yardımcı T-hücrelerini infekte ederek ölümcül bir hastalığa yol açar. Kan donörleri hem toplumun seropozitifitesinin belirlenmesi, hem de kan alıcılarında transfüzyona bağlı geçiş gösteren hastalıkların takibi ve riskinin azaltılması bakımından izlenmesi gereken bir gruba oluşturmaktadır (1).

Bu amaçlarla kan ve kan ürünleri tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de HBV, HCV, HIV ve sifiliz açısından taraması zorunludur. Çalışmamızda, transfüzyon yoluyla önemli bulaşma potansiyeli olan ve oldukça ciddi sonuçlara neden olabilen bu infeksiyon etkenlerinin kan donörlerinde sıklığının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kan Merkezinde 2004 Eylül- 2010 Mayıs tarihleri arasında kan bağışında bulunan yaşları 18- 63 arasında değişen 8.338 kan donörü retrospektif olarak incelenmiştir. Merkezimize başvurup donör sorgulaması ve muayenesinin ardından donör olarak kabul edilmiş kişilerden bağış kanları alınmıştır. İnfeksiyon parametreleri açısından geçirilmiş hepatit, dövme, akupunktur, piercing, riskli cinsel ilişki, oral ve IV uyuşturucu bağımlılığı öyküleri olanlar donör olarak kabul edilmemiştir. Donör olarak kabul edilenlerin serumlarında HBsAg, Anti-HCV ve Anti-HIV tarama testleri Mikropartikül-EIA (Axsym, Abbott, USA) yöntemi, sifilis tarama testleri ise Rapid Plasma Reagin (RPR) yöntemi kullanılarak çalışılmıştır.

BULGULAR

Yaşları 18- 62 arasında değişmekte olan 8.338 donörün % 7,4'ü kadın (617 kişi), % 92,6'sı (7.721 kişi)erkekti. Alınan kanların % 1,4'ü

(117 torba kan) bulunan reaktivite nedeniyle imha edildi. Seropozitiflikleri nedeniyle kullanılmayan kanların ortalama % 6'sı (7 kişi) kadın donörlere, % 94'ü (110 kişi) erkek donörlere ait kanlardı. HBsAg, anti-HCV ve RPR testlerinin tüm donörlerdeki pozitiflik oranları sırasıyla % 1,01; % 0,32; % 0,05 bulunmuştur. Anti-HIV pozitifliğine rastlanmamıştır. Donörlerde çalışılan zorunlu tarama testlerinin aylara ve cinsiyetlere göre sayıları ve oranları Tablo.1'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo.1: Aylara ve cinsiyete göre HbsAg, HCV, HIV ve VDRL varlığı dağılımı

Yıl	Yıllık Donör Sayısı	Cins	HbsAg (+)		HCV (+)		HIV (+)		RPR (+)	
			n	%	n	%	n	%	n	%
Ocak	1045	Erkek	10	100,00%	2	100,00%	0	0,00%	1	100,00%
		Kadın	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
		Toplam	10	0,95%	2	0,19%	0	0,00%	1	0,09%
Şubat	1153	Erkek	13	100,00%	5	100,00%	0	0,00%	0	0,00%
		Kadın	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
		Toplam	13	1,12%	5	0,43%	0	0,00%	0	0,00%
Mart	1119	Erkek	14	100,00%	6	100,00%	0	0,00%	1	100,00%
		Kadın	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
		Toplam	14	1,25%	6	0,53%	0	0,00%	1	0,08%
Nisan	856	Erkek	7	87,50%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
		Kadın	1	12,50%	1	100,00%	0	0,00%	0	0,00%
		Toplam	8	0,93%	1	0,11%	0	0,00%	0	0,00%
Mayıs	788	Erkek	5	62,50%	2	66,67%	0	0,00%	1	100,00%
		Kadın	3	37,50%	1	33,33%	0	0,00%	0	0,00%
		Toplam	8	1,01%	3	0,38%	0	0,00%	1	0,12%
Haziran	899	Erkek	7	87,50%	1	100,00%	0	0,00%	0	0,00%
		Kadın	1	12,50%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
		Toplam	8	0,77%	1	0,11%	0	0,00%	0	0,00%
Temmuz	1002	Erkek	4	100,00%	3	100,00%	0	0,00%	0	0,00%
		Kadın	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
		Toplam	4	0,39%	3	0,29%	0	0,00%	0	0,00%
Ağustos	1476	Erkek	21	95,45%	6	100,00%	0	0,00%	2	100,00%
		Kadın	1	4,55%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
		Toplam	22	1,42%	6	0,40%	0	0,00%	2	0,13%
Toplam	8338	Erkek	80	94,11%	25	92,59%	0	0,00%	5	100,00%
		Kadın	5	5,89%	2	7,41%	0	0,00%	0	0,00%
		Toplam	85	1,01%	27	0,32%	0	0,00%	5	0,05%

TARTIŞMA

Tıp bilimindeki ilerlemelerle beraber kan ürünlerinin kullanımında artış olmuş, bu durum transfüzyonun diğer komplikasyonlarının yanı sıra çok önemli bir sorun olan transfüzyonla bulaşan infeksiyon hastalıklarını gündeme getirmiştir. Bunların başlıcaları da hepatit B, hepatit C, HIV ve sifilistir. Transfüzyondan önce ülkemizde bu nedenle tarama testleri yapılmaktadır (4,5). Hepatit B ve C epidemiyolojileri ile ilgili yapılan çalışmaların temelini kan donörleriyle yapılan çalışmalar oluşturur. Bu gibi çalışmaların bazı farklarla birlikte genelde normal popülasyonu yansıttığı kabul edilmektedir. Ancak donörler seçilmiş popülasyon olup, geçirilmiş sarılık öyküsü olan vakalar ve benzeri bazı durumlar donör olmak için engel oluşturmaktadır; dolayısıyla bu infeksiyon etkenlerinin donörlerdeki seroprevalansı, genel popülasyon değerlerinden daha düşük saptanmaktadır (4).

Hastanemizde elde ettiğimiz verilere göre İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kan Merkezi'ne müracaat eden donörlerde serum örneklerinin 85'inde (%1,01) HBsAg seropozitif bulunmuştur. Ülke genelinde donörlerde yapılan çalışmalarda HBsAg seropozitifliği % 1,1- 2,06 arasında değişen oranlarda saptanmıştır (1, 3, 4, 6, 7). Ağuş ve arkadaşları (6) donörlerde yaptıkları çalışmalarında HBsAg seropravalansını % 2,02 oranında bulmuşlar ve 1986- 1995 yılları arasında aynı hastanede yapılan başka bir çalışmayla kıyasladıklarında anlamlı bir düşüş izlemişlerdir. Aynı şekilde Mıstık ve arkadaşlarının (8) çalışmalarında da 1985- 1999 yıllarında seropozitiflik %5,2 iken, 2000-2005 yıllarında %2,97 olarak saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu bildirilmiştir. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda kan donörlerinde özellikle HBsAg pozitiflik oranlarında geçmiş yıllara kıyasla bir azalmadan bahsedilmektedir. (4, 5)

Kaya ve ark (1) 2000- 2007 yıllarını kapsayan Isparta bölgesi kan donörleri kapsayan çalışmasında ve 2004-2006 yıllarını kapsayan Trabzon bölgesini kapsayan çalışmalarında (4) sırasıyla %1,1 ve 1,6 oranlarında seropozitiflikler bulmuşlardır. Gül ve arkadaşları (7) bu oranı %1,26 bulurken, uzun ve arkadaşları (3) %2,06 bulmuşlardır. Çalışmamızda bulunan % 1,01 oranındaki değer bu çalışmalarda bahsedilen azalışı destekler niteliktedir. Bu sonucun elde edilmesinde donör seçim kriterlerine titizlikle uyulmasının katkısının olduğu düşünülmektedir.

Ülkemizde anti-HCV pozitifliği %0,1- 1 arasında değişmekte olup, bu oranlar HBV ile ilgili bildirilen oranların çok altındadır (4). Bu konuda yapılmış çalışmalarda; Ağuş ve arkadaşları (6) %0,69 oranında anti-HCV pozitifliği bulurken Uzun ve arkadaşları (3) % 0,28, Gül ve arkadaşları (7) % 0,24 oranında bulmuşlardır. Kaya ve arkadaşları farklı bölgelerdeki iki ayrı çalışmasında anti-HCV oranını Trabzon'da (4) % 0,2; Isparta'da (1) % 0,44 bulmuştur. Çalışmamızda bulduğumuz % 0,32 anti-HCV seropozitivitesi ise ülkemiz ortalamaları içerisinde yer almaktadır. Son yıllarda tanı yöntemlerindeki gelişmelerle birlikte HIV enfeksiyonunun kan transfüzyonuyla bulaşma riski giderek azalmaktadır. Ülkemiz genelindeki çalışmalarda % 0- 0,09 arasında değişen oranlarda pozitiflikler göze çarpmaktadır. (1, 3, 4, 6, 7) Kaya ve arkadaşları Trabzon'daki çalışmalarında (4) pozitiflik rastlanmamışken Isparta'daki çalışmasında (1) 0,09 anti-HIV seropozitiflik saptamıştır. Ağuş ve arkadaşları (6) anti-HIV seropozitifliğini % 0,69;

Uzun ve arkadaşları (3) % 0,01 bulmuşlardır. Çalışmamızda Gül ve arkadaşlarının (7) çalışmalarındaki gibi hiçbir örnekte anti-HIV seropozitifliği saptanmamıştır. Seropozitiflik saptanan çalışmalarla kıyaslandığında çalışmamıza alınan donör sayısının 10.000 'in altında olmasının bunun sebebi olabileceği düşünülmüştür.

Sfiliz transfüzyon yoluyla bulaşan diğer bir enfeksiyon hastalığı olup, ülkemizde değişen oranlarda seropozitiflikler saptanmıştır. Gül ve arkadaşları (7) serumlarında pozitiflik saptamazken Kaya ve arkadaşları Isparta'da yaptıkları çalışmada (1) % 0,08 oranında; Trabzon'daki çalışmasında (4) %0,001 oranında VDRL seropozitifliği bulmuşlardır. Uzun ve arkadaşları (3) % 0,20 oranında seropozitiflik bulmuşlardır. Çalışmamızda % 0,05 oranında seropozitiflik bulunmuştur. Çalışmalardaki oranların farklılıkları kullanılan kitlerin farklılığına bağlanmıştır.

Transfüzyonla bulaşan enfeksiyonlara tüm mikroorganizmalar neden olabilirken uygulamada en fazla sorun virüslerle yaşanmaktadır. Transfüzyonla bulaşan viral enfeksiyonların ortak özellikleri olan; uzun bir kuluçka süresinin bulunması, latent- persistan enfeksiyon oluşturmaları, kronik taşıyıcılık, asemptomatik seyir, pencere dönemi ve etkenin kan ve kan ürünleri saklama koşullarında canlılığını sürdürebilmesi gibi nedenlerinden dolayı enfeksiyonları belirleyemememiz kan merkezleri açısından en büyük problemdir. Son yıllarda geliştirilen duyarlı tarama testlerine rağmen özellikle pencere döneminde viral göstergeler negatif bulunabilmektedir (9, 10)

Sonuçta, tamamıyla güvenli kan temin edebilme ihtimali azaltılabilmekte ancak sıfırlanamamaktadır. Enfeksiyon etkenlerinin azaltılabilmesi için ise tarama testleri çalışılırken mümkün olduğu kadar güvenilirliği kanıtlanmış teknolojileri kullanmalı, donör seçiminde donör sorgulama formunun önemli bir basamak olduğu unutmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kaya S, Alanoğlu G, Polat M, Sipahi T. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi kan merkezi'nin 2000-2007 yılları tarama testi sonuçları. S.D.Ü. Tıp Fakültesi dergisi 2009;16(2):13-15
2. Töre O, Uluhan R, Karakoç E, Altunay H, Kılıç NB. Türkiye'de Transfüzyonla Bulaşan Enfeksiyon Sorunu. In: XII.Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon

Hastalıkları Kongresi Kitabı. Antalya: KLİMİK Derneği, 2005: 109-120

3. Uzun C. Kan donörlerinde HbsAg, anti-HCV, anti-HIV ve RPR sonuçlarının değerlendirilmesi. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi (2008) 38 (3-4) : 143-146

4. Kaya S. Kan donörlerinde Hepatit B virüsü Hepatit C virüsü ve insan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu ve sifilis sıklığı. Klimik Dergisi 2008; 21;2: 65-68

5. Kocak N, Hepgul S, Ozbayburtlu S, et al. Trends in major transfusion-transmissible infections among blood donors over 17 years in Istanbul, Turkey. J Int Med Res 2004; 32(6): 671-5

6. Ağuş N, Özkalay Yılmaz N, Cengiz A, Şanal E, Sert H. Kan donörlerinde HBsAg, anti-HCV, anti- HIV seroprevalansı. Aknem Dergisi 2008; 22(1): 7-9

7. Gül M, Çıragil P, Aral M, Doğramacı N. Gönüllü ve gönüllü olmayan kan donörlerinde HBV, HCV, HIV ve Sfilis tarama testlerinin sonuçlarının değerlendirilmesi. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi 2006;36(1) :35-39

8. Mısıktık R: Türkiye'de viral hepatit epidemiyolojisi yayınlarının irdelenmesi, “Tabak F, Balık, Tekeli E (eds): Viral Hepatit 2007” kitabında s.10-50, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, İstanbul (2007)

9. Gutierrez C et al. Hepatitis B virus DNA in blood samples positive for antibodies to core antigen and negative for surface antigen. Clin Diagn Lab Immunol 1999; 6: 768-70

10. Report of the Interorganizational Task Force on Nucleic Acid Amplification Testing of Blood Donors. Nucleic acid testing of blood donors for transfusion-transmitted infectious diseases. Transfusion 2000; 40: 143-59

*Mine Özkol,
**Şebnem Örgüç,
***İşıl Esen Bostancı,
****E. Buket Göçmen,
*****Bayram Özhan,
*****Betül Ersoy.

*Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı,
**Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı,
***Elaçık Devlet Hastanesi Radyoloji bölümü,
****Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı,
*****Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Endokrin Bilim Dalı,
*****Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Endokrin Bilim Dalı,

BİR OLGU NEDENİYLE PİKNODİSOSTOZİS

A Case Report: Piknodisostosis

ÖZET

Piknodisostosis, kemik dansitesi ve kırılabilirliğinde artma yanı sıra, boy kısalığının da eşlik ettiği otozomal resesif geçişli, nadir görülen bir iskelet displazisidir. Fontanellerin ve kranial sütürlerin kapanmasında gecikme, akroosteoliz, diş anomalileri, mandibular hipoplazi ve mandibular açının artması eşlik edebilecek diğer bulgulardır. Olgumuzda literatür bulgularının büyük bölümü görüntüleriyle sunulmuştur. Sonuç olarak osteoskleroz ve sık kemik kırıkları görülen olgularda, hatırlanınca kolayca tanı konulabilen piknodisostosis de ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

SUMMARY

Pycnodysostosis is a rare autosomal recessive skeletal dysplasia consistent with short stature and an increase of bone density and fragility. Other associated findings are delay in closure of fontanella and cranial sutures, acroosteolysis, dental anomalies and obtuse mandibular angle. We present a case with most of the literature findings. As a result pycnodysostosis must be considered in the differential diagnosis of patients with osteosclerosis and brittle bones.

GİRİŞ VE AMAÇ

Piknodisostosis, kemik dansitesi ve kırılabilirliğinde artma yanı sıra, boy kısalığının da eşlik ettiği otozomal resesif geçişli, nadir görülen bir iskelet displazisidir. Hastalık, osteoklastlarda yüksek oranda ekstrese edilen, bir lizozomal sistin proteaz olan katepsinin K genindeki defektten kaynaklanır. Fontanel ve kranial sütürlerin kapanmasında gecikme, akroosteoliz, diş anomalileri, mandibular hipoplazi ve mandibular açının artması eşlik edebilecek diğer bulgulardır. Sunumumuzda piknodisostosis tanısı alan olgu direk grafi bulgularıyla ortaya konmuştur.

Anahtar Kelimeler:

Skleroz, piknodisostosis, fragilité, boy kısalığı

Key Words:

Sclerosis, pycnodysostosis, fragility, short stature

Yazışma Adresi:

Mine ÖZKOL
Celal Bayar Ü. Tıp Fak. Radyoloji AD
Üniversite Hastanesi Moris Şinasi Yerleşkesi
e-posta: mineozkol@hotmail.com

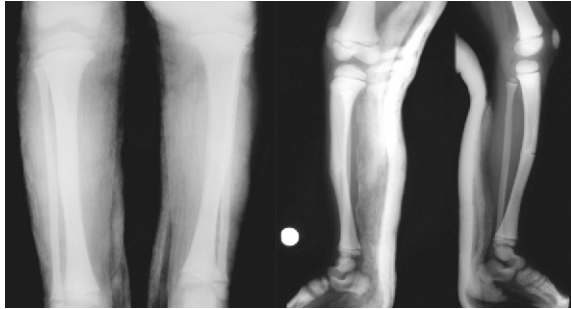
OLGU ÖZETİ

6 yaşındaki kız olgu boy kısalığı yakınmasıyla hastanemize başvurmuştur. Çocuk endokrin polikliniğinde piknodisostoz ön tanısı alan olgu, bu arada geçirmiş olduğu travma sonucu her iki tibia da fraktür nedeniyle radyoloji kliniğine gelmiş ve direk grafileri çekilmiştir.

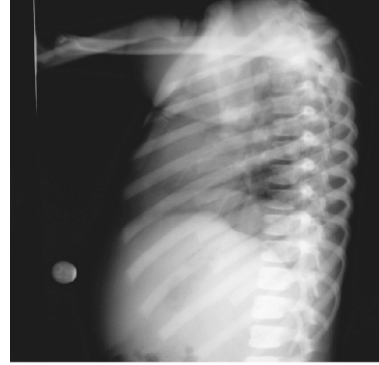
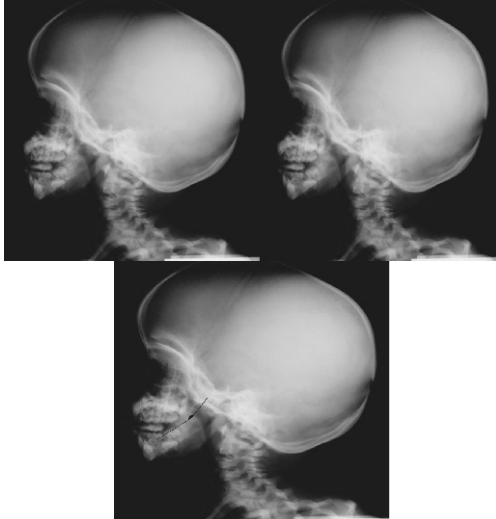
Olgunun klinik muayenesinde, akromezomelik kısalık ile dişlerde çürükler izlendi. Çekilen direk röntgenogramlarda;

Yaygın kemik dansite artışı (Resim 1a,b) dikkat çekiciydi. Kranyum grafilerinde sütürlerde açıklık (Resim 2a), mandibula ve maksillada hipoplazi (Resim 2b), mandibuler açıda artma (152° ; $N= 130 \pm 7^\circ$) (Resim 2c) mevcuttu. Gövde grafilerinde, torakal kifozda düzleşme (Resim 3), ekstremitte grafilerinde ise uzun kemiklerde kortikal kalınlaşma (Resim 4), ellerde akroosteolizis (bilateral el ve ayak parmaklarının distal falankslarında apikal rezorpsiyon) (Resim 5) bulguları saptandı. Edinsel bulgu olarak travmaya sekonder her iki tibia da fraktür ve alçı atel/tam alçı sabitleyicilerine ait dansiteler (Resim 1b) görüldü.

Resim 1: Tibia AP ve lat.görüntüleri Yaygın kemik dansitesite artışı(a), Alçı ve bilateral fraktür (b).



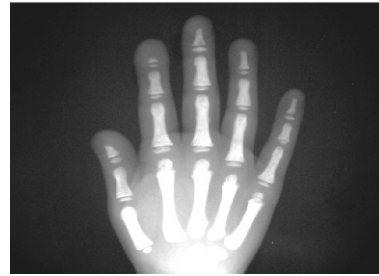
Resim 2: (a) Kranyum grafisinde sütürlerde açıklık (b) Mandibula ve maksillada hipoplazi, kraniyofasiyal oransızlık (c) Mandibuler açıda artma (152°) ($N= 130 \pm 7^\circ$)



Resim 3:
Torakal kifozda
düzleşme



Resim 4:
Uzun kemiklerde
kortikal kalınlaşma



Resim 5:
Ellerde akroosteolizis
(el distal falankslarında
apikal rezorpsiyon)

TARTIŞMA

Piknodisostozis, 1962'de Maroteaux ve Lamy tarafından tanımlanan, boy kısalığı, belirgin kemik sklerozu ve kemiklerde fragilité artışıyla kendini gösteren bir hastalıktır (4,7). Bu özellikleriyle osteopetrozise benzer ancak, geniş mandibular açı, korunmuş medüller kanal ve daha nadir görülen anemi özellikleri ile osteopetrozisten ayrılır. Piknodisostozis otozomal resesif özellikte genetik bir hastalıktır (1,2). Ayrıca osteopetrozis ile karışabilecek olan, kafa kemiklerindeki sklerotik görünüm, piknodisostosis'de, osteopetrozis'den daha belirsizdir (1). Her iki hastalıkta da izlenebilen mavi sklera, bu iki hastalığın ortak bulgusudur (3). Ancak hastamızda mavi sklera mevcut değildi. Piknodisostoziste mandibular ve maksiller hipoplazi gözlenir bu da

kranyofasial orantısızlığa sebep olur (2). Olgumuzda kranyofasial orantısızlık çarpıcı olarak görülmektedir. Pıknodisostozun bir diğer bulgusu olan mandibular açılanma kaybına (korpus-ramus arası açıda düzleşme) platibazi eşlik eder (2). Mandibular açı ya da diğer bir deyişle goniyal açının beklenen normal değerleri ortalama 130°'dir ($\pm 7^\circ$) (5). Bu olguda da yapılan mandibular açı ölçümünde açı 152° bulunmuş olup normalden geniş olması nedeniyle literatüre uyumlu bir diğer bulgu olarak saptanmıştır. Literatürde pıknodisostozda bildirilen klavikulanın akromial ucunda hipoplazi olgumuzda yoktu, ayrıca paranasal sinüslerde havalanma azalması bulgusunun, maksiller sinüslerde izlenen havalanma nedeniyle bu olguda olmadığı sonucuna varıldı. Diğer yandan aynı literatürde söylenen kranyal sütürlerde geç kapanma özelliği olguda mevcuttu (2). Pelvis ve ekstremitelerde skleroz, vertebrada kifoza eğilim bu hastalığın özellikleri arasındadır (1). Olgumuzda pelvis ve ekstremitelerde skleroz mevcut olmasına karşın bu yaş itibarıyla kifoz yoktur. Literatüre göre alt ekstremitelerde kalça ve dizde koksa valga deformitesi bulunabilir (1). Ancak olgumuzda koksa valga mevcut değildi. El ve ayaklarda distal falankslerde olan hipoplazi ve osteoliz olgumuzda mevcuttur (1-3). Görüldüğü üzere olgumuzdaki radyolojik bulguların tümü pıknodisostozis ile uyumludur.

Pıknodisostozis, osteoklastlarda yüksek oranda eksprese edilen lizozomal bir sistin proteaz olan katepsin K genindeki defekten kaynaklanır (2). Geninin 1q21'de lokalize olduğu gösterilmiştir (6). Hastalarda non-sense, missense ve stop kodon mutasyonları saptanmıştır. Kemik rezorbsiyonu osteoklastlar tarafından gerçekleştirilir. İnorganik mineralin çözünmesi ve takiben esas olarak tip 1 kollajenden oluşan organik matriksin proteolitik olarak yıkılması ile karakterizedir. Katepsin K, en yüksek tip 1 kollajenolitik, elastinolitik ve jelatinolitik aktiviteye sahip sistin proteazdır. Bu da katepsin K'nin kemik matriks rezorbsiyonunda major rol oynadığını gösterir (2,3). Pıknodisostoziste osteoklast sayısı ve hücre sınırları normaldir. (Ruffled borders- clear zone). Ancak osteoklastları çevreleyen demineralize kemik alanı artmıştır. Bu osteoklastların ultrastrüktürel incelemesinde sindirilmemiş kemik kollajen fibrilleri içeren anormal sitoplazmik vakuoller gözlemlenmiştir. Proteolitik aktivitenin olmaması nedeniyle kemik yüzeylerinde demineralize matriks saçakları oluşur (7). Olgumuzda gen mutasyon araştırması yapılamamıştır.

Pıknodisostozis oldukça nadir, osteopetrozis ile ve

özellikle klavikula distal uç hipoplazisi yapan klaidokraniyal dizostozis ile ayırıcı tanısı yapılması gereken bir anomalidir. Yine, yaygın kemik sklerozu ve kısa boya sebep olan platispondili ve üst, alt vertebral kemikleşme merkezlerinde düzensizlik yapan dizostoklerozis ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklardır (8). Ayırıcı tanıda adı geçen hastalıkların radyolojik bulgularının olgumuzda olmaması, yanısıra spesifik radyolojik bulguların varlığı tanıyı güçlendirmiştir.

Pıknodisostozisin tedavisi kırıkların ve diğer iskelet komplikasyonlarının semptomatik yaklaşımı şeklindedir. Anormal kemik metabolizmasını düzeltmek için gelecekteki yaklaşımları normal osteoklastlar sağlanması için kemik iliği transplantasyonu veya osteoklastları hedef alan enzim ya da gen replasmanı olabilir. Büyüme hormonu replasmanının hastalarda lineer büyümeyi artırdığı ve yararlı olabileceği gösterilmiştir (1). Olgumuzda da benzer tedavisi uygulanmaktadır.

SONUÇ

Sonuç olarak osteoskleroz ve sık kemik kırıkları görülen olgularda, hatırlanınca kolayca tanı konulabilen pıknodisostozis de ayırıcı tanıda düşünülmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Soliman AT, Ramadan MA, Sherif A, Aziz Bedair ES and Rızk M.M. Pıknodisostosis: clinical, radiologic and endocrine evaluation and lineer growth after growth hormone thrapy. Metabolism, 2001 Aug; 50 (8): 905 - 11.
2. Motyckova G. and Fisher DE. Pıknodisostosis: role and regulation of catepsin K in osteoclast function and human disease, Curr Mol Med 2002; Aug;2 (5): 407-421.
3. Gelb BD, Shi GP, Chapman H A, Desnick RJ. Pıknodisostosis, a lysosomal disease caused by catepsin K deficiency. Science 1996 Aug 30; 237, (5279): 1236-8.
4. Vanhoenecker F.M., Beuckeleer L.H., Van Hul W., Balemans W., Tan G.J. et all. Sclerosing bone dysplasias: Genetic and radioclinical Features. Eur Radiol. 2000; 10: 1423 – 1433.
5. Fratzl-Zelman N., Valenta A, Roschger P, Nader A, Gelb BD et all. Decreased bone turnover and deterioration of bone structure in two cases of pıknodisostosis. J Clin Endocrinol Metab 2004 Apr 89, (4): 1538 – 1547.
6. Polymeropoulos MH, Ortiz De Luna RI, Ide S.E.,

Torres R., Rubenstein J, Francomano CA. The gene for pycnodisostosis maps to human chromosome 1 cen-q21. Nat Genet. 1995; Jun 10 (2):238-9.

7. Maroteaux, P., Lamy, M. The malady of Toulouse-Lautrec. JAMA 191: 715-717, 1965

8. Horton WA, Hecht JT, disorders involving defective bone resorption. IN: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds) Nelson Textbook of Pediatrics. 17th edition, Saunders, Philadelphia 2004: p 2333.

*Serdar GÜNGÖR
**İlknur VARDAR
*Süreyya GÜL YURTSEVER
***Tayfun ADANIR
****Sevil ERKEN
*Mustafa DEMİRCİ

*Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı Şefliği, İZMİR
** Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları
Klinik Şefliği, İZMİR
*** Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
2. Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Klinik Şefliği, İZMİR
**** Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Komitesi

OLGU SUNUMU

İZMİR ATATÜRK EĞİTİM HASTANESİ TIP DERGİSİ 2010; 48 (3) 116 - 118

POSTOPERATİF GELİŞEN PANREZİSTAN ACINETOBACTER BAUMANNİİ MENENJİTİ OLGUSU

Post-Operative Panresistant Meningitis Case Due To
Acinetobacter Baumanii

ÖZET

Acinetobacter enfeksiyonlarında, çoklu antibiyotik direncinin bulunması nedeniyle tedavi başarısızlıklarının gelişmesi ve mortalite oranının yüksek olması, bu bakteri ile oluşan nozokomiyal enfeksiyonlara özel bir önem verilmesini gerektirmektedir. Bu çalışmada Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Anestezi ve Reanimasyon Kliniği'nde postop solunum yetmezliği tanısıyla izlenen kraniyotomili bir hastada gelişen, Acinetobacter baumannii suşunun neden olduğu ventilatör ilişkili pnömonii ve menenjit olgusu irdelenmiştir.

Anahtar Kelimeler:

Acinetobacter baumannii,
nozokomiyal enfeksiyon,
çoklu direnç

SUMMARY

Nosocomial infections due to Acinetobacter spp requires special attention, because of treatment failure due to multiple antibiotic resistance and high rates of mortality caused by this bacterium. In this article a patient followed in Atatürk Training and Research Hospital 2.nd Anesthesia and Reanimation Department with the diagnosis of postoperative respiratory failure after craniotomy who developed ventilator associated pneumonia and meningitis caused by Acinetobacter baumannii was reported.

Key Words:

Acinetobacter baumannii,
nosocomial infections,
multiple antibiotic resistance

GİRİŞ

Tüm dünyada olduğu gibi, Türkiye'de de hastane enfeksiyonları tedavi maliyetlerini, morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır. Acinetobacter cinsi bakteriler, hastane enfeksiyonu etkenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadırlar (1, 5, 8). A. baumannii, hastane ortamında uzun süre canlılığını koruması, insandan insana kontaminasyon yoluyla bulaşın kolay olması ve hastane ortamında karbapenemler dahil birçok antibiyotiğe karşı hızla geliştirdikleri çoklu ilaç direnci nedeni ile güncel bir sorun olarak önemini sürdürmektedir. Antibiyotik direnç paternleri hastaneden hastaneye, hatta aynı hastanenin farklı servislerinde sürekli değişiklikler gösterebilmektedir. Özellikle ampirik tedavide klinisyene yol gösterici olması amacıyla direnç paternlerinin ortaya konması oldukça önemlidir. Bu nedenle Bu çalışmada Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Anestezi ve Reanimasyon

Yazışma Adresi:

Uz.Dr. Serdar GÜNGÖR
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji
Laboratuvarı, Basınsitesi/Yeşilyurt/İzmir
E-mail: drserdargungor@yahoo.com

Kliniği'nde postop solunum yetmezliği tanısıyla izlenen kraniyotomili bir hastada gelişen, *Acinetobacter baumannii* suşunun neden olduğu ventilatör ilişkili pnömonii ve menenjit olgusu irdelenmiştir.

OLGU SUNUMU

Subat 2009'dan beri zaman zaman baş ağrısı ve baş dönmeleri olan, 17 yaşında erkek hastanın, Kasım ayı sonundan itibaren baş ağrıları artmış ve kusmaları da olmaya başlamıştır. Aralık ayı ortasında Balıkesir Devlet Hastanesinde yapılan tetkiklerinde posterior fossada kitle tanısı almış ve ileri tetkik-tedavi için hastanemize sevk edilmiştir. Operasyon amacı ile Beyin cerrahisi servisinde ocak 2010'da yatırılmıştır.

Hastanın yapılan fizik bakışında genel durumu iyi, bilinç açık, oryente ve koopere, IR+/, pupiller nonizokorik, lateral bakışta bilateral nistagmus mevcut, motor lateralizan bulgusu yok, patolojik refleksi yok, serebellar testler olağan saptanmıştır. Ateşi 36,9° C ölçülmüştür. Diğer sistemik muayene bulguları normal olarak değerlendirilmiştir. Yapılan kitle eksizyon operasyonunda patolojik tanı medülloblastom (büyük hücreli tip) gelmiştir. Postop solunum yetmezliği gelişen hasta Reanimasyon servisine alınmış ve mekanik ventilatöre bağlanmıştır. Oral alımı olmadığından parantral nutrisyon tedavisinde başlanmıştır.

Burada yapılan tedavi takibi sırasında, kronolojik olarak üreyen mikroorganizmalar ve yerleri aşağıdaki gibi olmuştur. İlk trans trakeal aspirasyon (TAK) kültüründe *Acinetobacter baumannii* üremiş ve ventilatör ilişkili pnömoni tanısı konmuştur. Sonra cerrahi alan ve derin insizyonel bölgeden alınan yara yeri kültüründe *Acinetobacter baumannii* üremiştir. Ayrıca idrar kültüründe yoğun maya mantarı üremesi üzerine, kateter ilişkili üriner enfeksiyon tanısı konmuştur. En son alınan beyin omurilik sıvısı (BOS) kültüründe *Acinetobacter baumannii* üremiştir. Hastada ayrıca sol pnömothoraks ve cilt altı anfizem ile trekeözefageal fistülde gelişmiştir. Hastaya ilk ameliyatı takiben, kültür sonuçları çıkana kadar ampirik olarak sefazolin sodyum başlanmış; sefaperazon sulbaktam, linezolid, amikasin ve imipenem aralıklı olarak eklenmiştir. Sonra kültür sonuçlarına göre önce kaspofungin asetat, sonra meropenem ve vorikonazol devam edilmiştir. Panrezistan olan kültür sonuçları yüzünden kolitsin için e-test yapılmış ve bu antibiyotik duyarlı bulunarak tedaviye eklenmiştir. 1 hafta içinde BOS

sterilleştirilmiştir.

Uygulanan efektif yoğun bakım tedavisi sonucu hastanın spontan solunumu geri gelmiştir. Hasta bu durumda beyin cerrahisi servisine çekilmiştir. Takipte tekrar enfeksiyon gelişmemekle birlikte kardiyopulmoner yetmezlik nedeniyle servise alınışının 6. günü ex olmuştur.

TARTIŞMA

Acinetobacter türleri özellikle vücudun nemli bölgeleri başta olmak üzere normal deri florasında yer alabilmektedirler. Normal bireylerin yaklaşık %25'inin derilerinde *Acinetobacter* türlerini taşıdıkları gösterilmiştir (1). Hastanede izlenen hastalarda taşıyıcılık oranı daha yüksektir. Bunun nedeni çapraz kontaminasyon ve hastane ortamının kaynak oluşturmalarıdır (2). *A.baumannii* suşları dış ortamda kolaylıkla yaşayabilmeleri ve antibiyotiklere karşı çoğul direnç kazanmaları nedeni ile önemli hastane enfeksiyonu etkenleri olarak bilinmektedir (3). Antimikrobiyal dirençteki bu hızlı artış *A. baumannii* enfeksiyonu şüphesi ile yatan hastalarda klinisyenlerin empirik tedavi seçeneklerini giderek azaltmaktadır (4, 5). Bugün *Acinetobacter* izolatları sıklıkla, kullanılan aminopenisilinler, üredopenisilinler, dar ve geniş spektrumlu sefalosporinler, sefamisinler, aminoglikozidler gibi antibiyotiklerin büyük kısmına yüksek oranda direnç göstermektedir. Seftazidim, sefotaksim gibi geniş spektrumlu sefalosporinler, imipenem, tobramisin, amikasin ve florokinolonlara karşı duyarlılık halen değişik oranlarda devam etmekle birlikte son on yılda bu antibiyotiklerin *Acinetobacter* için MİK değerlerinde artış görülmektedir (6, 7, 8). Antibiyotik direncinin *Acinetobacter* kökenlerinde ciddi bir sorun oluşturduğu pek çok çalışmada bildirilmiştir (9, 10, 11).

Acinetobacter kökenlerinde beta-laktam antibiyotiklere direnç en sık kromozom ve plazmidler tarafından kodlanan beta-laktamazların varlığına bağlıdır. Bunun yanı sıra dış membran geçirgenliğinin azalması ve penisilin bağlayan protein (PBP)'lerin afinitesinde azalma da beta-laktam antibiyotik direncine yol açmaktadır (12).

Sonuç olarak direnç oranlarındaki bu farklılık farklı hastanelerdeki farklı çevresel koşullar ve farklı tedavi yaklaşımlarının doğurduğu sonuç olarak değerlendirilmiştir. Bu nedenle her hastanenin belirli zaman aralıkları ile kendi direnç profillerini belirlemesi önemlidir. Önceki yıllarda yapılmış

çalışmaların verileri ile karşılaştırıldığında hastanemiz A.baumannii izolatlarının netilmisin, amikasin ve tobramisin gibi aminoglikozit antibiyotiklere duyarlılığının halen yüksek olduğu, ancak siprofloksasin duyarlılığının % 18 gibi düşük değerlere indiği, ayrıca imipenem duyarlılığın da düşmekte olduğu görülmüştür. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde nozokomiyal infeksiyonların etiolojisinde önemli rol oynayan A.baumannii suşlarının birçok antibiyotiğe yüksek direnç oranları gösterdiği, karbapenem grubu antibiyotiklere de duyarlılığın azalmakta olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlar A.baumannii'nin özellikle yoğun bakım hastalarında tedavisi güç infeksiyonlara neden olabilecek bir ajan olarak hastanemizde de önemini korumakta olduğunu ve ileriki yıllarda bu mikroorganizma ile mücadelede yeni arayışlar içerisine girilme ihtiyacının artacağını vurgulamaktadır. Bunların yanı sıra tigesiklin ve kolistin gibi yeni veya yeniden kullanılan antibiyotiklerle ilgili ülkemizde yapılan çalışmalar sınırlıdır. Bu yüzden A.baumannii suşlarının bu tür antibiyotiklere karşı duyarlılıklarının araştırılması da yerinde olacaktır.

KAYNAKLAR

- Schreckenberger PC, Graevenitz A. Acinetobacter, Achromobacter, Alcaligenes, Moraxella, Methylobacterium and other nonfermentative gram-negative rods. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (Eds). Manual of Clinical Microbiology. 7 th ed. Washington DC: ASM press, 1999: 539-560.
- Bergogne-Berezin E, Towner KJ. Acinetobacter spp. as nosocomial pathogens: Microbiological, clinical and epidemiological features. Clin Microbiol Rev 1996;9: 148-165.
- Moellering RC. Principles of anti-infective therapy. In: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 5 th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 223-35.
- Bou G, Cervero G, Dominguez MA, et al. Characterization of a nosocomial outbreak caused by a multiresistant Acinetobacter baumannii strain with a carbapenem hydrolyzing enzyme: High-Level carbapenem resistance in A. baumannii is not due solely to the presence of p-lactamases. J Clin Microbiol 2000; 38: 3299-3305
- Bauernfeind A, Kljucar S, Jungwirth R. Overview of antibiotic resistance problems in Acinetobacter spp. J Med Microbiol 1997; 46: 726-728
- Ayyıldız A, Kocazeybek B, Arıtürk S: Değişik klinik örneklerden izole edilen Acinetobacter ve Pseudomonas suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, ANKEM Derg 2002;16 (1):1-3.
- Bauernfeind A, Kljucar S, Jungwirth R. Overview of antibiotic resistance problems in Acinetobacter spp. J Med Microbiol 1997; 46: 726-728
- Afzal MS, Livermore D. Worldwide emergence of carbapenem-resistant Acinetobacter spp. J Antimicrob Chemother 1998; 41: 576-577
- Arda B, Yamazhan T, Ulusoy S, Özinel MA. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen Pseudomonas aeruginosa ve Acinetobacter türlerinin antibiyotik duyarlılığındaki dört yıllık değişim: (1995 ve 1999). Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2001; 5: 49-53
- Yücesoy M, Yuluğ N, Kocagöz S, Ünal S, Çetin et al. Antimicrobial resistance of gram - negative isolates from intensive care units in Turkey: Comparison to previous three years. J Chemother 2000; 12: 294-298
- Tatman-Otkun M, Dündar V. Hastane infeksiyonu etkeni Acinetobacter türlerinin beta-laktam direnci ve beta-laktamaz aktivitesi. İnfeksiyon Dergisi 1999; 13: 505-514
- Ronald NJ, Helio SS, Mondell L: Beach contemporary in vitro spectrum of activity summary for antimicrobial agents tested against strains non-fermentative Gram-negative bacilli isolated in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–2001), Int J Antimicrob Agent 2003;22:551.

Ufuk YETKİN
Tevfik GÜNEŞ
Melda APAYDIN
İsmail YÜREKLİ
Ali GÜRBÜZ

İzmir Atatürk Training and
Research Hospital,
Department of Cardiovascular
Surgery, TURKEY.

CONCOMITANT SEVERE ABDOMINAL AORTIC STENOSIS AND BILATERAL ILIAC ARTERY ANEURYSMS

Ciddi Abdominal Aortik Stenoz İle Eş Zamanlı İki Taraflı İliyak Arter Anevrizma Olgusu

CASE PRESENTATION

Our case was a 60-year-old male. He was suffering from pain localized to lumbar region for 6 months. He was admitted to a health institution and ultrasound examination revealed bilateral iliac artery aneurysms, more prominent on the right. Then he underwent intraarterial digital subtraction angiography (IA DSA), revealing a stenotic segment of the distal abdominal aorta reaching a degree of 90% at the bifurcation level. Fusiform aneurysmal dilation of bilateral common iliac arteries was confirmed (Figure 1).

Anahtar Kelimeler:

Abdominal aorta darlığı,
iliak arter anevrizması .



Figure 1. Angiographic image showing 90% stenosis of the abdominal aorta proximal to the bifurcation and fusiform aneurysmal dilation of bilateral iliac arteries, more prominent in the right iliac artery.

The transverse diameter of the aneurysm was 3 cm at most. Thoracoabdominal CT with contrast identified a solid mass lesion located at the upper mid-zone of right kidney with the dimensions of 5.5x3 cm, originating from parenchyma protruding laterally (Figure 2).

Key Words:

Abdominal aortic stenosis,
iliac artery aneurysm.



Figure 2. CT image showing a right renal mass lesion consistent with malignant renal tumor.

This CT image was interpreted as consistent with malignant renal tumor. There was also a nodular thickening of 1.5-2 cm in right adrenal gland consistent with metastasis. The diameter of the right iliac artery was

Yazışma Adresi:

Doç. Dr. Ufuk YETKİN
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kalp Damar Cerrahisi Kliniği
1379 Sok. No: 9, Burç Apt. D: 13
İZMİR / TURKEY
e-mail: ufuk_yetkin@yahoo.fr

measured as 25 mm (Figure 3).

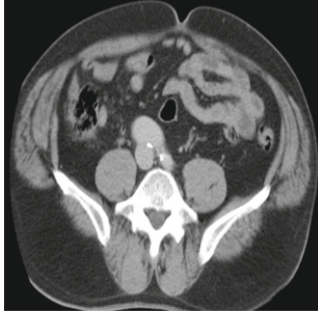


Figure 3. CT image measuring the diameter of the aneurysm of the right iliac artery as 25 mm.

Since he was asymptomatic in terms of peripheral arterial disease he was referred to the Urology Department for further investigations. Outpatient follow-up was recommended regarding vascular pathology.

COMMENT

Isolated iliac artery aneurysms are very rare pathologies and their incidence is approximately 0.6% among all aneurysms located intra-abdominally and frequently follows an asymptomatic clinical course (1,2). Seventy to 90% of the aneurysms occur in the main iliac artery. As in all abdominal aortic aneurysms, atherosclerosis plays a major role in the pathogenesis (1). The clinical findings are often characterized by effects of compression on the intrapelvic structures, by neurological symptoms and decreased venous flow (3). These patients may present with peripheral embolism, thrombosis and acute rupture, the latter being the most devastating complication (1). Diagnosis is based on ultrasound, CT and angiography for the definition of side and

extension of the aneurysmatic lesion (3). Surgical procedures are still considered the “Gold standard” for the rare cases of iliac artery aneurysms, although several alternative approaches exist (1). The development of transluminally placed endovascular stent grafts, which have been studied extensively for aneurysm exclusion in the abdominal and thoracic aorta, provided a less invasive approach for exclusion of iliac artery aneurysms as compared with surgical reconstruction or open surgical graft placement (4). The risk of rupture has been reported to vary between 14 and 70%, and surgical intervention is usually recommended for iliac aneurysms with a diameter exceeding 3 cm (1,2).

REFERENCES

1. Us MH, Başaran M, Yılmaz M, Uçak A, Güler A, Turan Yılmaz AT. Successful surgical treatment of bilateral iliac artery aneurysm. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;18(1):64-66.
2. Philpott JM, Parker FM, Benton CR, Bogey WM, Powell CS. Isolated internal iliac artery aneurysm resection and reconstruction: operative planning and technical considerations. *Am Surg* 2003;69:569-72.
3. Morbidelli A, Caron R, Caldana G, Musazzi M, Florianello F. Aneurysm of the iliac artery. *Minerva Chir* 1995;50(9):767-71.
4. Esposito G, Franzone A, Cassese S, Schiattarella GG, Capretti G, Pironti G, Di Serafino L, Perrino C, Piscione F, Chiariello M. Endovascular repair for isolated iliac artery aneurysms: case report and review of the current literature. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2009;10(11):861-5.

Ali GÜRBÜZ
Ufuk YETKİN
Banu LAFÇI
Serdar BAYRAK
Muhammet AKYÜZ.

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği

FALLOT TETRALOJİSİNE YÖNELİK GERÇEKLEŞTİRİLEN TAM DÜZELTME OPERASYONUNDA KULLANILAN OTOLOG PERİKARD YAMASINDA GEÇ DÖNEMDE BULGULANAN DEV ANEVİRİZMATİK DİLATASYON

A Late Period Giant Aneurismal Dilation Of Autologous Pericardial
Patch Inserted In Total Correction Of Tetralogy Of Fallot

Anahtar Kelimeler:

Perikard,yama,anevrizma,sağ
ventriküler çıkım yolu.

Key Words:

Pericard,patch,aneurysm,right
ventricular outflow tract.

Olgumuz 7 yaşında erkekti. Başvurusundan 4 yıl önce merkezimizde Fallot Tetralojisine yönelik tam düzeltme ameliyatı (ventriküler septal defektine-VSD- 3x2 cm'lik dacron yama ile kapatma + sol pulmoner arteri de kapsayan pulmoner darlığın 10 dakika süreyle %0.6 konsantrasyondaki gluteraldehidle muamele görmüş otolog perikardiyal yama ile transanüler formda giderilmesi + patent foramen ovalenin primer onarımı) uygulandı. Yapılan postoperatif geç dönem poliklinik izleminde transanüler otolog perikardiyal yamanın dev anevrizmatik dilatasyon göstermesi üzerine reoperasyon amacıyla kliniğimize yatışı gerçekleştirildi. Olgumuzun transtorasik ekokardiyografik incelemesinde interatriyal septumun intakt olduğu ve interventriküler septumdaki yamanın da intakt olduğu bulgulandı. Sağ ventrikül çıkım yolunun geniş olmasının yanı sıra transanüler otolog perikardiyal yamanın da ileri derecede anevrizmatik dilatasyon gösterdiğinin saptanması üzerine kardiyak kateterizasyon ve anjiyografi işlemi gerçekleştirildi. Bu inceleme neticesinde de VSD'nin onarıldığı yama bölgesinde rezidü şantın olmadığı ve transanüler otolog perikardiyal yama bölgesinde ise dev boyutta anevrizmatik dilatasyonun mevcudiyetinin yanı sıra pulmoner arter ve dallarının iyi gelişmiş olduğu bulgulandı (Şekil 1).



Şekil 1. Kardiyak kateterizasyon işleminde otolog perikardiyal yamanın geniş anevrizmatik dilatasyonunun görünümü.

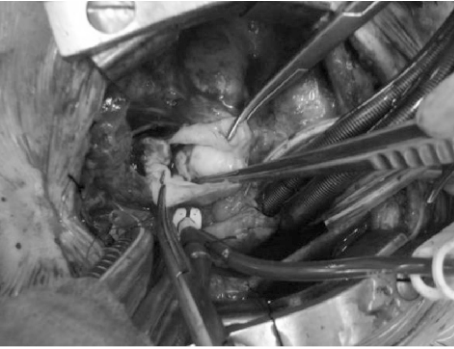
Yazışma Adresi:

Doç.Dr.Ufuk YETKİN
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği
E-mail: ufuk_yetkin@yahoo.fr

Operasyon esnasında sağ ventrikül çıkım yolunun tekrar rekonstrüksiyonu ve restorasyonu amacıyla öncelikle ileri derecede anevrizmatik dilatasyon gösteren otolog perikardiyal yama eksize edilerek çıkarıldı (Şekil 2&3).

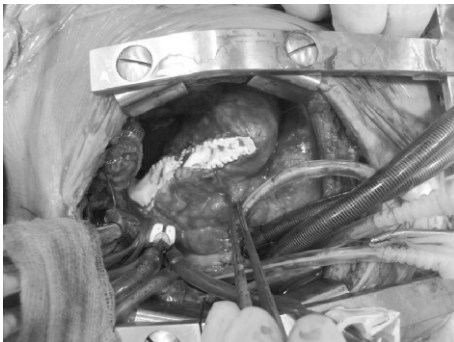


Şekil 2. Dev anevrizmatik dilatasyon gösteren otolog perikardiyal yamanın eksizyon öncesi görünümü.



Şekil 3. Operasyonun ilk basamağını oluşturan anevrizmatik otolog perikardiyumun eksizyon işleminin görünümü.

Ardından ikinci basamakta sağ ventriküler çıkım yolu e-PTFE (politetrafluoroetilen) yama (Gore-tex cardiovascular patch 5cmx7.5cmx0.6cm, Lot 7492308) kullanılarak ve sol pulmoner artere uzatılarak rekonstrüksiyonu tamamlandı (Şekil 4).



Şekil 4. e-PTFE yama kullanılarak operasyonun ikinci basamağını oluşturan sağ ventrikül çıkım yolunun rekonstrüksiyonunun görünümü.

Olgumuzun cerrahi şifa ile taburculuğunu takiben erken ve geç dönem transtorasik ekokardiyografik incelemesinin normal sınırlarda olduğu bulundu. Fonksiyonel kapasitesini NYHA klas I olarak sürdüren olgumuzun poliklinik izlemi sorunsuz devam etmektedir.

Perikardiyal yamalar sıklıkla konjenital kalp defektlerinin onarımında kullanımda olan ilk seçenek olmaya devam etmektedir. Seybold-Epting ve ark.'nın çalışması literatürde yer alan geniş olgu serisi olarak ilklerden biri olma özelliğini korumakta olup Fallot Tetralojisi (TOF) nedeniyle tam düzeltme ameliyatı uygulanan 1022 hastayı kapsamaktadır. Bu olguların 252'sinde sağ ventrikül çıkım yolu onarımında perikardiyal yama kullanılmış ve 10 olguda anevrizmatik dilatasyon saptanmıştır (1). Pomè ve ark.'nın çalışmasında TOF tam düzeltme operasyonu uygulanan olguların geç dönem reoperasyon endikasyonu olarak sağ ventrikül çıkım yolu perikardiyal yama anevrizmatik dilatasyonu %4.5 oranına sahipti (2). Vitek de TOF tanısıyla tam düzeltme operasyonu uyguladıkları 220 olgunun 7'sinde (%3.18) sağ ventrikül anevrizması bulguladığını bildirmiştir (3). Otolog perikardiyal yama kullanımı sonrası sağ ventrikül çıkış yolunda anevrizmatik dilatasyon gelişimi durumunda e-PTFE yama kullanımını öneriyoruz. Ayrıca bu tür reoperasyonlarda erken dönem düşük ölüm oranının yanı sıra uzun dönem sağkalım sonuçları günümüzde geniş olgu serilerinde de kanıtlanmış bir gerçektir (2).

KAYNAKLAR

1. Seybold-Epting W, Chiariello L, Hallman GL, Cooley DA. Aneurysm of pericardial right ventricular outflow tract patches. Ann Thorac Surg 1977;24(3):237-40.
2. Pomè G, Rossi C, Colucci V, Passini L, Morello M, Taglieri C, Pezzano A, Figini A, Pellegrini A. Late reoperations after repair of tetralogy of Fallot. Eur J Cardiothorac Surg 1992;6(1):31-5.
3. Vitek B, Dominik J, Bednarík M, Simek P. Postoperative aneurysm of the right ventricle. Cesk Pediatr 1989;44(8):476-7.

*Ufuk YETKİN
*Tevfik GÜNEŞ
*Barçın ÖZCEM
*Aykut ŞAHİN
**Aylin Oğren ÇALLI
*Ali GÜRBÜZ

*İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği
** İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
I.Patoloji Kliniği

KALBİN KEMİK KAFES İLE İDYOPATİK ETYOLOJİLİ KRONİK KONSTRİKTİF PERİKARDİTE BAĞLI ÇEVRELENİMİ

Encircling All Of The Heart By Bone Cage Due To Chronic Constrictive Pericarditis With Idiopathic Etiology

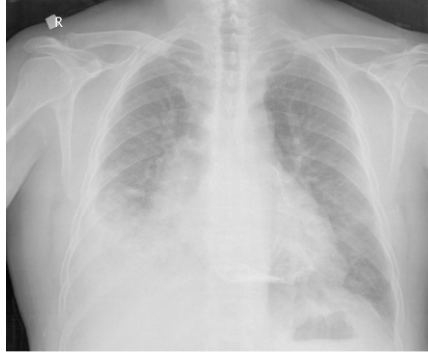
Anahtar Kelimeler:

Perikardit, idyopatik, kronik konstriksiyon.

Key Words:

Pericarditis, idiopathic, chronic constriction.

Olgumuz 52 yaşında erkekti. Kliniğimize başvurusundan 8 yıl öncesinden süregelen göğüs ağrısı ve nefes darlığı yakınması mevcuttu. Başvurduğu dış merkezde gerçekleştirilen konvansiyonel akciğer grafisinde sağ kostafrenik sinüsün kapalı oluşunun yanında kalbi çepeçevre saran ileri derecede kalsifikasyonun kronik konstriktif perikarditle uyumlu olabileceğinin bulgulanması üzerine ileri incelemeleri gerçekleştirilmişti (Şekil 1).

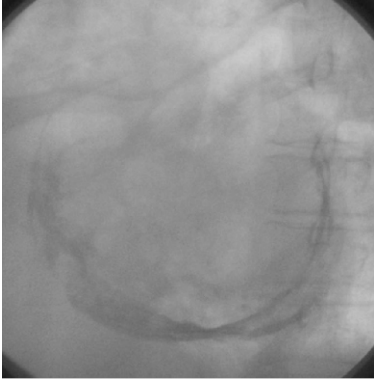


Şekil 1. Olgumuzun akciğer grafisinde kalbi çevreleyen ileri derecedeki kalsifikasyonun ve sağ hemitorakstaki effüzyonun görünümü.

Yine dış merkezde gerçekleştirilen transtorasik ekokardiyografik incelemede biatriyal dilatasyon (özellikle sağ atriyum:63 x 40 mm) yanı sıra posteriyor duvarda diyastolik düzleşme ve anormal septal hareket ile mitral E dalgasında inspiratuar-ekspiratuar değişim %25'den küçük izlenmiş olup perikard kalınlığının da belirgin arttığı (5 mm'den fazla) bulgulanarak konstriktif perikardit ile uyumlu bulundu. Bu arada sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun %55 değerinde oluşunun yanı sıra 40 mmHg değerine sahip hafif pulmoner hipertansiyonu da saptandı. Ardından yine dış merkezde gerçekleştirilmiş koroner anjiyografisinde de ciddi koroner arter darlığı bulgulanmazken ejeksiyon fraksiyonunun %55 değerine sahip olduğu ve sol ventrikülü çevreleyen ileri derecede kalsifikasyon görünümü belirlendi (Şekil 2).

Yazışma Adresi:

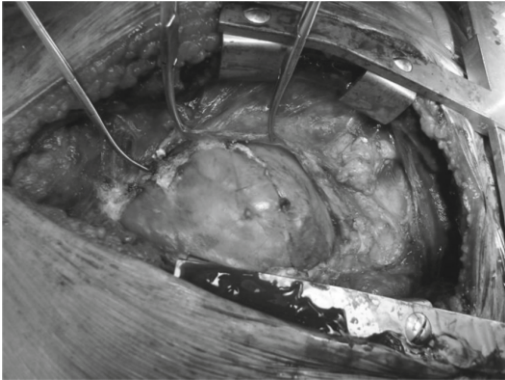
Doç.Dr.Ufuk YETKİN
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği
E-mail: ufuk_yetkin@yahoo.fr



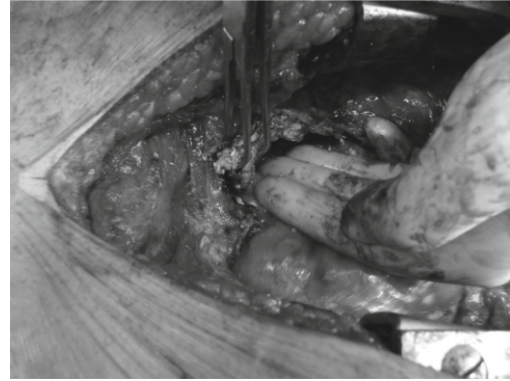
Şekil 2. Olgumuzun koroner anjiyogramında kalbi kemik kafes şeklinde çevreleyen ileri derecede kalsifikasyonun görünümü.

Olgumuzun bilinen ciddi kronik obstrüktif akciğer hastalığı nedeniyle bu aşamada yatırıldığı bir diğer dış merkezde tüberküloza yönelik incelemelerinde patoloji bulgulanmadı. PPD (purified protein derivative of tuberculin) testi negatif olup travma anamnezi de tariflemiyordu. Hastanın neoplastik yayılım açısından yapılan incelemelerinde patolojik bulguya rastlanmadı. Operasyon öncesi New York Heart Association (NYHA) fonksiyonel kapasitesi klas III ile uyumluydu.

Bu bulgularla operasyona alınan olguda; median sternotomi insizyonunu takiben perikard serbestleştirimi amacıyla öncelikle sol ventrikül çıkış yolunu kapsayacak şekilde aort ve pulmoner arter, sonra sol ve sağ ventrikül ile sol pulmoner arter, daha sonra sol ve sağ ventrikül ile sol pulmoner ven ağzları, sağ atriyum, sağ pulmoner ven ağzları ve en son vena cava superior ve inferior serbestleştirilmişti. Bu işlemler esnasında elektrokoterizasyonla manüplasyon uygulanırken özellikle sağ ventrikülde diatermik disfonksiyon oluşturmamak için koterin amplitüdü 60mV'un altında tutulmuştu. Kalbi çepeçevre saran ileri derecede kalsifikasyon mevcuttu (Şekil 3&4).



Şekil 3. Perikardiyektomi işlemi başlangıcında kalbin sol tarafında gözlenen ileri derecedeki kalsifikasyon.



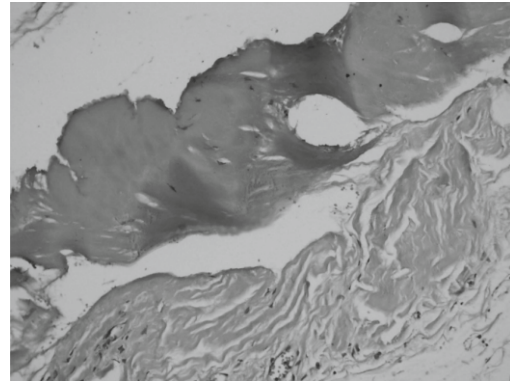
Şekil 4. Perikardiyektomi işleminde kalbin sağ tarafında kemikleşme formasyonu göstermiş ileri derecedeki kalsifikasyonun görünümü.

Frenik sinirden frenik sinire tüm anterior perikard çıkarıldı (Şekil 5).



Şekil 5. İşlem sonunda her iki frenik sinir arasındaki anterior perikardın tam çıkarımı sağlanarak hemostazın gerçekleştiriminin görünümü.

Ayrıca sağ plevral boşluğun aspirasyonunda 600 cc seröz effüzyonla uyumlu plevral sıvı aspirasyonu da gerçekleştirildi. Histopatolojik incelemede kronik konstriktif perikardit ile uyumlu bulgu elde edildi (Şekil 6).



Şekil 6. Perikardda KKP'yi destekleyen yoğun fibrozis alanlarının histopatolojik incelemedeki görünümü.

Olgumuzun fonksiyonel kapasitesinde ameliyat sonrası dönemde belirgin düzelme saptandı ve 2. ayda NYHA klas I ile uyumlu bulundu. Olgunun geç dönem poliklinik izlemi sorunsuz devam etmektedir. Kronik konstriktif perikarditin klinik tablosunu ilk kez Cheevers, 1842 yılında yayınlanan “Observations on the Diseases Of the Orifice and Valves of the Aorta” adlı kitabında açıklamış olup tehlikeli semptomların temel nedeninin kalbin çevresindeki yapışkan maddenin kas dokusunu baskı altına alması, sistol ve özellikle diyastol hareketlerini engellemesi olduğu görüşünü bildirmişti. Kronik konstriktif perikardite (KKP) neden olan etmenler geçmişten günümüze bir değişim göstermektedirler (1). Günümüzde etyolojik nedenleri değişse bile kronik konstriktif perikardit halen önemini ve ciddiyetini koruyan bir patolojidir (2). Kronik konstriktif perikarditte (KKP) her iki ventrikülde volüm elastisite eğrelerindeki değişimler hastalığın patofizyolojisini oluşturmakta olup sağ ve sol ventrikül diyastolik basınçlarında konstrikisyona sekonder artma olurken, atım hacminde de azalma meydana gelmektedir (3). Perikarddaki kalınlaşma ve kalsifikasyon sıklıkla miyokarda doğru ilerleyerek miyokardın kontraktilesini azaltmak kaydıyla ventriküllerin diyastolik doluşunu bozmaktadır (4). İleri derecede kalsifik perikardiyal hastalığın etyolojik faktörleri sırasıyla; idyopatik, tüberküloz, infeksiyon, romatizmal ateş ve travma olarak sıralanmaktadır. Son yıllarda idyopatik perikardit insidansındaki düşme tanısall tekniklerin ilerlemesiyle meydana gelmiştir (2). İdyopatik orijinlerde perikardiyektomi işlemi çok düşük mortalite ve morbidite ile gerçekleştirilebilmektedir. Ameliyatın olabildiğince erken dönemde yapılmasını gerekli kılan başlıca faktör; fibrozis ve kalsifikasyonun

zamanla çok ileri boyutlara ulaşabilmesidir. Bu olgularda hastalığın 1 yıldan daha uzun sürmesi operasyon başarısını düşüren ve mortaliteyi arttıran önemli bir diğer faktördür (4). KKP'lerde uygulanan cerrahi teknik yaklaşımlara bakıldığında median sternotomi kalbin minimal manüplasyonu ile geniş bir perikardiyektomi yapmayı mümkün kılmaktadır. Operasyonda konforu, cerraha yaşatan ve gerektiğinde CPB'dan rahatlıkla yararlanılabilmesi kolaylığını sağlayan median sternotomi insizyonunu biz de öneriyoruz. Tüm anterior perikardın bir frenik sinirden diğer frenik sinire kadar eksizyonunu yeterli buluyoruz.

Sonuç olarak; KKP'de perikardiyektomi, günümüzdeki imkanlarla çok daha güvenli bir şekilde gerçekleştirilebilmektedir. Hastalar preoperatif dönemde hızlı değerlendirilebilmekte, operasyon kararında geç kalınmamakta ve emniyetli cerrahi işlemler yapılabilmektedir (2).

KAYNAKLAR

1. Wychulis AR, Conolly DC, Mc Goon DC. Surgical treatment of pericarditis. J Thorac Cardiovasc Surg 62:608-617,1971.
2. Yetkin U, Kestelli M, Yilik L, et al. Recent Surgical Experience in Chronic Constrictive Pericarditis. Tex Heart Inst J 2003; 30(1): 27–30.
3. Panchal P, Adams E, Hsieh A. Calsific constructive pericarditis: a rare complication of CREST syndrome. Arthritis Rheum 39 (2):347-350,1996.
4. Shabetai R. Pericardial diseases. Hurst J. Willis (Editor), The Heart, Mc Graw-Hill Company, New York, 1990,pp:1348-1374.

EDİTÖRE MEKTUP

İZMİR ATATÜRK EĞİTİM HASTANESİ TIP DERGİSİ 2010; 48 (3) 128 - 130

ANLAMLI SOL VENTRİKÜL ÇIKIŞ YOLU TIKANIKLIĞI OLUŞTURAN AORTİK SUBVALVÜLER MEMBRAN PATOLOJİLİ OLGUDA MORROW YÖNTEMİ İLE DISCRETE MEMBRAN REZEKSİYONUNUN KOMBİNE UYGULANIMI

Combined Discrete Membrane Resection And Morrow Operation
In A Case With Aortic Subvalvular Membrane Pathology Forming
Significant Left Ventricular Outflow Tract Obstruction

Ali GÜRBÜZ
Ufuk YETKİN
Berkan ÖZPAK,
Mehmet BADEMCI
Kazım ERGÜNEŞ
Aykut ŞAHİN
Serdar BAYATA

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği

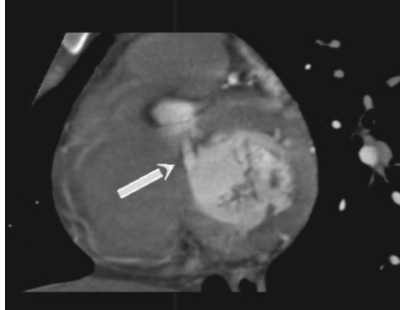
Anahtar Kelimeler:

Sol ventrikül çıkım yolu, aortik subvalvüler membran, Morrow yöntemi.

Key Words:

Left ventricular outflow tract, aortic subvalvular membran, Morrow procedure.

Olgumuz 29 yaşında erkekti. Başvurusundan 8 yıl önce ağır efor sonrası oluşan çabuk yorulma yakınmasına yönelik gerçekleştirilen incelemeleri sonrası önerilen açık kalp ameliyatını red anamnezi mevcuttu. Başvurusundan 2 ay öncesinde başlayan nefes darlığı ve çarpıntı yakınmalarına yönelik gerçekleştirilen fizik bakışında aort odağında yayılım göstermeyen 3/6 şiddetinde sistolik ejeksiyon üfürümü dışında bir bulgu yoktu. Yapılan transtorasik ekokardiyografik incelemesinde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun %60-65 değerine sahip olduğu, triküspid yapıda aort kapağının 1-2.° yetmezlik gösterdiği ve sol ventrikül çıkış yolunda subaortik membrana bağlı tıkanıklık olduğu saptandı. Sol ventrikül çıkış yolunda yer alan bu membranın 11 x 4 mm çapında olduğu ve 94mmHg peak gradiyentin yanı sıra 64mmHg mean gradiyent oluşturmaya ilaveten pulmoner arter basıncının da 30mmHg değerine ulaştığı bulguları. Başvurusundan önce dış merkezde gerçekleştirilen BT koroner anjiyografik incelemesinde ciddi aortik subvalvüler membran görünümü saptanmıştı (Şekil 1).

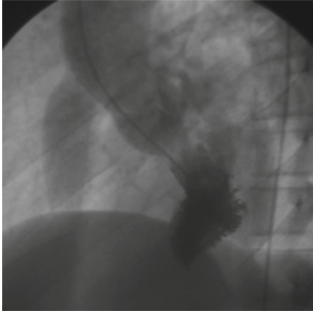


Şekil 1. Olgumuzun BT anjiyografik incelemesinde aortik subvalvüler membranın görünümü.

Yapılan koroner anjiyografi ve aortografi incelemesinde koroner arterlerin normal olduğu, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun %70 değerine sahip olduğu ve peak to peak gradiyentin 100mmHg bulguları aortik subvalvüler membranın yanı sıra hafif derecede aort kapak yetmezliği saptandı (Şekil 2).

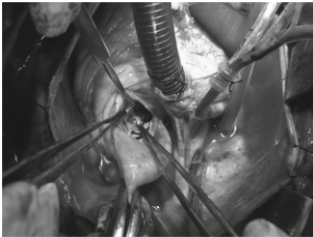
Yazışma Adresi:

Doç.Dr.Ufuk YETKİN
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği
E-mail: ufuk_yetkin@yahoo.fr



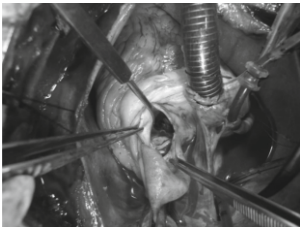
Şekil 2. Olgumuzun kardiyak kateterizasyonunda bulgularan aortik subvalvüler membranın görünümü.

Bu bulgularla operasyona alınan olguya median sternotomi uygulandı. Perikardın açılması sonrası aortik arteriyel ve sağ atriyal venöz kanülasyon gerçekleştirildi. Vent işlemi sağ üst pulmoner ven yoluyla sağlandı. Retrograd koroner sinüs yoluyla miyokardiyal koruma, 30°C'lik orta derecede hipotermiyle sürdürüldü. Transvers aortotomiye takiben aort kapak ek anomali açısından incelendi. Aort kapak yaprakçıkları ince ve kapak kompetansı iyi olarak değerlendirildi. Hipertrofiye septumun subvalvüler çıkıntısını eksplorasyon amacıyla aort kapağın sağ koroner yaprakçığı öne doğru asılarak septum ortaya kondu (Şekil 3).



Şekil 3. Hipertrofik septum bölgesinin ameliyat esnasında görünümü.

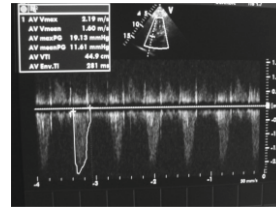
Septumda rezeksiyon amacıyla, Morrow tekniğine uyularak, başlangıç noktası olarak sağ koroner yaprakçığının altında sağ koroner ostium izdüşümü ve sağ-sol koroner yaprakçıkların arasındaki komissür seçilerek septal miyektomi gerçekleştirildi. Ek olarak subaortik bölgede bulgulanmış discrete membranın da rezeksiyonu gerçekleştirildi. Aortotomiden septum palpe edilerek yeterli açıklığın sağlandığı kontrol edildi (Şekil 4).



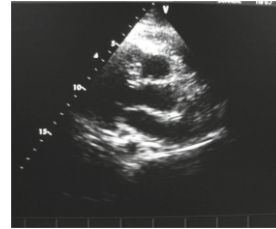
Şekil 4. Morrow prosedürü ile kombine uygulanan subvalvüler discrete membranın rezeksiyonu sonrası sol ventrikül çıkış yolunun tam açıklığının sağlandığı görünüm.

Yeterli açıklığın sağlandığına kanaat getirilerek aortotomi kapatıldı. Aort kros klempt kaldırımı

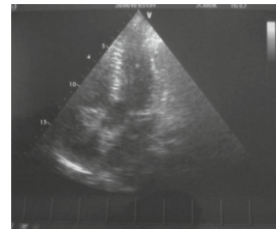
sonrası kardiyopulmoner bypassdan sorunsuz ayrılmayı takiben dekanülasyon öncesi gradiyentin 35mmHg'ya gerilediği saptandı. Ameliyat sonrası 6. günde cerrahi şifa ile taburcu edildi. Geç dönemde gerçekleştirilen ekokardiyografik incelemesinde sol ventrikül çıkış yolu gradiyentinin 19/11 mmHg değerine gerilediği ve subvalvüler membranın tam rezeke edildiği ve çıkım yolunun optimal açıklıkta olduğu bulguları (Şekil 5,6 & 7).



Şekil 5. Ameliyat sonrası geç dönem ekokardiyografik incelemesinde sol ventrikül çıkış yolu gradiyentinin 19/11 mmHg'ya gerilediği bulguları.



Şekil 6. İki boyutlu ekokardiyografik incelemede aortik subvalvüler membranın tam rezeke olduğu ve çıkış yolunun optimal açıklığa kavuştuğunu gösteren parasternal uzun aks görüntüsü.



Şekil 7. Olgumuzun aortik subvalvüler membranının tam rezeke olduğu ve çıkış yolunun optimal açıklığa ulaştığını gösteren apikal 5 boşluk görüntüsü.

Sol ventrikül çıkım yolu darlığı valvüler %55, subvalvüler %29, supravavüler %11 veya bunların kombine formları olarak %5 oranlarında görülmektedir (1). Subaortik darlıklarda oluşan akım türbülansı ve sol ventrikül çıkım yolu gradiyenti bir süre sonra aort kapağında kalınlaşmaya ve harabiyete yol açmaktadır (2). Sol ventrikül çıkış yolunda tıkanma yapabilecek dinamik (asimetrik septal hipertrofi ve hiperdinamik fizyoloji) ve sabit (diskret subaortik membrane, bicuspid veya fibrotik aort kapak) nedenler ekokardiyografik inceleme sırasında dikkate alınmalıdır (3). Subaortik darlık olgularında %12 sıklıkla görülen önemli bir komplikasyon enfektif endokardittir. Ek patolojilerin varlığında ise preoperatif görülme olasılığı %25 gibi yüksek bir

orana ulaşmaktadır (2,4). Türbülant akımın aort kapağını bozmaması için cerrahi yaklaşım öncelikle tercih edilen yöntemdir. Cerrahi tedavinin ciddi gradient gelişmeden (40mmHg üzeri değere ulaşmadan) gerçekleştirilmesinin, tekrarlayan cerrahi ve aort kapak harabiyetini engellediği bildirilmiştir (5). Subaortik darlığın ilerleyici bir süreç olduğu, yetersiz subaortik rezeksiyon sonrası lezyonun tekrarlayabildiği ve ilerlediği ayrıca tekrar operasyon ihtiyacı doğmasının en sık sebebinin de yetersiz rezeksiyon olduğu saptanmıştır (2,6). Morrow ve arkadaşları tarafından tanımlanarak modifiye edilen ve günümüzde de Morrow prosedürü olarak isimlendirilen subaortik septal miyektomi seçkin cerrahi girişim yöntemi olup operasyon mortalitesi %2 civarındadır (7). Operasyon sonrası yetersiz cerrahi yapılmış olsa dahi hastaların farmakolojik tedaviden göreceği fayda artırılmış olur. Miyektomi sonrası sol ventrikül diyastolik dolum fonksiyonları da düzelmektedir. Aortik subvalvüler membrana bağlı sol ventrikül çıkış yolu tıkanıklığında, ameliyat süresinin kısalığı ve sonrası dönemde çok düşük komplikasyon oranları da göz önüne alındığında, cerrahi müdahalenin gerekli olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Leichter D.A, Sullivan I, Gersony WM. Acquired discrete subvalvular aortic stenosis: Natural history and hemodynamics. J Am Coll Cardiol 1989;15:39-44.
2. Erdal AC, Silistreli E, Çatalyürek H, Albayrak G, Aykut K, Açikel Ü. Subaortik darlıklarda cerrahi tedavinin zamanlaması. Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi 2004;12(3): 169-71.
3. Koz C, Yokuşoğlu M, Baysan O, Uzun M. Biküspid aort kapağı ve diskret subaortik membranın neden olduğu sol ventrikül çıkış yolu tıkanıklığı. Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol 2008;36(7):470-2.
4. Cohen L, Bennani R, Hulin S, et al. Mitral valvar anomalies and discrete subaortic stenosis. Cardiol Young 2002;12:138-46.
5. Brauner R, Laks H, Drinkwater DC Jr, Shvarts O, Eghbali K, Galindo A. Benefits of early surgical repair in fixed subaortic stenosis. J Am Coll Cardiol 1997;30:1835-42.
6. Van Arsdel G, Tsoi K. Subaortic stenosis: At risk substrates and treatment strategies. Cardiol Clin 2002;20:421-9.
7. Erentuğ V, Bozbuğa NU, İzgi A, Erkılnç A, Akvardar EA, Kıralı K, İpek G, Akıncı E, Yakut C. Hipertrofik kardiyomiyopatide cerrahi tedavi. Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi 2004;12(2): 94-7.

CİVA VE BİLEŞİKLERİNİN İNSAN SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİSİ VE ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

Özlem SÖĞÜT
Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Analitik Kimya Anabilim Dalı, İzmir

The Effect of Mercury And Mercury Compounds on Human Health and Determination Methods of Mercury

ÖZET

Bu derleme, insanlık tarihi boyunca hep ilgi çekmiş ve birçok bilim adamının üzerinde çalışmalar yapmış olduğu civa elementinin ve bileşenlerinin karakteristik özellikleri, toksikolojik açıdan önemi, biyolojik ve çevre örneklerinde kullanılan analiz yöntemleri hakkında bilgiler içermektedir.

SUMMARY

This review involved the characteristics properties, toxicity and determination in biological and environmental samples of mercury and mercury compounds that is the throughout interest of mankind history and worked on it by several scientists.

Anahtar Kelimeler:

Civa, insan sağlığı,
ölçüm yöntemleri

GİRİŞ

Çeşitli yönleriyle ilgi çeken civa, insanlık tarihine de facialarla damga vurmuştur. Japonya'da Minimata (1956) ve Niigata (1965) şehirlerinde, Irak'ta, (1961, 1972) Pakistan'da (1963) ve Guetemala'da (1966) yaşanan civa zehirlenmeleri sonucu, birçok insan hayatını kaybetmiş, birçoğu ise yaşamlarının kalan bölümlerinde oldukça kötü zamanlar yaşamaya mahkûm kalmıştır (1). Civanın, bilim ve teknoloji çalışmaları açısından önemli ve başarılı bir yeri bulunmasına karşın, tehlikeli olduğu anlaşılmış ve insanlara zararlı olabilecek her türlü kullanım alanına karşı önlem alabilmek için analizi ve toksikolojisi hakkında geniş ve yoğun araştırmalar başlamıştır. Yapılan çalışmalar günümüze kadar devam etmektedir.

Civa, doğada özellikle metalik ve inorganik formda bulunmaktadır. Doğada bulunan civanın; %80'i katı atıkların, fosillerin yanması, madenlerin işlenip eritilmesinden, %20'si kullanılan gübreler, termometreler, fungusid ilaçlar ve pil bataryalarından gelmektedir (2,3).

Civa; gümüş, altın ve birçok metal ile "amalgam" adı verilen alaşımları oluşturularak, yaklaşık ikiyüz yıldır kullanılmaktadır. Dişlerin tedavisinde kullanılan amalgam dolguların %50 si civa, kalanın en önemli kısmı gümüş ve az miktarı da bakır, kalay ve çinkodur (4).

Key Words:

Mercury, human health,
determination methods

Yazışma Adresi:

Doç. Dr. Özlem SÖĞÜT
Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Analitik Kimya Anabilim Dalı, İzmir
Tel: 0-232- 311 40 66
E-mail: ozlem.sogut@ege.edu.tr

CİVA BİLEŞENLERİ

1. Metalik civa

Parlak, kokusuz, sıvı, gümüş renginde olup, özellikle termometrelerde kullanılan civa formudur. Oda sıcaklığında buharlaşabilir. Doku bütünlüğü bozulmamış, gastrointestinal sistem (GİS)'den metalik civa emilemez ama GİS'de sorun varsa, metalik civa GİS'ten kolaylıkla emilebilir. Metalik civa GİS'de buharlaşabilir ve civa buharı şeklinde müköz membranlardan (ağız, özafagus ve barsak müköz membran vb.) alınabilir. Havada bulunan metalik civa buharının %80'i akciğerler yoluyla solunabilir ve akciğer müköz membranlarından emilerek edilerek sistemik dolaşıma katılır.

Yüksek düzeylerde civa maruziyeti sonrası, ölümün ana nedeni akciğer hasarıdır. Pulmoner ödem, bronş epitelyumunda erozyon, asidoz, koma ve ölüm görülebilir. Öksürük, ateş, titreme, halsizlik, dispne, gıngivitis, halüsinasyonlar, nörolojik bulgular, ellerde ve ayaklarda eritem ve soyulma görülebilir (5). Karın ağrısı, kas krampları, dermatit, ishal ve metalik tat hissi de oluşabilir. Kronik civa maruziyetinde ekstremitelerde persistan istemsiz hareketler, ambiopi, polinoropati, ödemli diş bozuklukları görülebilir (6,7).

Civa buharı, deri yoluyla da vücuda alınabilir. Plasentadan çok kolay geçebilir ve fetüsün gelişmekte olan beyin dokusu üzerine nörotoksik etkileri vardır. Anne sütüne direkt geçebilir. Metalik civa; özellikle karaciğer, böbrekler, beyin ve immün sistem hücreleri üzerine toksik etkilidir. Ayrıca, beyinde metalik civa çok hızlı bir şekilde inorganik cıvaya dönüşür. Dental amalgamların içeriğinde %47.3 elementel civa bulunmaktadır. Amalgamlardan devamlı olarak toksik civa buharının yayıldığı olduğu düşünülmektedir (8).

2. İnorganik (merkurik) civa

Civanın karbon atomu içermeyen maddelerle kombine şeklidir. İnorganik civa; beyaz toz şeklinde veya kristaller şeklinde bulunabilir. Civa tuzları, bir çeşit inorganik civa (merkuriknitrat gibi) olup, en sık kullanılanı civa klorür'dür. Civa klorür, ilaç sanayinde ve ağır sanayide hammaddelerin işlenmesinde kullanılmaktadır. Sağlam GİS'den emilemez, kan beyin bariyeri (KBB)'ni geçemez. Ancak 18-24 aylık bebeklerde, KBB tam olarak oluşmadığı için bu dönemde, inorganik civa santral sinir sistemine (SSS) kolaylıkla geçebilir. Doku bütünlüğü bozulmuş GİS'den, deriden ve plasentadan emilebilir. Anne sütüne metalik cıvaya oranla daha az geçer. Civanın bu türü, özellikle böbrek üzerine toksik etkilidir. Proteinüri, idrarda granüler silendir, tübüler hasara bağlı piyüri, nefrotik sendrom, oligoüri ve anüriye yol açabilirler. Civa tuzları KBB'ni kolayca

geçememelerine rağmen, sürekli veya ağır etkilenim olmaksızın nörolojik hasara yol açabilirler (9). Oral civa klorürün lethal dozu yaklaşık 1-4 g'dir (10). İnorganik bir civa tuzu olan, keçe şapka yapımında kullanılan civa nitrat, 1860 yılında şapka yapımında çalışan işçilerde "deli şapka işçisi sendromuna" neden olmuştur. Bu durum, civanın SSS üzerindeki toksik etkisine bağlı davranış bozukluklarının izlendiği bir klinik tablo olarak tanımlanmıştır.

Organik civa

Civanın karbon atomu veya karbon içeren bileşiklerle kombine şekli olup civanın en toksik formudur. Organik civanın en sık karşılaşılan formları; metil civa ve etil civadır. Organik civa formları yağda erir. KBB'ni ve plasentayı kolaylıkla geçer. GİS'den çok hızlı emilir ve metalik cıvada olduğu gibi organik civa buharı deriden ve akciğerlerden emilebilir (10). Sadece metil civa deriden emilemez. GİS kanaldan emilen metil civa hızla kana geçer ve beyinde merkurik cıvaya (inorganik form) çevrilir. Bu çevrilme oldukça yavaştır. Etil civa içeren tiyomersol ise beyin tarafından alınır ve önce etil cıvaya sonra merkurik cıvaya çevrilir. Bu çevrilme daha hızlıdır. En önemli hedef organ beyindir. Dışarıdan merkurik civa şeklinde alındığında en önemli hedef organ ise böbrektir. Civa sedimentlerde metilleyici bakteriler etkisi ile metil veya dimetil cıvaya dönüşebilir. Oluşan metil civa daha sonra toprak veya suya geçebilir. Suda yaşayan canlılar, metil cıvayla kontamine yiyecekleri yediğinde, civa canlıların çeşitli dokularında birikir. Özellikle kılıç balığı, uskumru, tuna balığı ve köpek balığı gibi büyük balıklarda daha fazla civa depolanabilir. Food and Drug Administration (FDA); balıklardaki maksimum civa düzeyini 1 mg L-1 olarak sınırlandırmıştır (11).

Thiomersal (sodyum etil civa tiyosalisilat), 1930'lardan beri aşılarda (örneğin; DBT, hepatit B ve bazı Hemofilus influenza aşılarında), göz damlalarında, kontakt lens solüsyonlarında yaygın olarak kullanılan organik bir civa bileşiğidir (12). Antijen ve antikorları stabilize etmek, viral kültürlerde bakteri çoğalmasını engellemek için kullanılmaktadır. 3 mg kg⁻¹ ile birkaç 100 mg kg⁻¹ arası miktarlarda thiomersal içeren etkilenimlerde, akut civa zehirlenmesi olguları bildirilmiştir. Bu olgular arasında, thiomersal içeren gamaglobülin ve hepatit B immünglobülin, verilmiş olması gerekenden 1000 misli daha fazla thiomersal içeren kloramfenikol tedavisi, thiomersalle omfalosel tedavisi yapılan hastalarda yerel nekroz, akut hemoliz, akut renal tübüler nekroz, SSS'de değişik düzeylerde harabiyet koma ve ölüm yer almıştır (12).

Civakrom gibi antiseptiklerin, ciltten çok az miktarda

emilmelerine karşın, nadiren enfekte omfaloselde lokal kullanımlarının zehirlenmeyle sonuçlandığı bildirilmiştir. Organik cıva zehirlenmelerinde hafif semptomların yanı sıra ağır parestezi, dizatri, ataksi, görme alanı daralması, işitme kaybı, körlük, mikrosefali, spastizite, paralizi ve koma gelişebilir (13).

Cıva zehirlenmesi

Normal bireylerde kan cıva düzeyi 5 mg L^{-1} nin altındadır. Diş hekimlerinde olduğu gibi meslek icabı sürekli olarak orta derecede cıva maruz kalan kişilerde kan cıva düzeyi 15 mg L^{-1} ye kadar yükselebilir. Cıvanın letal dozu 1 g 'dır. Metalik cıva buharının, acil yaşam tehdidi oluşturan miktarı ise, 10 mg m^{-3} tür.

İnorganik cıva intoksikasyonunda, kan cıva düzeyi 200 mg L^{-1} üzerinde iken, organik cıva intoksikasyonunda ise 50 mg L^{-1} 'nin üzerindedir. Saçta ölçülen cıva düzeyi, 50 mg mL^{-1} 'yi aştığında insanda sinir hasarları başlayabilir (13). İdrarda atılım, 50 mg gün^{-1} üzerinde olması ciddi intoksikasyon olduğunu gösterir. Cıva intoksikasyonun tedavisinde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, idrar cıva düzeyinden yararlanılır. Amerikan İlaç ve Gıda Örgütü (FDA) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından günlük maksimum cıva alımı 0.03 mg gün^{-1} olarak veya haftalık maksimum alım sınırı 0.3 mg/hafta olarak belirlenmiştir (günlük 0.4 mg kg^{-1}) (10, 13). Cıva klorür, en toksik inorganik cıva bileşiklerindendir. Ağız yoluyla alındığında $0.5\text{-}2 \text{ gram}$ öldürücüdür. Organik cıvanın öldürücü miktarı, $10\text{-}60 \text{ mg kg}^{-1}$ dir. Kronik olarak $10 \text{ µg kg}^{-1} \text{ gün}^{-1}$ alındığında ise sinir sistemi ve üreme sistemi üzerine toksiktir (14). Bu veriler Tablo 1 de toplanmıştır.

Tablo 1: Cıva intoksikasyonunda cıva düzeyleri

	Intoksikasyon	Letal doz
İnorganik cıva	200 µg L^{-1} *	$0.5\text{-}2 \text{ g kg}^{-1}$
Organik cıva	50 µg L^{-1} *	$10\text{-}60 \text{ g kg}^{-1}$
Metalik cıva buharı	10 mg m^{-3}	

*Kandaki cıva düzeyleri

Cıva zehirlenmesinin belirtileri

Cıva, solunum yolu ile alınmışsa, ağız mukozasında, irritasyon (tahriş), yaralar görülebilir. Sindirim yolu ile alınmışsa; mide ve karın ağrısı, kusma ve kanlı ishal vardır. GİS bütünlüğü bozulur. Baş ağrısı, ataksi, konvülsiyon gelişir (4). Akut zehirlenmede; ağız iltihabı, metalik tat, pis ağız kokusu, kolayca kanayan diş etleri, dişlerin sallanması, hipersalivasyon, uykusuzluk, solukluk, bitkinlik, sempatik aktivitede artma, kas ağrısı, albüminüri, ishal ve deride döküntüler gözükürken, kronik zehirlenmede; ilerleyici sinir

bozuklukları, halsizlik, el, kol, baş ve dilde tremor, konuşmada tutukluk ve kekemelik görülebilir (14,15). Zehirlenmeden uzun yıllar sonra bile, SSS üzerinde patolojiler ortaya çıkabilir. Dokularda, bağlı formda bulunan depo formundaki cıva yavaş yavaş kana geçerken, en son SSS'de depo edilen cıva salınmaktadır.

Cıva zehirlenmesinin tanısı

Ağır metal zehirlenmelerinin tanısında kan testlerinden faydalanılır. Ancak cıvayı, şelatörler ajanlarla dokulardan ayırmak zordur. Cıva, intoksikasyondan sonra çok kısa bir süre kanda kalabilmektedir. Vücuttan hızlıca elimine edilmezse karaciğer, böbrek, GİS ve beyindeki sülfidril içeren enzim ve proteinlere bağlanmaktadır. Kan, idrar ve saç cıva düzeyleri vücuttaki cıva düzeyi hakkında kesin bilgi vermez. Karaciğer, böbrek ve GİS 'de var olan cıvanın miktarını direkt ve net bir şekilde göstermek için tek yol organ biyopsisidir.

Cıva toksisitesinde asıl sorun, organizmada ne kadar cıva olduğu değil, var olan cıvanın organizmaya nasıl bir toksik etki yaptığıdır. Cıva intoksikasyonunda, birçok laboratuvar testi yapılabilmektedir. Ancak bunlar çok spesifik testler olmayıp, birçok ağır metal intoksikasyonunda, bu testlerde aynı değişiklikler izlenebilmektedir.

Cıva zehirlenmesinin tanısında, çeşitli laboratuvar testlerinden yararlanılır. İdrar testlerinde, artmış yağ asidi metabolitleri, laktat, hidroksetilglutarat, 3-metil histidin, sarkozin, pirolglutamat, vanilmandelat, homovanilat, koproporfin, prekoproporfin gözlenir. İmmün sistem testlerinde, artmış total Ig E ve CD3+ ve CD26+ hücreleri, azalmış total IgG ve IgG, CD8+ hücreler, NK (doğal katil) hücreler gözlenir. Diğer kan testleri, azalmış süperoksit dismutaz, azalmış redükte glutatyon, azalmış glutatyon peroksidaz, artmış lipit peroksitler, artmış kan ve/veya platelet serotonin, artmış epinefrin ve/veya norepinefrin düzeyleridir.

Cıva toksisitesi olan bir kişide tüm laboratuvar testleri pozitif olmayabilir. Bununla birlikte; cıva dışındaki diğer maddelerin toksisitesinde de bu testlerde değişiklikler olabilir. Cıva, en çok immün sistemi ve SSS'ni etkileyebilir. Fiziksel muayenede, bu organlara ait patolojik bulgular izlenebilir. Cıva zehirlenmesinde, fiziksel muayenede izlenebilen anormallikler şöyle sıralanabilir; dilate pupiller, ellerde ve ayakta terleme, patolojik refleksler (sıklıkla Babinski refleksi), aktif diz refleksleri (hiperaktif

patellar refleks), deride raşlar ve ekzema, ve taşikardi.

CİVA ÖLÇÜMÜ

Civa tayinlerinde; genellikle çok düşük derişimlerle çalışıldığı için, kullanılan kap ve malzemelerin ayrıntılı temizlik işlemine, civa içeren örneğin alınmasından analizine kadar türlerin birbirlerine dönüşmeden korunmasına dikkat edilmelidir. Çoğunlukla biyolojik örneklerde, civa eser düzeyde bulunduğu için, türlere duyarlı tayin yöntemlerine gereksinim duyulmaktadır. Katı örnekler, HNO₃, BrCl, H₂SO₄, KMnO₄ gibi asidik ve yükseltgen karışımlarla açık kaplarda dikkatlice veya tercihan kapalı asit bombardımanında bozundurulur. Bu amaçla, son yıllarda mikrodalga örnek bozundurma sistemlerinin kullanımı yaygınlaşmıştır. Soğuk buhar atomik absorpsiyon spektrofotometresi (CVAAS)

CVAAS yöntemi ile, kan plazması veya idrar gibi biyolojik örneklerde ölçüm yapılabilir. Bu yöntemle civa ölçümü yapılırken; örnek güçlü bir oksidan ajanla muamele edilir, işlem sonunda tüm civa formları Hg⁺² formuna döner. İnorganik civa ölçülürken oksidan ajanla muamele etmeye gerek yoktur. Daha sonra güçlü indirgen bir reaktifle örnek muamele edilerek Hg⁺² formundaki tüm civa molekülleri Hg⁰'ye dönüştürülür. İndirgeyici ajan olarak %20'lik hidroklorik asit solüsyonu ile hazırlanmış %25'lik kalay klorür kullanılabilir. Son olarak örnek argon gazından geçirilir. Bu sayede, her tür örnekte $\mu\text{g L}^{-1}$ düzeyindeki civa, iyi bir kesinlik ve yüksek duyarlılıkla tayin edilebilir. Saç, idrar, kanda, amalgam dolgularında, balık etinde bulunan civanın miktar tayinine ilişkin, CVAAS ile yapılan çeşitli çalışmalar vardır (16-19).

Duyarlılığı artırmak için, altın- amalgam tuzaklarda civayı toplamak, tercih edilen bir deriştirme yöntemidir. Alternatif olarak, civa bileşikleri indirgeme öncesi bir tuzakta toplanabilir. Matriks etkisinin olmaması ve ön hazırlama gerektirmemesi en büyük avantajıdır. Tayin sınırı 0.035- 7.06 $\mu\text{g kg}^{-1}$ arasındadır (20). Toplayıcı olarak uygun bir reçine veya absorban kullanılmaktadır (21). Enjeksiyona akış sistemlerinin (FI) AAS'ne bağlanması ile yöntemin, daha hassas ve daha hızlı bir kullanılması sağlanmıştır. Barbosa ve arkadaşları, tüm kanda yaptıkları araştırmalarda, 0.3 mL kan örneği ile FI-CVAAS yöntemin tayin sınırını 0.2 $\mu\text{g L}^{-1}$ olarak bulunmuşlardır (22). Yakın zamanda; yanma AAS, çevre ve biyolojik örneklerde, civa tayininde

kullanılmaya başlanmıştır. Ön işleminin olmaması ve ucuz olması nedeniyle tercih edilen bir yöntemdir (23). Tırnak, saç gibi biyolojik örnekler, atmosfer ve doğal kaynaklardaki civa miktarları bu yöntemle tayin edilmektedir. Cizdziel ve arkadaşları, yanma CVAAS'nin tayin sınırını 0.016- 0.2 $\mu\text{g L}^{-1}$ olarak tespit etmişlerdir (24).

Soğuk Buhar Atomik Floresans Spektroskopisi (CVAFS)

Atomik floresans spektroskopisi (AFS), özellikle soğuk buhar yöntemi ile eşleştirildiğinde oldukça popüler bir yöntem olmuş; kolay kullanımı ve çok düşük tayin sınırı nedeniyle, civa analizlerinde AAS'nin yerini almıştır. Morita ve arkadaşları, civa tayini için AFS metodunu, çalışmalarında detaylı bir şekilde tanımlamışlardır (25). Bu yöntem, tüm örneklerdeki civanın Hg⁺² çözeltisine dönüştürülmesi için yakma işlemi, indirgeyici ajan ilavesi Hg⁰ ya dönüştürülmesi, Hg⁰ nın gaz- sıvı ayırıcı ile alınması, gaz taşıyıcısının kurutulması ve altın cartridlerin üzerinde civanın toplanması, hızlı ısıtma ile altın tuzaklardan civanın salınımı ve Hg⁰ nın CVAFS de tayini basamaklarından oluşmaktadır (26). CVAFS'nin belirleme sınırı 0.001 – 0.01 $\mu\text{g L}^{-1}$ 'dir. Kan serumunda yapılan analizlerde, tayin sınırı 0.025 $\mu\text{g L}^{-1}$ olarak tespit edilmiştir (27, 28).

AFS'de hassasiyeti arttırmak için AAS'de olduğu gibi çeşitli adsorbanslarla ön zenginleştirme tekniklerinden yararlanılmaktadır. Bunlardan biri, yün kolon kullanılmasıdır (29). Elektrotermal buharlaştırma yöntemi ile civanın AAS ve AFS tayininin yapılması mümkündür (30). Endüktif olarak eşleşmiş plazma spektrometresi (ICP), Kütle Spektrometresi (MS)

80'li yılların ikinci yarısından sonra, bilgisayar teknolojisindeki gelişmeler sayesinde kolaylıkla otomasyona gidilmesi ile ICP ve ICP-MS'i sadece araştırma amaçlı olmaktan çıkartılıp, rutin analizlerde (Su analizleri, kan, idrar, vb) de kullanılmaya başlanmıştır. Bir analitik cihaz olarak ICP-MS iki ünitenin bileşimi olarak düşünülebilir, indüktif olarak eşleştirilmiş plazma (ICP) ve kütle spektrometresi (MS). Analizi yapılan örnekteki elementler, ICP de iyonlaştırıldıktan sonra kütle spektroskopisine gönderilirler ve burada kütle/ yük (m/z) oranlarına göre ayrılıp ölçülürler. ICP-MS; direk, hızlı ve uygun kütle aralığıyla, çözeltide eser element tayinine uygundur. Birçok element için gözlenebilme sınırı $\mu\text{g kg}^{-1}$ nin altındadır. Diğer atomik spektrometrik

tekniklerle de eşleştirilebilen örnek gönderme sistemleri (hidrür oluşturma, elektrotermal ısıtma, lazerle parçalanma, akışa enjeksiyon sistemi, çeşitli sisleştiriciler vb.) aynı şekilde ICP-MS ile de kullanılabilir (31).

Hight ve ark., Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (HPLC) ile ICP-MS si eşleştirerek yaptıkları çalışmada, deniz ürünlerinde metil civa miktarını $0.055\text{--}2.78\ \mu\text{g kg}^{-1}$, inorganik civa miktarını $0.014\text{--}0.137\ \mu\text{g kg}^{-1}$ olarak bulmuşlardır ve metil civa için tayin sınırı $0.007\ \mu\text{g kg}^{-1}$ iken inorganik civa için $0.005\ \mu\text{g kg}^{-1}$ dir (32). LC- ICP-MS ile kanda yapılan analizlerde metil civa miktarı $0.1\ \mu\text{g L}^{-1}$, inorganik civa miktarı $0.25\ \mu\text{g L}^{-1}$ olarak bulunmuştur (33). X-Işını Absorpsiyon, Emisyon ve Floresans Spektrometresi (XRA, XRE, XRF)

İn vitro çalışmalar için, yukarıda belirtilen spektroskopik ve elektrokimyasal yöntemler civa analizinde kullanılırken, in vivo analizler için X- ışını emisyon ve floresans yöntemleri geliştirilmiştir. Kemik, karaciğer ve böbrek biopsi örneklerinde, civa analizi çeşitli araştırmacılar tarafından yapılmıştır. Börjesson ve ark. termometre fabrikasında ve kloroalkali endüstrisinde çalışanların, böbrek korteksindeki analizlerde civa miktarını $54\ \mu\text{g g}^{-1}$ olarak bulmuşlardır (34). Bunun yanında, in vitro çalışmalarda da XRF'dan yararlanılmaktadır. Diş dolgularında kullanılan amalgamın içerdiği civanın çeşitli etkilerinin incelendiği çalışmalarda yine bu yöntemin kullanıldığı görülmektedir (1).

X-ışını absorpsiyon spektroskopisi, örneği bozmaması, element için spesifik olması, düşük konsantrasyonlarda duyarlı olması ve az miktarda örneğin yeterli olması nedeniyle tercih edilen bir yöntemdir. Kaliforniya sahillerine, madenlerin kirletici etkisini inceleyen bir çalışmada $230\text{--}1060\ \mu\text{g g}^{-1}$ civa bulunmuştur (35).

Elektrokimyasal yöntemler

Spektroskopik yöntemlerin ön işlemler gerektirmesi, bu işlemler sırasında zaman kaybının çok olması, örneğin kontamine olması riski nedeniyle, elektrokimyasal yöntemler civa analizinde kullanılmaya başlanmıştır. Ultra düzeydeki toplam civa analizi için, altın elektrotlar kullanılarak uygulanan, sıyırma voltametri kullanılabılır. Yüksek hassasiyeti, ön işlem gerektirmemesi, çok düşük düzeylerde analize imkan sağlar. Bu cihaz ile ticari şekerde, $5\ \mu\text{g kg}^{-1}$ düzeyde civanın analizi

yapılabilmektedir (36).

Tek duvarla çevrilmiş karbon tüpün, civa buharını absorplaması ile elde edilen sensör ile ön zenginleştirme yapılarak CVAAS ile tayini ise başka bir yöntemdir. Bu yöntem ile $\mu\text{g mL}^{-1}$ düzeyinde analizler yapmak mümkün olup, yapılan çalışmada civa (II) türleri için tayin sınırı $0.64\ \mu\text{g mL}^{-1}$ olarak tespit edilmiştir (37). Civa analizinde kullanılan yöntemler ve tayin sınırları Tablo 2' de özetlenmiştir.

Tablo 2: Civa ve civa bileşiklerinin analizinde kullanılan yöntemler ve tayin sınırları

Kullanılan Yöntemler	Tayin sınırı ($\mu\text{g kg}^{-1}$)
Altın amalgam tuzak CVAAS	0.035 – 7.06
FI CVAAS	0.2
CVAAS	0.001 – 0.01
Yanma AAS CVAAS	0.016– 0.2
ICP-MS	$< \mu\text{g kg}^{-1}$
HPLC-ICPMS	0.005
TXRF	5
XAFS	100

SONUÇ

Civa ve civa bileşikleri, pek çok kaynaklardan çevreye yayılmaktadır. Havadan ve sudan gelen civa, bitkinin yaprak ve köklerinde depolanarak çeşitli yollardan insanlar tarafından alınmaktadır. Dişlerde dolgu maddesi olarak kullanılması ile sindirim ve solunum yolu ile kana karışmaktadır. İnsan sağlığı için önemli zararları olan civanın ölçümü, büyük önem taşımaktadır. Derlemede, anlatılan yöntemlerin birbirine çeşitli üstünlükleri vardır. Analiz yapılacak örnek miktarı, örnek sayısı, örnekteki civa miktarı, analiz için yöntem seçilmesinde etkindir. Analizi yaparken, bu etkenlerin göz önüne alınması gerekmektedir. Ölçümün; daha kısa sürede, yüksek hassasiyetle, ucuz bir şekilde yapılması da önemlidir. Bu nedenle, yeni yöntemlerin geliştirilmesine, olan yöntemlerin modifiye edilerek geliştirilmesine çalışılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Bennun L, Gomez J. Determination of mercury by total reflexion X-ray fluorescence using amalgam with gold. Spectrochim. Acta Part B 1992; 52: 1195- 1200
2. <http://www.epa.gov/ttn/oarpg/naaqsfm14.07.2010>
3. Wang Q, Kim D, Diyonysiou DD; Sorial GA, Timberlake D. Sources and remediation for mercury contamination in aquatic systems- aliterature review. Environ Poll 2004; 131: 323- 326
4. Bates MT. Mercury amalgam dental fillings: A epidemiologic assessment. Int. J. Hyg. Environ. Health 2006; 209: 309- 316

5. Fisher JF, Amler SN. Mercury exposure: Evaluation and intervention the inappropriate use of chelating agents in the diagnosis and the treatment of putative mercury poisoning. *NeuroToxicology* 2005; 26: 691-699
6. Ngim CH, Foo SC, Boey KW, et al. Chronic neurobehavioral effects of elemental mercury in dentists. *British J Industrial Medicine* 1992; 49: 782-790
7. Liang YX, Sun RK, Chen Z0, Li LH. Psychological effects of low exposure to mercury vapor: Application of computer-administered neurobehavioral evaluation system. *Environ. Research* 1993; 60: 320-327
8. Akcan BA, Dursun O. Toxicity of mercury, civa zehirlenmeleri. *J Current Pediatric* 2008; 6: 72.75
9. Langford NJ, Ferner R. Toxicity of mercury. *Journal of Human Hypertension* 1999; 13:651
10. Holmes P, James ICAF, Levy LS. Is low-level environmental mercure exposure of concern to human health. *Sci Total Environ* 2009; 408: 171-182
11. <http://www.fda.gov/food/foodsafety/productspecificinformation/seafood/foodbornepathogenscontaminants/methylmercury/ucm115644.htm>
12. Yurdakok K. Thiomersal ve aşılar, Hacettepe Tıp Dergisi 2006; 37: 35-42
13. Pehlivan M, Pehlivan E. Özler MA. İnsan sağlığı üzerine civa ve civa bileşiklerinin etkisi. *Çevre Dergisi* 1993; 5: 33-35.
14. T.C. Sağlık Bakanlığı, RSHMB, Hifzıssıhha Mektebi Müdürlüğü. Birinci Basamağa Yönelik Zehirlenmeler Tanı ve Tedavi Rehberleri 2007 Sayfa: 227-232
15. www.millipediarti.org.tr/bildiriler/pp-409htm. 14.07.2010
16. Gill U, Bigras L, Schwartz H. Routine, automated determination of in organic and total mercury in multimedia using cold vapour atomic absorption spectrometry. *Chemosphere* 2004;56: 1097-1103
17. Torres DP, Antunes Vieira M, Schwingel Ribeiro A, Curtius AJ,. Determination of inorganic and total mercury in biological samples treated with tetramethlyammonium hydroxide by cold vapor atomic absorption spectrometry using different temperatures in the quartz cell. *J Anal Atm Spectrom* 2005;20: 274- 289
18. Tezel H, Ertas OS, Ozata F, Erakın C, Kayali A. Blood mercury levels of dental students, dentists at a dental school. *Brith Dent J* 2001; 191: 449-452
19. Ertas OS, Tezel H. A validated cold vapour AAS method for determining mercury in human red blood cells. *J Pharm Biomed Anal* 2004; 36: 893-897
20. Costley CT, Mossop KF, Dean JR, Garden LM, Marshall J, Carroll J. Determination of mercury in environmental and biological samples using pyrolysis atomic absorption with gol amalgamation. *Anal Chim Acta* 2000; 405: 179- 183
21. Ferrura N, Cerutti S, Salonia JA, Olsina RA, Martinez LD. Online preconcentration and determination of Hg in biological and environmental samples by cold vapor atomic absorption. *J. Hazardous. Mater.* 2007;141: 693-699
22. Barbosa F Jr, Palmer CD, Drug FJ, Parsons PJ. Determination of total mercury in whole blood by flow injection cold vapor atomic absorption spectrometer with room temperature digestion using tetramethlyammonium hydroxide. *J Anal At Spectrom* 2004; 19: 1000-1009
23. Sergi D, Paola M, Xavier Q, Bayona JM. Total mercury in the hair of children by combustion atomic absorption spectrometry (COmb-AAS). *J Anal Toxicol* 2007; 31: 144-149
24. Cizdziel JV, Tolbert C, BrownG. Direct analysis of environmental and biological samples for total mercury with comparison of sequential atomic absorption and flouresece measurements from single combustion event. *Spectrochim Acta Part B* 2010; 65: 176-180
25. Morita H, Tanaka H, Shimanura S. Atomic flourescence spectrometry of mercury: principles and developments. *Spectrochim Acta Part B* 1995; 50:69-84
26. Gremillion P, Cizdziel J. Caudal fin mercury as a predictor of fish-muscle mercury. *Environ Chem* 2005; 2: 96-99
27. Aranda PR, Gil, RA, Moyana S, Devito I, Martinez LD. Slurry sampling in serum blood mercury determination CV-AFS. *J Hazar Mater* 2009;161: 1399-1403
28. Cai Y. Speciation and analysis of mercury, arsenic, and selenium by atomic flourescence spectrometry. *Trends Anal Chem* 2000;19: 62-66
29. Tirtam V, Goulding S, Henden E. Application of a wool column for flow injection online preconcentration of inorganic mercury(II) and methylmercury species prior to atomic flourescence measurement. *Talanta* 2008; 76: 1212-17
30. Dufold DA, Lafleur JP, Lam R, Skinner CD, Salin ED. Induction heating electrothermal vaporizatio for direct mercury determination in a single human hair by atomic flourescence and atomic absorption spectrometry. *J Anal At Spectrom* 2007; 22: 326-329
31. Ertas Söğüt Ö, Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry ICP-MS. *Biyolojik Bilimlerde*

Araştırma Yöntemleri Yaz Okulu 2002: 247-255

32. Hight SC, Cheng J. Determination of methylmercury and estimation of total mercury in seafood using high performance liquid chromatography HPLC and inductively coupled mass spectrometry ICP-MS. Method development and validation. Anal Chim Acta 2006; 567: 160-172

33. Rodriguez JL, Sauza SS, Sauza VCO, Barbosa F Jr. Methylmercury and inorganic mercury determination in blood by using liquid chromatography with inductively coupled plasma mass spectrometry and a fast sample preparation procedure. Talanta 2010; 8: 1158-1163

34. Börjesson J, Matisson S, Alpsten M. Trace element concentrations studied in vivo using X-ray fluorescence analysis. Appl Radiat Isot 1998; 49: 437-445

and speciation of mercury-bearing mine wastes using X-ray atomic X-ray absorption spectroscopy. Sci Total Environ 2000; 231: 157-168

36. Sancha D, Deban L, Barbosa F, Panda R, Vega M. Determination of mercury in refined beet sugar by anodic stripping voltametry without sample pretreatment. Food Chem 2001; 74: 527-531

37. Safavi A, Malaki N, Doroodmand MM. Fabrication and a selective mercury sensor based on the adsorption of cold vapor of mercury on carbon nanotubes: determination of mercury in industrial waste water J Hazard Material 2010; 173: 622-629

35. Kim CS, Brown Jr GE, Rytuba JJ. Characterization

*F. Şule Afşar,

**Figen İşleten

* İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Dermatoloji Kliniği

** İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları
ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Biyokimya Laboratuvarı

ALOPEŞİ AREATALI ÇOCUKLARDA TİROİD FONKSİYON TESTLERİ BOZUKLUKLARI VE TİROİD OTOANTİKORLARININ PREVALANSI

Prevalance of Thyroid Function Test Abnormalities and Thyroid Autoantibodies in Children With Alopecia Areata

ÖZET

Amaç: Alopesi areata yama şeklinde veya yaygın saç kaybı ile karakterize skatrisiyel olmayan bir saç hastalığıdır. Etiyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, otoimmün hastalıklar ve endokrin disfonksiyonla ilişkisi bildirilmiştir. İlişkili olduğu durumlardan biri de tiroid hastalıklarıdır. Bu retrospektif çalışmada alopesi areata tanısı almış çocuklardaki tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikorlarına ait bozukluğun prevalansını belirlemek ve sonuçları literatürle karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler:

Çocuk, tiroid fonksiyon testleri,
alopesi areata, otoimmünite

Gereç ve Yöntem: Pediatrik dermatoloji polikliniğinde alopesi areata tanısı almış çocuk hastalara ait tiroid fonksiyon testlerini (ST3, ST4 ve TSH) ve tiroid otoantikorlarını (TgAb ve TPOAb) içeren laboratuvar kayıtları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Yaşları 1-15 arasında değişen toplam 110 hastanın (60 erkek, 50 kız) yaş ortalaması 7.65 ± 3.42 olarak bulundu. Yirmi (%18.2) hastada tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikorlarına ait bozukluk saptandı. On yedi (%15.4) hasta subklinik hipotiroidi, 2 (%1.8) hasta hipotiroidi, 1 (%0.9) hasta ötiroid olarak değerlendirildi. Tiroid otoantikorları 2 (%1.8) hastada pozitif bulundu ve bu hastalar otoimmün tiroidit olarak değerlendirildi.

Key Words:

Child, thyroid function tests,
alopecia areata, autoimmunity

Sonuç: Alopesi areatalı çocuk ve ergenlerde daha önce bildirilen tiroid hastalıkları prevalansı %17.5-24.4 arasında değişmekte olup, bu çalışmada saptanan %18.2'lik prevalans literatür ile uyumludur. Ayrıca, bu hastalarda %15.4 olarak saptanan subklinik hipotiroidi oranı bunlarda uzun dönemde aşikar hipotiroidi gelişme riskine dikkat çekmektedir. Bu nedenle alopesi areatalı çocuklarda tiroid fonksiyon testlerinin ve tiroid otoantikorlarının araştırılmasını önermekteyiz.

Yazışma Adresi:

Dr. F. Şule Afşar
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Dermatoloji Kliniği
E-posta: suleafsar@hotmail.com

ABSTRACT

Objective: Alopecia areata is a non-scarring hair disorder characterized by patchy or extensive hair loss. Although its pathogenesis is not fully known, its association with autoimmune disorders and endocrine dysfunction has been reported. One of its associations is with thyroid diseases. The purpose of this retrospective study was to determine the prevalence of thyroid function test and thyroid autoantibody abnormalities in children diagnosed as alopecia areata and compare the results with literature.

Material and Method: The laboratory documents of thyroid function tests (FT3, FT4, and TSH) and thyroid autoantibodies (TgAb and TPOAb) belonging to pediatric patients diagnosed as alopecia areata were studied retrospectively.

Results: The mean age of the total 110 pediatric patients (60 males, 50 females) who ranged in age from 1 to 15 years was found to be 7.65 ± 3.42 . Thyroid function test and thyroid autoantibody abnormalities were detected in 20 (18.2%) patients. Seventeen (15.45%) patients were evaluated as subclinical hypothyroidism, 2 (1.8%) were evaluated as hypothyroidism, and 1 (0.9%) was evaluated as euthyroidism. Thyroid autoantibodies were found to be positive in 2 (1.8%) patients, and they were evaluated as autoimmune thyroiditis.

Conclusion: Previously reported prevalence of thyroid disease in children with alopecia areata ranges from 17.5% to 24.4%, and the prevalence of 18.2% determined in this study is compatible with the literature. Also, the 15.4% rate of subclinical hypothyroidism determined in these patients points to the risk of development of overt hypothyroidism in them in long term. Thus, we suggest that thyroid function tests and thyroid autoantibodies should be analyzed in children with alopecia areata.

GİRİŞ VE AMAÇ

Alopesi areata (AA) klinik olarak heterojen bir hastalık olup saçlı deri veya herhangi bir deri bölgesinde skatrisyel olmayan kıl kaybı ile karakterizedir. Cinsiyet ayrımı göstermeksizin her yaş grubunda ortaya çıkabilir (1). Etkilenen kişilerde önemli bir psikolojik ve emosyonel sıkıntı nedeni olan alopesi areatanın tahmini hayat boyu ortaya çıkma riski %1.7'dir (2,3).

AA'nın etiyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte otoimmün hastalıklar ve endokrin

disfonksiyonla birlikteliği bildirilmiştir (4,5). Otoimmün tiroidit, lupus eritematozus, vitiligo, miyastenia gravis, diabetes mellitus tip I ve pernisiyöz anemi birlikte görülebildiği otoimmün hastalıklardır (6). Her ne kadar AA ile birlikte görülen tiroid hastalığı ve tiroid fonksiyon bozukluklarına ait prevalans üzerinde bir fikir birliği yoksa da, genel popülasyonda AA'lı hastalarda tiroid hastalığı prevalansı %7-11 arasında değişmektedir (7,8).

Bu çalışmada AA'lı çocuklardaki tiroid hastalığı prevalansını saptamak ve literatür ile karşılaştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Dermatoloji Polikliniği'ne Nisan 2008-Ocak 2010 tarihleri arasında başvuru ve diğer sistemik ve otoimmün hastalıklar açısından tetkikleri yapılmış AA'lı çocuklara ait laboratuvar bulguları retrospektif olarak incelendi.

Saç kaybının yaygınlığı ve AA'nın tipi göz önünde bulundurulmaksızın, AA'lı çocuklara ait tiroid fonksiyon testleri ve tiroid antikorlarına ait laboratuvar bulguları kaydedildi. Serbest triiyodotronin (ST3) (Referans aralığı: 2.53-5.22 pg/ml), serbest tiroksin (ST4) (Referans aralığı: 0.90-1.67 ng/dl) ve hipofizer tiroidi uyaran hormon (TSH) (Referans aralığı: 0.66-4.14 µIU/ml), tiroglobulin antikor (pozitif titre > 115 IU/ml) ve tiroid peroksidaz antikor (TPOAb) (pozitif titre > 34 IU/ml) (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) ölçüldü.

Bulguların değerlendirilmesinde deskriptif istatistik ve oranların karşılaştırılmasında T test kullanıldı (SPSS versiyon 16.0, Chicago, IL, USA).

BULGULAR

Yaşları 1-15 arasında değişen total 110 AA'lı hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalardan 60'ı (%54.5) erkek, 50'si (%45.5) kız idi (erkek:kız = 1.2:1). Hastaların yaş ortalaması 7.65 ± 3.42 olarak bulundu. 1-5 yaşları arasında 32 (%29.1) hasta, 6-10 yaşları arasında 51 (46.4%) hasta ve 11-15 yaşları arasında ise 27 (24.5%) hasta mevcuttu (Tablo 1).

Tablo 1. AA'lı çocuklarda yaş dağılımı.

Yaş	Hasta sayısı	(%)
1-5	32	(%29.1)
6-10	51	(%46.4)
11-15	27	(%24.5)
Toplam = 110 hasta		

Tiroid fonksiyon testleri ve tiroid antikorlarına ait bozukluk toplam 20 (%18.2) hastada saptandı; bu hastaların 11'i (%55) erkek, 9'u (%45) kız hasta idi. Bunlardan 1 (%0.9) hastada ST3, 2 (%1.8) hastada ST4, 19 (17.2%) hastada TSH bozukluğu saptandı. TgAb pozitifliği 1 (% 0.9) hastada, TPOAb pozitifliği ise 2 (%1.8) hastada mevcuttu. Bu iki antikorun birlikte pozitifliği sadece 1 (%0.9) hastada saptandı. Kız ve erkek hastalar tiroid fonksiyon testleri ve tiroid antikorlarına ait bozukluk açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.929$).

Tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikorlarına ait bozukluk saptanan 20 hastanın 17'sinde (%15.4) TSH düzeyi yüksek, ST3 ve ST4 düzeyleri normal bulunarak subklinik hipotiroidi olarak yorumlandı. Bir (%0.9) hastada TSH düşüklüğü ile beraber ST4 düşüklüğü, 1 (%0.9) hastada ise TSH yüksekliği ile beraber ST3 ve ST4 düşüklüğü mevcuttu. Bu 2 (%1.8) hasta hipotiroidi olarak yorumlandı. Tiroid otoantikorları pozitif olarak saptanıp otoimmün tiroidit tanısı alan 2 hastadan 1'i (%0.9) ötiroid olup sadece TgAb ve TPOAb pozitifliği mevcuttu, 1'inde (%0.9) ise TPOAb pozitifliği ile beraber TSH yüksekliği mevcuttu ve subklinik hipotiroidi olarak değerlendirildi (Tablo 2).

Tablo 2. Tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikorlarına ait bozukluk saptanan AA'lı çocuk hastaların laboratuvar bulguları ve klinik tanıları.

Hasta sayısı (n)	ST3	ST4	TSH	TgAb	TPOAb	Klinik tanı
n=16	Normal	Normal	↑	Negatif	Negatif	Subklinik hipotiroidi
n=1	Normal	Normal	↑	Negatif	Pozitif	Subklinik hipotiroidi + Otoimmün tiroidit
n=1	Normal	Normal	Normal	Pozitif	Pozitif	Ötiroid + Otoimmün tiroidit
n=1	↓	↓	↑	Negatif	Negatif	Hipotiroidi
n=1	Normal	↓	↓	Negatif	Negatif	Hipotiroidi
Toplam n=20						

TARTIŞMA

Sakatrisiyel olmayan saç dökülmelerinin sık nedenlerinden biri olan AA'nın, çocukluk çağıında kızlarda daha sık görüldüğü bildirilmesine karşın (9), bu çalışmada erkek hasta sayısında kızlara göre hafif bir fazlalık (erkek:kız = 1.2:1) saptandı. Sharma ve arkadaşları çocukluk çağıında AA'nın 6-10 yaşları arasında daha sık ortaya çıktığını bildirmişlerdir (9). Bizim olgularımız da %46.4'lük bir oran ile en sık olarak bu yaş aralığında yer aldılar.

AA saç follikülleri self-antijenlerine karşı gelişmiş anormal T hücre yanıtı olmasından dolayı otoimmün bir hastalık olarak kabul edilir (4). Oligoklonal ve otoreaktif olduğu bilinen T lenfositleri predominant olarak peribulber enflamatuvar infiltratta mevcuttur (10). Bu otoimmün etioloji aynı zamanda çeşitli

otoimmün hastalıklar ile ilişkisi, otoantikorların varlığı ve altta yatan çeşitli immunolojik bozukluklar ile de öne sürülmüştür (11). İlişkili olduğu durumlardan biri de tiroid bozukluklarıdır (12). Histolojik çalışmalarda saç folliküllerinin epitelyal hücrelerinde, epidermal keratinositlerde ve tirositlerde CD+3HLA-DR+ lenfositik infiltrasyon gösterilmiştir. Epitelyal hücrelerin yüzeylerinde anormal HLA-DR antijen sunumu HLA-DR T lenfositleri tarafından yapıldığından, aktive T lenfositlerinin AA ve otoimmün tiroidit patojenezinde rol oynadığı varsayılmaktadır (6).

AA'lı çocuk ve ergenlerde tiroid hastalıkları %17.5-24.4 oranında saptanırken, tiroid otoantikor pozitifliği %14 olarak bulunmuştur (11,13). Lenk ve arkadaşları AA'lı çocuk ve erişkinleri kapsayan bir çalışmada tiroid otoantikorlarını %14.6 oranında pozitif saptamışlar, ancak olguların tümünde tiroid fonksiyon testlerini normal olarak değerlendirmişlerdir (14). Yine AA'lı çocuklarda yapılan başka bir çalışmada, hastaların 4.3'ünde hipotiroidizm bulunduğu belirtilmiştir (15). Kurtev ve İliev, AA'lı çocukların %13.3'ünde yüksek TSH seviyeleri, %33.3'ünde ise pozitif tiroid antikorları olduğunu bildirmişlerdir (6). Özdemir ve arkadaşları AA'lı çocuklarda % 17 gibi yüksek bir oranda tiroid otoantikor düzeyinde artış saptamışlardır (16). Başka bir çalışmada AA'lı çocuklarda en sık görülen otoimmün hastalığın %4.3 oranıyla biyokimyasal olarak kanıtlanmış hipotiroidi ile birlikte olan tiroid hastalığı olduğu gösterilmiştir (17).

Çocuk ve erişkinlerden oluşan AA'lı hastalarla yapılan bir araştırmada ise tiroid fonksiyon bozukluğu hastaların %11.4'ünde saptanırken, pozitif tiroid antikorları %25.7 oranında saptanmıştır (18). Ayrıca hipotiroidi öyküsünün AA'ya yakalanma riskini üç kat arttırdığı bildirilmiş, tiroid hastalığı ile AA'nın ilişkisine dikkat çekilmiştir (19).

Bizim çalışmamızda AA'lı çocuklarda saptanan tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikorlarına ait % 18,2 olarak saptanan prevalans literatür ile uyumlu olup, çocukluk çağıındaki AA ve tiroid hastalığı birlikteliğine dikkat çekmektedir. Yine bu çalışmada tiroide ait bozukluk saptanan 20 hastanın 17'sinde (%15.4) subklinik hipotiroidi saptanırken, otoimmün tiroid hastalığına işaret eden tiroid otoantikorlarının sadece 2 (1.8%) hastada pozitif olması anlamlı idi. Subklinik hipotiroidizm serum ST4 düzeyi normal sınırlarda iken, serum TSH düzeyinin yüksekliği ile

karakterizedir (20). Subklinik hipotiroidizm bir laboratuvar tanısı olup, hastalarda tiroid disfonksiyonu ile ilgili belirli klinik bulgu veya semptomlar yoktur (21). Uzun dönemdeki gözlemler, subklinik hipotiroidizmde yıllık %5-10 oranında aşikar hipotiroidizm geliştiğini göstermektedir (22).

Genel popülasyondaki tiroid fonksiyon bozukluğu oranının %10, subklinik hipotiroidi oranının ise %5.8 olduğu göz önünde bulundurulduğunda (23), bizim çalışmamızdaki AA'lı çocuk hastalara ait oranların bunların üzerinde olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak retrospektif olarak yapılan bu prevalans çalışması çocukluk çağında görülen AA'nın tiroid hastalıkları ile olan ilişkisine dikkat çekmektedir. AA'lı çocuklarda tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikörlerine ait bozuklukların literatür ile uyumlu ve genel popülasyona göre daha sık olduğu görülmüştür. Özellikle subklinik hipotiroidinin ileride aşikar hipotiroidiye dönüşme riskinin yüksek olması nedeniyle, AA tanısı alan çocuk hastalarda tiroid fonksiyon testlerinin yaptırılmasını ve tiroid otoantikör düzeylerinin saptanmasını önermekteyiz.

KAYNAKLAR

- McDonagh AJ, Tazi-Ahnini R. Epidemiology and genetics of alopecia areata. *Clin Exp Dermatol* 2002; 25: 405-409.
- Schmidt S, Fischer TW, Chren WW, Strauss BM, Elsner P. Strategies of coping and quality of life in women with alopecia. *Br J Dermatol* 2001; 144: 1038-1043.
- Safavi KH, Muller SA, Suman VJ, Moshell AN, Melton LJ 3rd. Incidence of alopecia areata in Olmsted County, Minnesota, 1975 through 1989. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 628-633.
- Tobin DJ, Orentreich N, Fenton DA, Bystry JC. Antibodies to hair follicles in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 721-724.
- Gilhar A, Ullmann Y, Berkutzi T, Assy B, Kalish RS. Autoimmune hair loss (alopecia areata) transferred by T lymphocytes to human scalp explants on SCID mice. *J Clin Invest* 1998; 101: 62-67.
- Kurtev A, Iliev E. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with alopecia areata. *Int J Dermatol* 2005; 44: 457-461.
- Puavilai S, Puavilai G, Charuwichitratan S, Sakuntabhai A, Sriprachya-Anunt S. Prevalence of thyroid diseases in patients with alopecia areata. *Int J Dermatol* 1994; 33: 632-633.
- Seyrafi H, Akhiani M, Abbasi H, Mirpour S, Gholamrezanezhad A. Evaluation of the profile of alopecia areata and the prevalence of thyroid function test abnormalities and serum autoantibodies in Iranian patients. *BMC Dermatol* 2005; 5: 11.
- Sharma VK, Kumar B, Dawn G. A clinical study of childhood alopecia in Chandigarh, India. *Pediatr Dermatol* 1996; 13: 372-377.
- Hordinsky M, Ericson M. Autoimmunity: alopecia areata. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2004; 9: 73-78.
- Nanda A, Alsaleh QA, Al-Hasawi F, Al-Muzairi I. Thyroid function, autoantibodies, and HLA tissue typing in children with alopecia areata. *Pediatr Dermatol* 2002; 19: 486-491.
- Friedmann PS. Alopecia areata and autoimmunity. *Br J Dermatol* 1981; 105: 153-157.
- Tosti A, Bardazzi F, Guerra L. Alopecia areata and thyroid function in children. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 1118-1119.
- Lenk N, Ataş N, Allı N, Aksaray S. Alopesi areata ve tiroid hastalıkları. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 1996; 6: 21-23.
- Kakourou T, Karachristou K, Chrousos G. A case series of alopecia areata in children: impact of personal and family history of stress and autoimmunity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 356-359.
- Özdemir M, Engin B, Baysal İ, Mevlitoğlu İ. Çocukluk çağında başlayan alopesi areatanın klinik özellikleri. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2007; 17: 15-20.
- Ahmed I, Nasreen S, Bhatti R. Alopecia areata in children. *J Coll Physicians Surg Pak* 2007; 17: 587-590.
- Kasumagić-Halilović E. Thyroid autoimmunity in patients with alopecia areata. *Acta Dermatovenereol Croat* 2008; 16: 123-125.
- Barahmani N, Schabath MB, Duvic M; National Alopecia Areata Registry. History of atopy or autoimmunity increases risk of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 581-591.
- Ross DS. Serum thyroid-stimulating hormone measurement for assessment of thyroid function and disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 245-264.
- Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291: 228-238.
- Zadik Z. Overuse or misuse of thyroid function tests in pediatrics. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009; 22: 875-876.
- Kasagi K, Takahashi N, Inoue G, Honda T,

Kawachi Y, et al. Thyroid function in Japanese adults as assessed by a general health checkup system in relation with thyroid-related antibodies and other clinical parameters. *Thyroid* 2009; 19: 937-944.

Serap Ural
Nesrin Türker
Bahar Örmən
Zerrin Kara
Sibel El
Figen Kaptan
Nejat Ali Coşkun

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği

YÜKSEK ATEŞ ÖN TANISIYLA YATAN 81 OLGUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Evaluation of 81 Patients Presenting With High Fever

ÖZET

Bu çalışmada 2008-2009 yılları arası İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği'ne ateş ön tanısıyla yatırılan 81 olgu klinik, laboratuvar bulguları ve tanıları açısından retrospektif olarak incelendi. Olguların yaş ortalaması 53 (17- 89 yaş arası), 41'i (%50.6) kadın, 40'ı (%49.9) erkekti. Olguların 21'i (%25.9) nedeni bilinmeyen ateş (NBA) kategorisinde idi. NBA kategorisine girmeyen 60 (%74) olgu tarandığında ilk üç sırada (%16.0) idrar yolu enfeksiyonu (İYİ), (%16.0) viral enfeksiyon, (%14.8) alt solunum yolu enfeksiyonu tespit edildi. NBA olgularında en sık saptanan etiyoloji %43 oranında enfeksiyon hastalıkları idi.

Anahtar Kelimeler:

Bruselloz, Ateş,
Nedeni bilinmeyen ateş

SUMMARY

In this report 81 cases that were hospitalized at Infectious Diseases Clinic with the complaint of fever were retrospectively evaluated according to their clinical, laboratory findings and diagnosis between the years of 2008-2009. The mean age of the cases was 53 (range 17-89) and 41 (50.6%) were female, 40 (49.9%) were male. The twentyone of these cases (25.9%) were in the category of fever of unknown origin (FUO). Urinary system infections (16%), viral infections (16%) and pulmonary infections (14.8%) were the most common three reasons when we evaluated the 60 (74%) cases that were not included to the category of FUO. In the cases of FUO the most frequent etiology was infectious diseases (43%).

Key Words:

Brucellosis, Fever,
Fever of unknown origine

GİRİŞ

Çok eski çağlardan beri ateşin bir hastalık göstergesi olduğu bilinmektedir. Vücut ısını düzenleme işlevi anterior hipotalamus / preoptik alandan (AH/PO) ve periferik mekanizmaların yardımıyla denetlenir. AH/PO alanda belirlenmiş ısı sınırları aşıldığında periferik mekanizmalar (vazokonstriksiyon, vazodilatasyon, kas kasılmaları, terleme, v.b) devreye girer ve ısıyı istenilen düzeye getirirler. Ateşin 38.3°C' nin üzerinde olması, üç haftadan uzun sürmesi, bir hafta hastanede inceleme sonunda nedeninin bulunamaması durumunda nedeni bilinmeyen ateş (NBA)'ten bahsedilir. 1961 yılında Petersdorf ve

Yazışma Adresi:

Uz. Dr. Serap Ural
E-mail: serapural@hotmail.com
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği

Beeson tarafından tanımlanmış olan bu kriterler 1991 yılında Durack ve Street tarafından modifiye edilmiştir. Yeni kriterler, hastanede en az üç gün incelemeyi, hastane dışında üç viziti veya bir haftalık yoğun inceleme ile ateşin nedeninin bulunamamasını kapsar (1-4).

Bu çalışmada yüksek ateş ön tanısı ile enfeksiyon hastalıkları kliniğine yatırılan, 21'i yeni kriterlere göre NBA kabul edilen toplam 81 olgunun klinik, laboratuvar bulguları ve tanıları açısından incelenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEMLER

İnfeksiyon hastalıkları polikliniğine 2008-2009 yılları arası başvuran ve herhangi bir tanı almadan yüksek ateş ön tanısı ile yatırılan 16-89 yaş arası (ort: 41.0± 20.9), 41'i (%50.6) kadın, 40'ı (%49.9) erkek toplam 81 olgu retrospektif olarak incelendi. Olguların tümü anamnez, semptomlar, fizik bakı, laboratuvar bulguları, ateşin süresi, yatış süresi, risk faktörleri ve tanıları açısından değerlendirildi. Bu olgular içinde NBA kategorisine giren 21 olgu da ayrıca etiyolojileri açısından literatür eşliğinde irdelendi.

BULGULAR

İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği'ne yüksek ateş ön tanısı ile yatan 81 olgunun yaş ortalaması 53 (17-89 yaş arası), 41'i (%50.6) kadın, 40'ı (%49.9) erkekti. Olguların 21'i (%25.9) nedeni bilinmeyen ateş (NBA) kategorisinde idi. Olguların yatış verilmeden önceki ateş süreleri 1 gün ile 2 ay (ort: 30.5 gün) arasında değişmekteydi. Ateş dışında en sık semptomları 18 (%22.2) olguda halsizlik, 14 (%17.2) olguda baş ağrısı, bulantı ve kusma, 13 (%16.6) olguda dizüri, 12 (%14.8) olguda öksürük idi (Tablo I).

Tablo I : 81 olgunun semptomları

Semptomlar	n	%
Halsizlik	18	22.2
Baş Ağrısı	14	17.2
Bulantı, Kusma	14	17.2
Dizüri	13	16.0
Öksürük, balgam çıkarma	12	14.8
Karın Ağrısı	9	9.8
Eklem Ağrısı	7	8.6
Miyalji	4	4.9
İshal	2	2.4
Döküntü	2	2.4

Fizik bakıda en sık saptanan bulgular 12 (%14.8) olguda solunum seslerinde kabalaşma, ral, ronküs, 10 (%12.3) olguda suprapubik / lomber lojda hassasiyet, 8 (%9.8) olguda farinkste hiperemi, tonsillerde hipertrofi, 7 (%8.6) olguda hepatosplenomegali idi (Tablo II).

Tablo II : 81 olgunun fizik bakı bulguları

Fizik Bakı Bulguları	n	%
Akciğerde ral/ ronküs	12	14.8
Suprapubik / lomber lojda hassasiyet	10	12.3
Farinkste hiperemi / tonsillerde hipertrofi	8	9.8
Hepatosplenomegali	7	8.6
Hemipleji/ Parapleji	5	6.1
Lenfadenomegali	5	6.1
Kalp seslerinde üfürüm	3	3.7
Vücutta döküntü	2	2.4
Batında hassasiyet	2	2.4
Bacakta şişlik	1	1.2
Diş çürüğü	1	1.2
Eklemde şişlik/ağrı	1	1.2
Ense sertliği	1	1.2

Risk faktörleri içinde en sık 8 (%9.8) olguda operasyon ve idrar sondası kullanımı, 6 (%7.4) olguda diabetes mellitus (DM), 5 (%6.1) olguda hemipleji veya parapleji tespit edildi (Tablo III).

Tablo III : 81 olguda ateşe sebep olan risk faktörleri

Risk Faktörleri	n	%
Operasyon	8	9.8
İdrar sondası kullanımı	8	9.8
Diabetes mellitus	6	7.4
Hemi/parapleji	5	6.1
Malignite	4	4.9
İmmun sistemi baskılayan ilaç kullanımı	3	3.7
Gebelik	3	3.7
KOAH	3	3.7
KBY	2	2.4
Kronik alkol kullanımı	2	2.4
Benign prostat hipertrofisi	2	2.4
Travma	1	1.2
Şüpheli cinsel ilişki	1	1.2
Yurtdışı seyahat	1	1.2

YÜKSEK ATEŞ ÖN TANISIYLA YATAN 81 OLGUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Laboratuvar tetkiklerinde hemogramda 34 (%41.9) olguda lökositoz (WBC>10000), 17 (%20.9) olguda lökopeni (WBC<4500), 30 (%37.0) olguda normal lökosit sayısı saptandı. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) yüksekliği (>20mm/saat) 61 (%75.3) olguda, C-Reaktif protein (CRP) yüksekliği (>0.82 mg/dl) 42 (%51.8) olguda, alaninaminotransferaz (ALT) yüksekliği (>55 U/L) 23 (%28.3) olguda, üre kreatinin yüksekliği (BUN>20 mg/dl ve kreatinin>1.1 mg/dl) 3 (%3.7) olguda saptandı. Kalın damla ve periferik yaymada sıtma paraziti (*P. vivax*) bir (%1.2) olguda, hemokültürde üreme 5 (%6.1) olguda, idrar kültüründe üreme 13 (%16.0) olguda, brusella tüp aglütinasyonu (BM) pozitifliği 4 (%4.9) olguda, anti-HIV pozitifliği bir (%1.2) olguda, anti-viral kapsid antijen-IgM (anti-VCA IgM) pozitifliği 1 (%1.2) olguda, romatoid faktör (RF) pozitifliği 1 (%1.2) olguda, anti sitomegalovirüs-IgM (anti CMV-IgM) pozitifliği 1 (%1.2) olguda, anti T/anti M pozitifliği 2 (%2.4) olguda, elektrokardiyogram (EKO) bulguları 3 (%3.7) olguda, akciğer grafi bulguları 12 (%14.8) olguda, batin ultrasonografisi (USG) bulguları 26 (%32.0) olguda tespit edildi.

Olguların tümü tanıları açısından değerlendirildiğinde 13 (%16.0) olguda idrar yolu infeksiyonu (İYİ), 13 (%16.0) olguda viral infeksiyon, 12 (%14.8) olguda alt solunum yolu infeksiyonu (ASYİ), 8 (%9.8) olguda üst solunum yolu infeksiyonu (ÜSYİ), 4 (%4.9) olguda bruselloz, 8 (%9.8) olguda otoimmün hastalık, 4 (%4.9) olguda malignite, 3 (%3.7) olguda endokardit, ikişer (%2.4) olguda gastroenterit, pelvik inflamatuvar hastalık (PIH), tüberküloz (Tbc) peritonit, birer (%1.2) olguda HIV infeksiyonu, CMV infeksiyonu, aseptik menenjit, infeksiyöz mononükleoz (IM), Tbc artrit, piyelonefrit, derin ven trombozu (DVT), akut kolesistit, karaciğer absesi, peritonit ve sıtma tespit edildi. (Tablo IV). İlkbahar ve yaz dönemleri boyunca lökopeni, lenfomonositoz, hafif transaminaz yüksekliği saptanan, ancak bakılabilen tüm serolojik testler ve viral göstergeleri negatif tespit edilen, tedavisiz ateşi gerileyen olgulara viral infeksiyon tanısı kondu. ASYİ tanısı alan olguların çoğunluğu ileri yaşta, KOAH veya DM'ü olan olgulardı.

Durack ve Street'in yeni kriterlerine göre NBA kategorisine giren 21 olgu etiyolojileri açısından değerlendirildiğinde 9 (%43.0) olguda infeksiyon hastalığı, 8 (%38.0) olguda otoimmün hastalık, 4 (%19) olguda malignite saptandı. İnfeksiyon hastalıkları içinde 3 (%33.4) olguda Tbc, 2 (%22.3)

olguda endokardit, 2 (%22.3) olguda PIH, 1 (%11.2) olguda CMV infeksiyonu, 1 (%11.2) olguda HIV infeksiyonu saptandı.

Otoimmün hastalıklar içinde 3 (%37.5) olguda erişkin başlangıçlı Still hastalığı, 2 (%25.0) olguda sistemik lupus eritematozus (SLE), 1 (%12.5) olguda romatoid artrit (RA), 1 (%12.5) olguda psöriatik artrit, 1 (%12.5) olguda Behçet hastalığı saptandı. Maligniteler içinde 3 (%75.0) olguda GİS malignitesi, 1 (%25.0) olguda Hodgkin lenfoma saptandı. Olguların hastanede kalış süreleri 2-30 gün (ort:16 gün) arasında idi. (Tablo IV)

TABLO IV. 81 Olgunun tanıları açısından değerlendirilmesi

Yüksek ateş olguları			Nedeni bilinmeyen ateş olguları		
Tanı	n	%	Tanı	n	%
İdrar yolu infeksiyonu	13	16	Tüberküloz	3	3.7
Viral infeksiyon	13	16	Endokardit	2	2.4
Alt solunum yolu infeksiyonu	12	14.8	Pelvik inflamatuvar hastalık	2	2.4
Üst solunum yolu infeksiyonu	8	9.8	Sitomegalovirüs infeksiyonu	1	1.2
Bruselloz	4	4.9	HIV infeksiyonu	1	1.2
Akut gastroenterit	2	2.4	Erişkin başlangıçlı Still hastalığı	3	3.7
Aseptik menenjit	1	1.2	Sistemik lupus eritematozus	2	2.4
Piyelonefrit	1	1.2	Romatoid artrit	1	1.2
Derin ven trombozu	1	1.2	Psöriatik artrit	1	1.2
Akut kolesistit	1	1.2	Behçet hastalığı	1	1.2
Karaciğer absesi	1	1.2	GİS malignitesi	3	3.7
Peritonit	1	1.2	Hodgkin lenfoma	1	1.2
Sıtma	1	1.2			
İnfeksiyöz mononükleoz	1	1.2			
Toplam	60	74.0	Toplam	21	25.9

TARTIŞMA

Ateş yakınması ile gelen bir hastaya yapılacak ilk adım, ateşin nedenini ortaya koymaktır. Dikkatli bir anamnez, fizik muayene ve laboratuvar testleri ateşin niteliği ile birlikte yeterli ipuçlarını verir. Anamnezde seyahat öyküsü, hayvan teması, alkol alışkanlığı, ailevi hastalıklar, meslek, benzer yakınmaları olan hastalarla temas, ilaç kullanımı gibi durumlar sorgulanmalıdır. Sistemik muayene çok dikkatle yapılmalı, ateş devam ettiği sürece hergün tekrarlanmalıdır. Öncelikle rutin laboratuvar testleri istenmeli, tanı konulamazsa ilave testler, radyolojik incelemeler yapılmalı, yine tanı konulamazsa moleküler biyolojik testler ve invaziv tetkiklere başvurulmalıdır (3,5,6).

Köse ve ark.'nın (7) 88 ateşli olgu üzerinde yaptıkları

bir çalışmada ateşe eşlik eden en sık semptomlar bulantı ve kusma (%27.2), solunum seslerinde kabalaşma (%21.5), halsizlik (%20.4), en sık risk faktörleri olarak sigara kullanımı (%20.5), kardiyovasküler hastalık (%11.4), kronik böbrek yetmezliği (KBY) (%9.0), en sık tanı olarak akut menenjit (%26.1), İYİ (%18.2), pnömöni (%9.0) saptadıklarını bildirmişler ve menenjit olgularının çok olmasını 3. basamak tedavi merkezi olmalarına bağlamışlardır. Bizim olgularımızda ateşe eşlik eden en sık semptomlar halsizlik (%22.2), baş ağrısı, bulantı-kusma (%12.2), dizüri (%16.0), en sık risk faktörleri operasyon (%9.8), sonda kullanımı (%9.8), DM (%7.4) idi. En sık tanı olarak İYİ (%16.0), viral infeksiyon (%16.0), alt solunum yolu infeksiyonu (%14.8) tespit edildi. İYİ'nin çoğunlukta olma nedeni operasyon geçiren, idrar sondası takılan ve plejisi olan olguların çokluğuna bağlandı.

NBA nedenleri son yıllarda değişik hasta gruplarını da içine alacak şekilde klasik, nozokomiyal, immünosuppresif ve HIV ile ilişkili olarak dört kategoride toplanmıştır. Bu ayrımın nedeni klasik NBA'da olgulara yaklaşımın konservatif olmasına karşılık diğer üçünde hızlı ampirik antimikrobiyal tedavinin gerekli olmasıdır. Klasik NBA'nın dağılımı değişik coğrafik bölgelere ve ülkenin sosyoekonomik durumuna göre değişir. Genellikle en sık tanımlanan etiyolojisi infeksiyonlardır. Sonraki sıralarda otoimmün hastalıklar, maligniteler ve diğer sebepler (ilaç ateşi, ailevi Akdeniz ateşi gibi) gelmektedir (3,6,8). Türkiye'de yapılan bir çalışmada 1984-2001 yılları arası 117 NBA olgusu incelenmiş, etiyolojide %34 infeksiyon hastalıkları, %23 otoimmün hastalıklar, %19 maligniteler ve %10 diğer hastalıklar tespit edilmiştir. Üç lider hastalık tüberküloz (%24), lenfoma (%19) ve adult başlangıçlı Still hastalığı (%11) olarak bildirilmiştir. Gelişmiş ülkelere göre ülkemizde tüberküloz yüzdesi daha fazladır. Son yıllarda radyolojik ve mikrobiyolojik metodların gelişimi ile birlikte NBA'nın sebebi olarak infeksiyon hastalıkları yüzdesi rölatif olarak düşmekle birlikte yine de en sık sebep olarak bildirilmektedir, özellikle tüberküloz da ilk sırasını korumaktadır(9). Yine ülkemizde yapılan bir çalışmada 2001-2004 yılları arası incelenen 71 olguda ortalama hastanede kalış süresi 20.5 gün, ateş süresi 44 gün, etiyolojide infeksiyon hastalıkları %45.1, otoimmün hastalıklar %26.8, maligniteler %14.1, diğer hastalıklar %5.6, tanı konulamayan %8.5 bulunmuştur. İnfeksiyonlar içinde en sık etiyoloji tüberküloz olarak bildirilmiştir (8). Çalışmamızda NBA olarak kabul edilen olgularda

%43 infeksiyon, %38 otoimmün hastalık, %19 malignite tespit edildi. İnfeksiyonlar içerisinde en sık (%33.4) tüberküloz, otoimmün hastalıklar içinde en sık (%50) adult başlangıçlı Still hastalığı, maligniteler içinde en sık GİS malignitesi (% 75) saptandı. İnfeksiyon ve otoimmün hastalık yüzdeleri ülkemizdeki diğer çalışmalarla uyumlu bulundu. Çalışmaların çoğunda maligniteler içinde en sık lenfoma tespit edilirken bizim çalışmamızda en sık GİS malignitesi tespit edildi. NBA ile yapılan çalışmaların çoğunda maligniteler içinde en sık lenfoma tanısı konması bu çalışmaların büyük bir kısmının dahiliye kliniği kaynaklı olmasına bağlandı. Kliniğimize yatan olgularda ise ateş, AST, ALT yüksekliği mevcuttu, hepatit araştırması yapılırken 2 olguda karaciğer malignitesi, bir olguda da GİS malignitesine bağlı karaciğer metastazı tespit edildi. Bu yüzden oranlar diğer çalışmalardan farklı bulundu. Suudi Arabistan'da yapılan retrospektif bir çalışmada 13 yıllık periyotta incelenen 98 NBA olgusunda en sık etiyoloji infeksiyon hastalıkları (%32), infeksiyonlar içinde de en sık etiyoloji tüberküloz (%19.4) bulunmuştur. Diğer etiyolojiler malignite %18.3, otoimmün hastalıklar %14.3 ve diğer hastalıklar %18.3 olarak bildirilmiştir(5).

Sipahi ve ark. (4) Türkiye'de 1990-2006 yılları arası NBA üzerine yapılan çalışmaları toplayıp analiz ettiklerinde 857 olguda etiyoloji olarak %47.0 infeksiyon, %15.9 otoimmün hastalık, %14.7 malignite tespit etmişlerdir. İnfeksiyonlar içinde en sık olarak tüberküloz, bruselloz, infektif endokardit; otoimmün hastalıklar içinde adult başlangıçlı Still hastalığı, sistemik lupus eritematozus (SLE); maligniteler içinde hodgkin lenfoma, nonhodgkin lenfoma tespit edildiği bildirilmiştir.

Yine ülkemizde yapılan çok merkezli prospektif bir çalışmada 154 NBA olgusunda etiyolojide infeksiyon hastalıkları %34.4, otoimmün hastalıklar %30.5, maligniteler %14.3, diğer hastalıklar %5.2 tespit edilmiştir. İnfeksiyonlar içinde en sık tüberküloz ve CMV infeksiyonu, otoimmün hastalıklar içerisinde en sık adult başlangıçlı Still hastalığı, maligniteler içerisinde ise en sık hematolojik maligniteler bulunmuştur. Daha önceki çalışmalara göre noninfeksiyöz etiyolojilerin oranının arttığı belirtilmiştir(10). Son yıllarda gerek laboratuvar testlerinin gerekse radyolojik incelemelerin hızla gelişmesi nedeniyle tanı olanaklarının artması sonucu NBA etiyolojisinde infeksiyonların oranı rölatif olarak azalmıştır.

YÜKSEK ATEŞ ÖN TANISIYLA YATAN 81 OLGUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hindistan'da yapılan bir çalışmada NBA olarak incelenirken splenektomi yapılan 339 olgunun 8'inde izole dalak tüberkülozu tespit edilmiş, bu hastalığın endemik olduğu bölgelerde immunkompetan olgularda dahi splenomegali varlığında tüberkülozun araştırılması gerektiği belirtilmiştir (11).

Konusu NBA olan olgu sunumları incelendiğinde istenmesi gereken testler, düşünülmesi gereken tanılar açısından bize ışık tutmaktadır. Uzamış ateş, halsizlik, bilateral pelvik ağrı ile incelenen 48 yaşında bir kadın olguda kontrastlı manyetik rezonans incelemesinde (MRİ) psoas absesi tanısı konmuş, cerrahi direnç ve uygun antibiyotiklerle tedavi edilmiştir. NBA tanısında tomografi ve MR gibi radyolojik testlerin önemine dikkat çekilmiştir (12). Son yıllarda daha da gelişmiş bir radyolojik test olan pozitron-emisyon tomografisi (PET/CT) ve 18 F-florodeoksiglukoz pozitron-emisyon tomografisi (FDG-PET) büyük damar vaskülitlerinin tanısında kullanılmaya başlanmıştır (13,14). Dört aydır NBA olarak incelenen 54 yaşında bir erkek olguda infekte kardiyak miksoma tanısı konmuş ve Stafilokoküs lugdunensis'e bağlı ilk kardiyak miksoma olgusu

olarak yayınlanmıştır (15). Kanada'dan Meksika'ya mevsimlik işçi olarak gelen 29 yaşındaki bir kadın olgu ateş, terleme, kilo kaybı, genital akıntı ve göğüs ağrısı yakınmaları ile hastaneye başvurmuş, NBA olarak incelenirken HIV enfeksiyonu tanısı almıştır. Olgu tanı konmadan önce solunum yolu enfeksiyonu, genital enfeksiyon, pelvik inflamatuvar hastalık tanılarıyla çeşitli antibiyotikler kullanmış, iyileşmeyince enfeksiyon hastalıkları servisine sevk edilmiş ve orada HIV tanısı almıştır (16). Bu olgular artık HIV ile ilişkili NBA kategorisinde incelenmektedir. Bizim olgularımız içinde de alt solunum yolu enfeksiyonu ve ateş nedeniyle incelenen bir olguda HIV enfeksiyonu tespit ettik.

Sonuç olarak ateş ve NBA konusu hem enfeksiyon hastalıkları hem de diğer birçok kliniğin önemli bir problemidir. Bazı enfeksiyon hastalıklarında ateş saptanmayacağı gibi bazı non-enfeksiyöz hastalıklarda da ateş ön planda olabilir. Bu yüzden ateşli olguya yaklaşım uzmanlık alanı ne olursa olsun her hekim tarafından çok iyi bilinmelidir.

KAYNAKLAR

1. Mackowiak PA, Durack DT. Fever of unknown origin. In: Mandell GL, Dolin R, Bennett JE, eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010; 779-89.
2. Yenen OŞ. Ateş ve nedeni bilinmeyen ateş. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 503-28.
3. Saltoğlu N. Nedeni bilinmeyen ateş. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 529-41.
4. Sipahi OR, Şenol S, Arzu G, Pullukçu H, Taşbakan M, et al. Pooled analysis of 857 published adult fever of unknown origin cases in Turkey between 1990-2006. Med Sci Monit 2007; 13(7): 318-22.
5. Moawad MA, Bassil H, Elsherif M, İbrahim A, Elnaggar M, et al. Fever of unknown origin: 98 cases from Saudi Arabia. Ann Saudi Msd 2010; 30(4): 289-94.
6. Tolan RW. Fever of unknown origin: A diagnostic approach to this vexing problem. Clin Ped 2010; 49(3): 207-13.
7. Köse Ş, Akkoçlu G, Türken M, Gözaydın A, Çavdar G, et al. Ateş yüksekliği nedeniyle başvuran 88 olguda ateş etiolojisinin araştırılması. Klimik Dergisi 2010; 23(1): 18-21.
8. Coplan A, Onguru P, Erbay A, Akinci E, Cevik MA, et al. Fever of unknown origin: analysis of 71 consecutive cases. Am J Med Sci 2007; 334(2): 92-6.
9. Tabak F, Mert A, Celik AD, Ozaras R, Altiparmak MR, et al. Fever of unknown origin in Turkey. Infection 2003; 31(6): 417-20.
10. Kucukardali Y, Oncul O, Cavuslu S, Danaci M, Calangu S, et al. The spectrum of diseases causing fever of unknown origin in Turkey: a multicenter study. Int J Infect Dis 2008; 12(1): 71-9.
11. Pottakkat B, Kumar A, Rastogi A, Krishnani N, Kapoor VK, et al. Tuberculosis of the spleen as a cause of fever of unknown origin and splenomegaly. Gut Liver 2010; 4(1): 94-7.
12. Tasci T, Zencirci B. A female presenting with prolonged fever, weakness and pain in the bilateral pelvic region: a case report. Cases J 2009; 2: 194.
13. Ferda J, Ferdova E, Zahlava J, Matejovic M, Kreuzberg B. Fever of unknown origin: a value of (18)F-FDG-PET/CT with integrated full diagnostic isotropic CT imaging. Eur J Radiol 2010; 73(3): 518-25.
14. Mesquita J, Pereira S. Large vessel vasculitis in a patient with fever of unknown origin. Acta Med Port 2009; 22(6): 867-70.
15. Bhanot N, Sahud AG, Bhat S, Lane S, Manyam H, et al. Fever of unknown origin: a case of cardiac myxoma infected with Staphylococcus lugdunensis. South Med J 2010; 103(7): 697-700.
16. Srigley JA, Cutz JC, Young JE, Morris AM. Fever of unknown origin in a migrant farm worker from Mexico: History, her story and his story. Can J Infect Dis Med Microbiol 2007; 18(6): 368-69.