

İÇİNDEKİLER (Contents)

DERLEME

Listeria Monocytogenes İnfeksiyonunda Santral Sinir Sistemi Tutulumu

Central nervous system involvement in *Listeria monocytogenes* infection

Figen KAPTAN, Sibel EL 51

Doğum Kemik Kütlesi ve Doğum Kontrol Hapları

Peak Bone Mass and Oral Contraceptives

Aşkın YILDIZ, Atilla KÖKSAL, Çiğdem YILDIZ, Hüseyin İVİT, Adnan KEKLİK,

Külal ÇUKUROVA, Hakan YETİMALAR 57

KLİNİK ÇALIŞMA

Beyin Omurilik Sıvısı Örneklerinden İzole Edilen Bakteriler ve Antimikrobiyal

Ajanlara Karşı Duyarlılıklarının Değerlendirilmesi

Microorganisms Isolated from Cerebrospinal Fluids and their Antibiotic Resistance

Süreyya Gül YURTSEVER, İlhan AFŞAR, Nurten BARAN, Nihan ÇEKEN,

Aslı Gamze ŞENER, Metin TÜRKER..... 61

Borderline Over Tümörleri

Borderline Ovarian Tumours

Lütfi ÇAMLI, Ferit SOYLU, Fatih TUNCEL, Ayşegül TUNCEL, Levent ERKAN, Orkan TATLI 65

Deksmedetomidin ve Esmololün Ekstubasyona Yanıt Etkileri

Effects of Dexmedetomidin and Esmolol on the Response of Extubation

Gülşah KARAÖREN, Tayfun ADANIR, Aynur ATAY, Atilla ŞENCAN, Murat AKSUN,

Gülçin ARAN, Nagihan KARAHAN, Aslıhan SEVİNÇ DİNLER..... 69

HBV DNA, Serolojik Göstergeler ve Transaminaz Düzeylerinin Okült Hepatit B

İnfeksiyonu Yönünden Değerlendirilmesi

The Evaluation of HBV DNA Serologic Markers and Transaminase Levels in

Occult Hepatitis B Infection

Aslı Gamze ŞENER, İlhan AFŞAR, Süreyya Gül YURTSEVER,

Nükhet KURULTAY, Metin TÜRKER..... 77

Karotis Arter Yaralanmalarında Parsiyel J Sternotomi

Parsial J Sternotomy in Carotid Artery Injuries

Haydar YAŞA, Mehmet BADEMCİ, Mert KESTELLİ, Serdar BAYRAK, Ahmet ÖZELÇİ,

Banu LAFCI, Cengiz ÖZBEK, Ali GÜRBÜZ..... 81

Koronar Arter Hastalığı Şiddeti ve Hemostatik Sisteme Ait Genetik Risk Faktörleri

The Severity of Coronary Artery Disease and the Genetic Risk Factors of Hemostatic System

F. Demet ARSLAN İNCE, Mehmet KÖSEOĞLU, Murat YEŞİL, Erdal DEVECİ..... 85

Gebelerde Rubella ve CMV Seroprevalansı

Screening of Antibodies Against Cytomegalovirus and Rubella Virus in Pregnant Women

Süreyya Gül YURTSEVER, Serdar GÜNGÖR, Aslı Gamze ŞENER, İlhan AFŞAR,

Aşkın YILDIZ, Metin TÜRKER 93

İÇİNDEKİLER (Contents)

OLGU SUNUMU

ELASTOFİBROMA DORSİ: BİR OLGU SUNUMU

Elastofibroma dorsi: A case report

Ahmet ER, Özgür KILIÇ, Türkan REZANKO, Erdiñ KAMER,

Haluk Recai ÜNALP, Mehmet Ali ÖNAL 97

DERLEME

İZMİR ATATÜRK EĞİTİM HASTANESİ TIP DERGİSİ 2008, 46 (2): 51-56

Figen KAPTAN
Sibel EL

Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları
ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir

LISTERIA MONOCYTOGENES İNFEKSİYONUNDA SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU

Central nervous system involvement in *Listeria monocytogenes* infection

Anahtar Sözcükler:

Listeria, menenjit, ensefalit,
beyin absesi

Key Words:

Listeria, meningitis,
encephalitis, brain abscess

ÖZET

L *isteria monocytogenes* gram olumlu basildir. İnsanlardaki enfeksiyonlar çoğunlukla gıda kaynaklıdır. İnsanlarda, genel popülasyonda nadiren enfeksiyona yol açmakta; ancak yeni-doğanlarda, gebe kadınlarda, yaşlılarda, bağışıklık sistemi baskılanmış transplant alıcılarında ve hücreli bağışıklık bozukluğu olanlarda hayatı tehdit edici enfeksiyonlara neden olmaktadır. En sık rastlanan klinik tablo gastroenterit olmakla birlikte birçok organ ve sistem tutulumu görülebilmektedir. Santral sinir sistemi tutulumu menenjit, beyin sapı ensefaliti (rombensefalit) ve beyin apsesi olarak görülebilir. Bunlar arasında en sık görülen form menenjittir. Diğer iki form daha nadir görülür ancak mortalite ve sekel oranı menenjitten yüksektir. Sağaltım için tercih edilen ajan genellikle ampisilindir.

SUMMARY

L *isteria monocytogenes* is a gram-positive bacillus. Infection in humans is usually food-borne. In general population it is an uncommon cause of infection. However, in neonates, pregnant women, elderly persons, immunosuppressed transplant recipients, and patients with impaired cell-mediated immunity it causes life-threatening infections. Although the most common clinical presentation is gastroenteritis involvement of different organs and systems can be seen. Central nervous system involvement can be seen as meningitis, brain stem encephalitis (rhombencephalitis) and brain abscess. Among these the most common form is meningitis. The other two forms are rarely seen but mortality and ratio of sequela are higher than meningitis. For treatment ampicillin is generally considered the preferred agent.

Yazışma adresi: Dr. Figen KAPTAN

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir
GSM : 0 532 356 93 56

MİKROBİYOLOJİ

L *isteria monocytogenes* küçük, fakültatif anaerob, katalaz olumlu, oksidaz olumsuz, kanlı agar besiyerinde kolaylıkla üreyen ve tam olmayan beta hemoliz yapan Gram olumlu basildir. Bakteri 1-5 adet polar flajellaya sahiptir ve 25°C'da hareketlidir. En iyi 30-37°C'da üremekle birlikte buzdolabı ısısında (4-10°C) diğer bakterilerden daha iyi ürer ve soğukta zenginleştirme yöntemi ile bu ısı derecelerinde uzun süre inkübe edilerek kontamine bakterilerden ayrılabilir. Beyin-omurilik sıvısı (BOS) ve kan gibi normalde steril olması gereken örneklerden *L. monocytogenes* izolasyonu için rutin olarak kullanılan besiyerleri yeterlidir (1).

Klinik örneklerden izole edildiğinde organizma Gram değişken boyanabilir ve difteroid basil, kok veya diplokok gibi görülebilir. Bu iki özellik nedeni ile laboratuvar da difteroid basil, streptokok veya enterokok olarak yanlış tanı konabilir. Kan veya BOS'ndan 'difteroid basil' izole edildiğinde bunun *L. monocytogenes* olup olmadığı konusunda dikkatli olunmalıdır (1).

Kan ve BOS'ndan izole edilen bir *L. monocytogenes* suşunda katalaz aktivitesi saptanmadığı ve laboratuvar tanı kriterlerinin gözden geçirilmesi gerektiği bildirilmiştir (2).

EPİDEMİYOLOJİ VE KLİNİK

L *monocytogenes* zoonozu neden olan önemli bir etkidir. İnsanlara bulaş çoğunlukla süt, peynir ve az pişmiş etler gibi gıdalar ile olmaktadır. Nadiren anneden bebeğe bulaş (trans-plasental veya doğum sırasında) ve direkt temas sonucu bulaş (veterinerler ve çiftçilerde) görülmektedir (1).

İnsanlarda, genel popülasyonda nadiren infeksiyona yol açmakta; ancak yeni-doğanlarda, gebe kadınlarda, yaşlılarda, bağışıklık sistemi baskılanmış transplant alıcılarında ve hücresel bağışıklık bozukluğu olanlarda hayatı tehdit edici infeksiyonlara neden olmaktadır. En sık rastlanan klinik tablo gastroenterit olmakla birlikte santral sinir sistemi (SSS) infeksiyonu, endokardit veya lokal infeksiyonlar (konjunktivit, deri ve yumuşak doku infeksiyonu, lenfadenit, hepatit, kolesistit, peritonit, dalak absesi,

osteomyelit, eklem infeksiyonu ve akciğer infeksiyonu) da görülmektedir (1).

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ İNFEKSİYONU

L *isteria* infeksiyonunda SSS tutulum sıklığını araştıran ve bu amaç ile bir veya daha fazla sayıda kan kültüründen *L. monocytogenes* izole edilen 110 hastanın incelendiği bir çalışmada (3), 35 hastada (%32) SSS infeksiyonu saptandığı bildirilmiştir. Türkiye'de yapılan ve dokuz *L. monocytogenes* olgusunun incelendiği başka bir çalışmada (4) dört hastanın (%44) BOS'ndan *L. monocytogenes* izole edilerek menenjit tanısı konulduğu bildirilmiştir.

L. monocytogenes meninksler kadar beyin dokusuna, özellikle de beyin sapına tropizm göstermesi nedeni ile diğer bakteriyel menenjit etkenlerinden farklılık gösterir. Bakteriyel menenjit etkeni olarak sık görülen organizmalar olan *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* ve *Haemophilus influenzae* ise nadiren beyin parankimi tutulumuna (serebrit, apse) neden olmaktadır (1).

L. monocytogenes infeksiyonunda santral sinir sistemi tutulumu bakteriyemiye sekonder olarak gelişmektedir. Klinik olarak menenjit, beyin sapı ensefaliti (rombensefalit) ve beyin apsesi görülen tablolardır (1). Bunlar arasında en sık görülen form menenjit olarak bildirilmiştir (5). Beyin apsisi ise nadir görülmektedir (6).

Menenjit

Yenidoğan grubunda bakteriyel menenjite neden olan üç major etkinden biri *L. monocytogenes*'dir. Elli yaşın üzerindekielerde pnömokoklardan sonra ikinci sırada yer almakta; lenfoma, organ transplant alıcıları ve kortikosteroid kullanan hasta grubunda ise en sık rastlanan bakteriyel menenjit etkenidir (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada (7), *H. influenzae*, pnömokok, meningokok ve B grubu streptokoklardan sonra beşinci en sık bakteriyel menenjit etkeni olarak *L. monocytogenes* bildirilmiştir. Danimarka'da 2002-2003 yıllarında yapılan başka bir çalışmada (8) BOS kültüründe etken izole edilmiş olan 404 bakteriyel menenjit hastası incelenmiş ve 10 (%2.5) olguda etken olarak

L. monocytogenes saptanmıştır. Hollanda'da invaziv *L. monocytogenes* infeksiyonlarının araştırıldığı bir çalışmada (9), menenjit insidansı her 1 milyon nüfus için 0.9-1.0 olarak bulunmuştur.

L. monocytogenes menenjitisi olguları incelendiğinde, hastalarda altta yatan çeşitli hastalıklar olduğu görülebilir. Otuz *L. monocytogenes* menenjitisi atağının incelendiği bir çalışmada (10), olguların tümünün ya immünsüprese ya da 50 yaşın üzerinde olduğu bildirilmiştir.

Hepatit C virusuna bağlı karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinom nedeni ile ortotopik karaciğer transplantasyonu yapılan ve sonrasında immünsüpresif olarak takrolimus kullanılmakta olan bir hastada, operasyon sonrası beşinci günde gelişen *L. monocytogenes* menenjitisi bildirilmiştir (11). Türkiye'den bir olgu sunumunda (12) da kronik lenfosit lösemi nedeni ile hücrel bağışıklık sistemini baskılayan fludarabin kullanmakta olan bir hastada *L. monocytogenes* menenjitisi bildirilmiştir.

HIV infeksiyonu da *L. monocytogenes* açısından predispozan faktör olabilir. HIV ile infekte 45 yaşındaki bir erkek olguda *L. monocytogenes* menenjitisi bildirilmiştir (13). Başka bir hastanın ise *Listeria* menenjitisi tanısı ile sağaltım almakta iken, ilk kez HIV infeksiyonu (AIDS) tanısı da aldığı saptanmış ve HIV infeksiyonunun giderek daha sık görülmesi nedeni ile klinisyenlerin altta yatan hastalık olarak HIV infeksiyonunu akılda tutmaları önerilmiştir (14).

Biri steroid bağımlı Crohn hastalığı olan 42 yaşındaki erkek hasta (15) ve diğeri steroid bağımlı Still hastalığı olan 22 yaşındaki kadın hasta (16) olmak üzere iki olguda ikinci doz infliksimab tedavisinden sonra *L. monocytogenes* menenjitisi geliştiği bildirilmiş; anti-TNF-alfa tedavisi almakta olan hastaların yakın izlemi önerilmiştir.

Altta yatan başka bir hastalığı olmayan ancak torasik aort anevrizması rüptürü nedeni ile opere edilen 71 yaşındaki bir erkek hastada, operasyondan 1 hafta sonra ani başlayan yüksek ateş ve bilinç bozukluğu geliştiği, 12. günde hastanın eksitus olduğu ve yapılan otopside *L. monocytogenes* menenjitisi ve perikarditi saptandığı bildirilmiştir (17).

Altta yatan herhangi bir hastalık veya bağışıklık sisteminde bozukluk olmadan da *Listeria* SSS tutulumu olabilmektedir. Öyküsünde az pişmiş sosis tüketimi saptanan 8 aylık bir bebekte *L. monocytogenes* menenjitisi bildirilmiştir. Bu olguda menenjit gelişmeden önce gastrointestinal sistem semptomlarının olması *Listeria* infeksiyonunun intestinal kökenli olması veya aynı anda barsakta bulunan diğer bakteriyel veya viral enterik patojenler nedeni ile *Listeria*'nın intestinal translokasyonu ve kan yolu ile yayılımı ile açıklanmıştır (18). Türkiye'de de daha önceden tamamen sağlıklı olan altı yaşındaki erkek hastada *L. monocytogenes* menenjitisi saptandığı bildirilmiştir (19).

Listeria menenjitinde klinik tablo diğer bakteriyel menenjitlere benzemektedir. Genellikle akut başlar, ancak bazen subakut seyir göstererek tüberküloz menenjitisi taklit edebilir. Ense sertliği daha az sayıda olguda pozitifdir (yetişkinlerin %15-20'sinde). Ataksi, tremor ve miyoklonus gibi hareket bozuklukları daha sık görülür (%15-20). Konvülsyon diğer menenjitlerden daha sıktır (%25 ve üzeri). Bilinçte dalgalanma sık görülür (1). Otuz *L. monocytogenes* menenjitisi atağının incelendiği bir çalışmada (10), olguların %63 ve %27'sinde semptomların sırası ile 24 saat ve 4 gün veya daha fazla süredir olduğu; klasik triad olarak ateş, ense sertliği ve bilinç değişikliğinin ise olguların %43'ünde saptandığı bildirilmiştir. Ateş yakınması ile başvuran 74 yaşındaki alkolik bir erkek hastada, baş ağrısı ve meninks irritasyon bulguları olmadan, bilinç değişikliği ve fokal nöbet saptanması üzerine, ponksiyon lomber ile yapılmış ve BOS kültüründe *L. monocytogenes* izole edildiği bildirilmiştir (20).

Listeria menenjitinde çoğu olguda BOS Gram boyama prepatatında etken görülemez (1). *L. monocytogenes* menenjitisi nedeni ile incelenen 25 BOS örneğinin yedisinde Gram boyamada (%28) etken saptandığı bildirilmiştir (10). Her ne kadar etkenin ismi *monocytogenes* ise de BOS'nda parçalı nüveli lökosit hakimiyeti görülmekte, monositoz olguların üçte birinde saptanmaktadır (1). *Listeria* menenjitinde hem kan hem de BOS kültüründe etken üretilebilir (11, 13) ve kan kültüründe etken izole edilme olasılığı diğer menenjitlerden daha yüksektir (%75) (1).

Radyolojik olarak bilgisayarlı beyin tomografisinde ventriküllerde genişleme saptanabilir (11, 21). Yang ve ark. (21), hidrosefalının tüberküloz menenjitin sık görülen bir komplikasyonu olduğunu ve Tayvan gibi tüberküloz menenjit prevalansının yüksek olduğu ülkelerde hidrosefali ayırıcı tanıları arasında *Listeria* menenjitinin de olması gerektiğini vurgulamıştır.

Listeria infeksiyonlarının sağaltımında seçilecek antibiyotik ve sağaltım süresi ile ilgili kontrollü klinik çalışmalar yoktur. Penisilinin diğer antibiyotiklere üstünlüğü tartışmalıdır (1). Bakteriyel menenjit etkeni olarak izole edilen 10 *L. monocytogenes* suşunun ikisinde azalmış penisilin duyarlılığı saptanmıştır (8). Tercih edilecek ilaç ampicilindir. Her ne kadar beta laktam grubu antibiyotiklerin *Listeria*'ya etkisi bakteriyostatik olarak tanımlanmışsa da BOS'nda ulaştıkları konsantrasyonlarda in-vitro koşullarda bakterisidal etkili oldukları gösterilmiştir. Aynı durum imipenem ve vankomisin için de bildirilmiştir (1).

Bir yayında (11), immünoşüpresif sağaltım almakta olan bir hastada 3 hafta süre ile tek başına ampicilin ile klinik ve laboratuvar bulgularında düzelme ve bir başka yayında (13), HIV ile infekte bir olguda tek başına ampicilin ile tam şifa bildirilmiştir. Yatışının yedinci gününde BOS kültüründe *L. monocytogenes* üremesi saptanan bir olguda ampicilin 8 gr/gün ve gentamisin 240 mg/gün başlandıktan altı gün sonra BOS bulgularının tamamen düzeldiği, sağaltımın 14 güne tamamlanıp hastanın şifa ile taburcu edildiği bildirilmiştir (12). İn-vitro sinerjik etkili oldukları saptandığı için *Listeria* menenjitinde ampicilin sağaltımına gentamisin eklenmesi önerilmektedir. *Listeria* menenjitinde iki haftadan daha kısa süre tedavi görenlerde rölaps ve tedavi başarısızlığı görülebileceği için en az üç haftalık sağaltım önerilmektedir (1). Hidrosefali saptanan olgulara ventrikülo-peritoneal şant takılması da gerekli olabilmektedir (11).

L. monocytogenes'in etken olduğu bir akut bakteriyel menenjit olgusunda yüksek doz levofloksasin (2 x 500 mg, iv) ile başarılı sonuç alındığı ve sağaltımda bir seçenek olabileceği bildirilmiştir (22). Penisilini tolere edemeyen olgular için trimetoprim sülfame-taksazol de öneriler arasında yer almaktadır (1).

Listeria menenjitinde mortalite altta yatan hastalığı olmayanlarda ve immünoşüpresif sağaltım almayanlarda düşüktür (%0-13) (1). Otuz olgunun değerlendirildiği bir çalışmada (10), mortalite %17 olarak bulunmuştur. Bakteriyel menenjit tanısı ile empirik olarak üçüncü kuşak sefalosporin başlanmış olan *L. monocytogenes* menenjit olgularında mortalite %50 (5/10 olgu) olarak bildirilmiştir. Başlangıçta *L. monocytogenes*'e karşı etkili antibiyotik verilmiş olan olgularda ise mortalite %12 (3/25 olgu) olarak bildirilmiştir (3). *L. monocytogenes* infeksiyonu olan dokuz olgunun incelendiği bir çalışmada hastalar mortalite açısından karşılaştırılmış, mortalite sepsis olgularında %20 ve menenjit olanlarda %50 saptanmış ve aradaki farkın anlamlı olduğu bildirilmiştir (4).

Ensefalit

Listeria ensefalitinin nadir görülen şekli beyin sapı tutulumudur ve rombensefalit olarak adlandırılır. Diğer *Listeria* SSS tutulumlarının aksine sağlıklı yetişkinlerde görülmektedir. Yenidoğan olguları şimdiye dek bildirilmemiştir (1).

Klinik tablo bifaziktir. Yaklaşık 4 gün kadar süren ateş, baş ağrısı, bulantı ve kusma gibi prodromal semptomları takiben ani başlayan asimetrik kraniyel sinir defisitleri, serebellar bulgular ve hemi-parezi ve/veya hemi-sensoriyel defisitler görülür. Olguların %40'ında solunum yetmezliği gelişir. Ense sertliği olguların yarısında pozitifdir (1).

Beyin omurilik sıvısı bulgularında hafif bozukluk saptanır ve BOS kültürü %40 olguda pozitifdir. Kan kültürü ise olguların üçte ikisinde pozitifdir (1). İmmünoşüpresif sağaltım almakta olan, ensefalit saptanan bir olguda BOS incelemesi normal bulunmuş, ancak kan kültüründen *L. monocytogenes* izole edildiği bildirilmiştir (23). *L. monocytogenes*, BOS'nda eritrositlerin saptandığı az sayıdaki SSS patojenlerden biridir ve klinik tablo da herpes simpleks virüsü (HSV)-1 ensefalitini taklit edebilir. *L. monocytogenes* ve HSV-1 ensefaliti sağaltımları farklı olduğu için ayırıcı tanının erken olarak yapılması klinik sonuç açısından önemlidir. *L. monocytogenes* ensefalitinde BOS'nda laktik asid düzeylerinin yüksek olduğu ve ayırıcı tanı için kullanılabileceği bildirilmiştir (5).

Parankimal beyin tutulumunu göstermek açısından manyetik rezonans görüntülemesinin bilgisayarlı tomografiden daha üstün olduğu bildirilmektedir (1). Tedavi altında dahi olsalar hastaların apse gelişimi açısından radyolojik olarak da izlenmesi önemlidir (23).

L. monocytogenes'e bağlı ensefalit olan bir olguda ilk on günü gentamisin (2 x 120 mg, iv) ile birlikte olmak üzere yedi hafta süre ile amoksisilin (4 x 3 g, iv) kullanılmış ve klinik ve radyolojik olarak iyi sonuç alındığı bildirilmiştir (23). Sağaltım en az altı hafta olmalıdır (1). *Listeria* ensefalitinde mortalite yüksektir. Yaşayan hastalarda da ciddi sekeller sık olarak görülmektedir (1).

Beyin apsesi

Makroskobik beyin apsesi *Listeria* SSS tutulumunun %10'unu oluşturur. Bakteriyemi olguların hemen hepsinde mevcuttur. Olguların % 25-40'nda komşuluk yolu ile menenjit ve BOS kültürü pozitifliği saptanabilir. Bu iki özellik diğer bakteriyel beyin apselerinde çok nadirdir. Diğer beyin apselerinden farklı olarak talamus, pons ve medullada subkortikal yerleşimli abseler daha sık görülür. Beyin apsesi olgularının çoğunda *Listeria* infeksiyonu açısından risk faktörü vardır (1).

Listeria meningoensefaliti tanısı ile izlenmekte olan bir olguda beyin apsesi geliştiği, uzun süre ampisilin ve gentamisin kombinasyonu ile infeksiyonun kontrol altına alınabildiği ve izlemde nüks saptanmadığı bildirilmiştir (16).

Türkiye'de 56 yaşında, interstisyel pnömoni tanısı ile steroid kullanmakta olan bir erkek hastada BOS kültüründe *L. monocytogenes* izole edildiği, manyetik rezonans görüntülemesinde pons ve serebellumda apse ile uyumlu görünüm saptandığı bildirilmiştir. Ampisilin ve gentamisin kombinasyonu ile sağaltımına rağmen olgu 32. gününde kaybedilmiştir (24). Beyin apsesi olgularında en az altı haftalık sağaltım önerilmektedir. Beyin apsesi olgularında mortalite yüksektir. Yaşayan hastalarda da ciddi sekeller görülmektedir (1).

KAYNAKLAR

1. Lorber B: *Listeria monocytogenes*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (ed) Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases Sixth Ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 1583-1601.
2. Cepeda JA, Millar M, Sheridan EA, Warwick S, Raftery M, Bean DC, Wareham DW. Listeriosis due to infection with a catalase-negative strain of *Listeria monocytogenes*. J Clin Microbiol 2006; 44: 1917-1918.
3. Suarez MM, Bautista RM, Almela M, Soriano A, Marco F, Bosch J, Martínez JA, Bové A, Trilla A, Mensa J. *Listeria monocytogenes* bacteremia: analysis of 110 episodes. Med Clin (Barc) 2007; 129: 218-221.
4. Yıldız O, Aygen B, Esel D, Kayabas U, Alp E, Sumerkan B, Doganay M. Sepsis and meningitis due to *Listeria monocytogenes*. Yonsei Med J. 2007; 48: 433-439.
5. Cunha BA, Fatehpuria R, Eisenstein LE. *Listeria monocytogenes* encephalitis mimicking Herpes Simplex virus encephalitis: the differential diagnostic importance of cerebrospinal fluid lactic acid levels. Heart Lung 2007; 36: 226-231.
6. Calder JA. *Listeria* meningitis in adults. Lancet 1997; 350: 307-308.
7. Wenger JD, Hightower AW, Facklam RR, Gaventa S, Broome CV. Bacterial meningitis in the United States 1986: report of a multistate surveillance study. The Bacterial meningitis study group. J Infect Dis 1990; 162: 1316-1323.
8. Meyer CN, Schönheyder HC, Bangsbo J, Nielsen XC, Möller JK, Mølbak K, Korshin A, Rønneberg E, Køster-Rasmussen R, Høiby N; Dansk Bakteriell Meningitis Gruppe. Bacterial meningitis in Denmark 2002-2003. A nation-wide laboratory-based registration] Ugeskr Laeger 2007; 169: 503-506.
9. Doorduyn Y, de Jager CM, van der Zwaluw WK, Wannet WJ, van der Ende A, Spanjaard L, van Duynhoven YT. Invasive *Listeria monocytogenes* infections in the Netherlands, 1995-2003. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006; 25: 433-442.
10. Brouwer MC, van de Beek D, Heckenberg SG, Spanjaard L, de Gans J. Community-acquired *Listeria monocytogenes* meningitis in adults. Clin Infect Dis. 2006; 43: 1233-1238.
11. Mizuno S, Zendejas IR, Reed AI, Kim RD, Howard RJ, Hemming AW, Schain DC, Soldevila-Pico C, Firpi RJ, Fujita S. *Listeria monocytogenes* following orthotopic liver transplantation: Central nervous system involvement and review of the literature. World J Gastroenterol 2007; 13: 4391-4393.
12. Serter D, Büke Ç, Yüksel E, Ertem E, Tombuloğlu M. Fludarabin ile ilişkili bir *Listeria monocytogenes* menenjit olgusu. Klimik Dergisi 1998; 11: 70-71.

13. Patil AB, Nadiger S, Chandrasekhar MR, Halesh LH, Kumar M. *Listeria monocytogenes* meningitis: an uncommon opportunistic infection in HIV/AIDS. *Indian J Pathol Microbiol.* 2007; 50: 671-673.
14. Tsai SH, Chu SJ, Wu CP, Wang NC. Listerial meningitis in a patient with undiagnosed acquired immunodeficiency syndrome: ampicillin should be added to the empirical antibiotic coverage. *Emerg Med J* 2006 Sep; 23: e50.
15. Dederichs F, Pinciu F, Gerhard H, Eveld K, Stallmach A. *Listeria* meningitis in a patient with Crohn's disease--a seldom, but clinically relevant adverse event of therapy with infliximab. *Z Gastroenterol.* 2006; 44: 657-660.
16. Yamamoto M, Takahashi H, Miyamoto C, Ohara M, Suzuki C, Naishiro Y, Yamamoto H, Shinomura Y, Nonaka M, Imai K. A case in which the subject was affected by *Listeria* meningoencephalitis during administration of infliximab for steroid-dependent adult onset Still's disease. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2006; 29: 160-168.
17. Yokoyama Y, Suzuki T, Yamashita Y, Maeta H. *Listeria monocytogenes* meningitis complicated after operation for thoracic aortic aneurysm. *Kyobu Geka.* 2006; 59: 131-136.
18. Pattarino G, Arrigoni S, Grazioli R, De Palma A, di Natale B. A case of *Listeria monocytogenes* meningitis in an immunocompetent infant. *Minerva Pediatr.* 2006; 58: 391-394.
19. Çelebi S, Hacımustafoğlu M. Altı yaşındaki çocukta *Listeria* menenjit. *ANKEM Derg* 2004; 18: 166-167.
20. Itaya K, Ohno H, Kawase Y, Nakajima M. *Listeria monocytogenes* meningoencephalitis lacking meningeal signs. *No To Shinkei* 2006; 58: 621-624.
21. Yang CC, Yeh CH, Tsai TC, Yu WL. Acute symptomatic hydrocephalus in *Listeria monocytogenes* meningitis. *J Microbiol Immunol Infect* 2006; 39: 255-258.
22. Viale P, Furlanut M, Cristini F, Cadeo B, Pavan F, Pea F. Major role of levofloxacin in the treatment of a case of *Listeria monocytogenes* meningitis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 58: 137-139.
23. Elzière C, Alkhalil A, Belin C, Dumas JL, Salama JZ. *Listeria monocytogenes* encephalitis revealed by left progressive hemiparesis. *Rev Neurol* 2007; 163: 592-5.
24. Midi İ, Ekinci G, Yaroğlu S, Aktan S. *Listeria* monositogeneze bağlı bir beyin absesi: olgu sunumu. *Fırat Tıp Dergisi* 2005; 10: 36-39.

Aşkın YILDIZ¹
Atilla KÖKSAL¹
Çiğdem YILDIZ²
Hüseyin İVİT¹
Adnan KEKLİK¹
Külal ÇUKUROVA¹
Hakan YETİMALAR¹

¹ Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi 3. Kadın Hastalıkları ve
Doğum Kliniği İzmir
² Buldan Devlet Hastanesi, Dahiliye
Kliniği

DORUK KEMİK KÜTLESİ VE DOĞUM KONTROL HAPLARI

Peak Bone Mass and Oral Contraceptives

Anahtar Sözcükler:

Oral kontraseptif, doruk
kemik kütlesi

Key Words:

Oral contraceptives, peak
bone mass

ÖZET

Doruk kemik kütlesi büyüme ile erişilebilen en yüksek kemik kütlesi seviyesidir ve daha sonra gelişecek kemik kaybını ve kırık riskini tayin etmek için önemlidir. Doruk kemik kütlesine erişme yaşı, en erken 17-18, en geç 35 olarak belirlenmiştir. Bazı yeni çalışmalar kadınların üreme dönemleri sırasında doğum kontrol hapı kullanımlarının kemik mineral yoğunluğu ve doruk kemik kütlesi üzerine pozitif etkili olduğunu göstermektedir. Bu derleme, doruk kemik kütlesi ve doğum kontrol hapları arasındaki ilişkiyi incelemek üzere planlandı.

SUMMARY

Ppeak bone mass is the maximal level of bone density. This level is important for determination of the anticipated bone mass and fracture risk. Peak bone mass is reached between 17-35 years. Recent investigations show that the use of oral contraceptives in the reproductive period has a positive effect on peak bone mass and bone density. We tried to show the relation between oral contraceptives and peak bone mass.

Doruk kemik kütlesi büyüme ile erişilebilen en yüksek kemik kütlesi seviyesidir ve daha sonra gelişecek kemik kaybını ve kırık riskini tayin etmek için önemlidir. Doruk kemik kütlesine erişme yaşı değişik yazarlara göre en erken 17-18, en geç 35 olarak belirlenmiştir (1). Daha sonra doruk kemik kütlesi 40 yaş civarına kadar aynı seviyede korunur. Bundan sonra kadınlarda menopozla birlikte daha hızlı olmak üzere kemik kütlesi kaybı başlamaktadır.

Doruk kemik kütlesini etkileyen faktörler

1. Büyüme sırasında rol oynayan genetik program,
2. Mekanik yüklenme,
3. Beslenme ve hormonal faktörlerdir.

Yazışma adresi: Aşkın YILDIZ
Talatpaşa Bulvarı 1434 sokak No:1/6
Alsancak – İZMİR
Tel: 0 232 244 44 44 - 2595 GSM: 0 533 420 01 20
Fax: 0232 463 25 16
E-mail: ayild68@yahoo.com

Bu konuda çok çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Ancak büyüme sırasında bu etkilerin dağılımı ve birbirleri ile ilişkileri çok net olarak bilinmemektedir.

Kemik, protein ve mineralden oluşan bir bileşimdir. Birçok beslenme faktörü vücut gelişiminde önemlidir ve kemiğin genetik bütünlüğünü desteklemektedir. Enerji, vitamin, protein ve minerallerden herhangi birindeki eksiklik kemik ölçüleri ve dayanıklılığında değişikliğe yol açmaktadır. Büyüme esnasında optimal kemik birikimi için yeterli kalsiyum alınması, normal östrojen salgılanması ve yeterli vücut ağırlığı olmalıdır. İleri dönem yaşlardan ziyade büyüme esnasında mekanik yüklenme de önemli rol oynamaktadır.

Doruk kemik kütlesi ve kırık riski arasındaki ilişki güçlüdür. Kalça kemik yoğunluğu kendi yaşına ait ortalamadan 1 standart sapma (SD) aşağıda olan bir kadının kalça kırığı riski, kendi yaşına ait ortalamadan 1 SD yukarıda olan kadına oranla 7 kat daha fazladır (1).

Çoğu çalışmada düşük kemik kütlesinin 80 ve üstü yaşlardaki kadınlarda bile birçok kırık tipi için güçlü bir belirleyici olduğu gösterilmiştir. Doruk kemik kütlesi vertebra ve radiusta, beyaz ve siyah ırkta aynı bulunmuştur. Ancak, doruk kemik kütlesi, 4. dekatda siyahlarda beyazlara oranla daha fazladır. Siyah ırkta kilo, femur kemik yoğunluğu ile ilişkili bulunmuştur. Beyazlarda bu ilişki yoktur. Siyahlarda doruk kemik kütlesine geç yaşta (4. dekat) erişilmektedir.

Üreme ile ilgili faktörler arasında, geç menarş, erken menopoz, 6 aydan daha uzun süren amenore ve anovulasyon, kısa doğurganlık süresi, oofektomi sonrası gelişen iatrojenik menopoz, doğum sayısı, doğum kontrol hapı kullanımı, emzirme varlığı ve süresi sayılabilir. Bu faktörlerin ortak paydası, östrojen eksikliği ya da azlığıdır (1-3).

Premenopozda östrojenlerin kinetiği

Premenopozal kadınlarda, östrojen üretimi ve klirensi, menstruel siklusun fazına göre son derece değişkenlik gösterir. Siklusun bütün fazları için, dolaşımdaki östradiolün (E2), yaklaşık %95 veya

daha fazlası preovulatar follikül ve corpus luteumdan direkt salınımdan kaynaklanır. Menstruasyon süresince kan üretim oranı, yaklaşık 60 µg/gündür. Ovulasyondan hemen önce 400 µg/güne ulaşır ve midluteal fazda yaklaşık 330 µg/günde stabilize olur. E2' nin ortalama klirens hızı (MCR), menstruasyon gören kadınlarda, yaklaşık 1300 liter/gündür.

E2'nin aksine, menstruasyon ve midsiklusta, östrojen (E1) kan üretim hızının %50' sinden daha azı ovarian üretimden kaynaklanır. E1'in ovarian Salınım oranına ilave major kaynakları, E2 ve androstenedionun dönüşümü ve adrenal bezden direkt salınım olarak sayılabilir. Menstruasyon sırasında E1'in kan üretim hızı, yaklaşık 60 µg/gündür. Ovulasyondan hemen önce 200 µg/güne artar ve midluteal fazda yaklaşık 150-380 µg/gün'e ulaşır. E1'in MCR'si, menstruasyon gören kadınlarda, yaklaşık 2200 liter/gündür.

17α – Etilin Östrojenler

Etilin östradiol (EE) ve Mestranol (ME), özellikle oral kontraseptif bileşimlerinde yer aldıkları için önemli iki moleküldür. Her iki steroidin molekül yapıları aynı yapısal iskelete sahiptir. ME, bir 3-metil grubunun yapılanması ile EE'den ayrılır. ME, 3 pozisyonunda demetile olmadıkça biyolojik olarak inaktiftir. Uygulanmasından sonra, EE konsantrasyonları hemen maksimum düzeylerine ulaşırken, ME'de gecikmeler olur. Bu gecikme, ME'ün EE'e dönüşmesi için demetilasyon gerekliliğinden kaynaklanır.

Bazı yeni çalışmalar kadınların üreme dönemleri sırasında doğum kontrol hapı kullanımlarının kemik mineral yoğunluğu (KMD) ve doruk kemik kütlesi üzerine pozitif etkili olduğunu göstermektedir. Ancak bazı kesitsel çalışmalarda aynı sonuçlar bulunmamıştır (4).

Goldsmith ve Johnston, 20 yaşlarında günde 100 mg mestranol alan genç kadınlarda kullanmayanlara oranla proksimal radiusta daha yüksek kemik kütlesini tespit etmişlerdir. Ancak, Sowers ve arkadaşları, 86 erişkin kadında yaptıkları bir çalışmada eskiden veya yeni doğum kontrol hapı kullanma veya kullanım süresi ile kemik kütlesi arasında ilişki bulamamışlardır. Ehzelsberger ve arkadaşları, 200

perimenopozal kadında 10 yıl ve daha uzun süre doğum kontrol hapı kullanan kadınlarda kullanımlarına oranla daha yüksek kemik kütlesi saptanmışlardır. Lindsay ve arkadaşları, premenopozal kadınlarda doğum kontrol hapı alınması ile vertebra kemik kütlesinin her yıl %1 arttığını göstermişlerdir. Son yıllarda daha sık kullanıma giren yalnız progesterin içeren doğum kontrol haplarının kemik kütlesi üzerine etkilerini araştıran çalışma azdır. Günde 5 mg lynestrenol uzun süre kullananlarda kullanmayanlara oranla kemik kütlesi daha yüksek bulunmuştur (1). Bir başka çalışmada 5 yıldan daha uzun süren süre medroksiprogesteron asetat kullananlarda lomber kolon ve femur boynunda anlamlı azalma gösterilmiştir (5). Büyüme döneminde östrojen verilmesi epifizlerin erken kapanmasına ve erken iskelet gelişimine yol açmakta, doruk kemik kütlesinde azalma oluşturmaktadır. Doğum kontrol hapı kullanımı ile birlikte düzenli egzersiz programı uygulamanın kemik kütlesindeki normal artışı deprese ettiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (6).

Recker ve arkadaşlarının bir çalışmasında, kemik kütlesinin artışının, sağlıklı genç kadınlarda yaşamın 3. dekadında ortaya çıktığı, fiziksel aktivite ve diyetle kalsiyum alımının her ikisinin de, bu kemik kazancına pozitif etki yaptığı, doğum kontrol haplarının kullanımının ayrıca pozitif bir etkisi olduğu vurgulanmıştır (7). Bu çalışmaya göre, kolej çağındaki kadınlar arasında fiziksel aktivite ve kalsiyum alımında ılımlı artışları içeren yaşam tarzındaki değişiklikler yaşamda osteoporoz riskini önemli derecede azaltabilir.

Birkaç çalışmada, genç erişkin kadınlardan elde edilen verilerde, düşük doz (30-40 µg etinil estradiol) doğum kontrol haplarının, çok düşük doz doğum kontrol haplarından (20µg etinil estradiol) kemiği daha fazla koruduğu vurgulanmıştır (5,8). Cromer ve arkadaşlarının çalışmasında, depo medroksiprogesteron asetat ve çok düşük doz doğum kontrol haplarının çok genç kadınlarda optimal doruk kemik kütlesine ulaşmada bir engel oluşturabileceği de belirtilmiştir (1,5). Bununla birlikte, bu metodların kesilmesinden sonraki iyileşme ve diğer sayısız yaşamsal faktörlerin kat-

kısı da önemli olabilir. Bir başka çalışmada da, östrojenin kemik koruyucu etkisinin 25µg etinil estradioldan daha yüksek dozlarda ortaya çıktığı belirtilmiştir (3).

Polatti, 1995'de İtalya'da 5 yıldan fazla bir sürede, oral monofazik kontraseptif (20 µg etinil estradiol + 0.150 mg desogestrel) alan genç kadınlarda kemik metabolizmasını araştırdı. 19-22 yaşlarında 200 kadın iki gruba ayrıldı. Bir gruba doğum kontrol hapı verildi. Diğer grup herhangi bir tedavi almadı. Başlangıçta ve 5 yıl süre ile her 12 ayda bir, bütün şahıslardan KMD, serum alkalen fosfataz düzeyleri ve idrarda hidroksiprolin ekskresyonu çalışıldı. 5 yılın sonunda doğum kontrol hapı almayan grupta kemik kütlesinde önemli bir artış (+%7.8 p<0.01) gözlenirken doğum kontrol hapı alan grupta KMD'de önemli bir değişim saptanmadı. Çalışmada bazal düzeylerle kıyaslandığında her iki grupta, serum alkalen fosfataz düzeyleri ve idrarda hidroksiprolin ekskresyonu açısından farklılık yoktu. Sonuç olarak, çalışmada bu monofazik doğum kontrol hapı ile uzun süreli tedavinin KMD de değişikliğe neden olmadığı, başka bir deyişle, genç kadınlarda fizyolojik doruk kemik kütlesinin oluşumunu önlediği ya da geciktirdiği vurgulanmıştır (9).

2002 de genç norveçli kadınlarla yapılan bir çalışmada, hem lineer ve hem de lojistik modellerde, D vitamini alımı, fiziksel aktivite, sigara içimi, alkol tüketimi, amenore, doğum kontrol hapı kullanımı, gebelik sayısı, emzirme hikayesi ve ailede osteoporoz hikayesi gibi faktörlerden herhangi birinin KMD ile önemli derecede ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Çalışmada, çocuklarda kalsiyum desteğinin doruk kemik kütlesinin optimize edilmesinde yararlı olduğu da vurgulanmıştır (10).

Doğum kontrol hapları perimenopozal kadınlarda güvenli ve kabul edilebilir bir korunma seçeneğidir ve menopoza girmeden önceki yıllarda kemik kütlesinin sürdürülmesinde de etkili olabilir (3,11). Anoreksiya nervoza, hipotalamik hastalık, aşırı egzersiz, ilaç kullanımı, ovarian yetmezlik, hiperprolaktinemi ve bazı kromozomal hastalıklar gibi düşük östrojen üretiminin söz konusu olduğu durumlarda doğum kontrol hapı kullanımı osteoporozla karşı

koruyucudur (1-3,12). Literatür göstermiştir ki, uzun süreli premenopozal doğum kontrol hapı kullanan kadınlarda KMD, kullanmayanlara oranla %2-3 daha yüksektir Yaş, sigara içimi, hapın kullanım süresi, egzersiz, menstruel fonksiyon ve endokrin hastalıklar gibi şaşırtıcı pek çok değişkenin varlığından dolayı, doğum kontrol haplarının kemik üzerine olan etkilerini açıklamak zordur (3).

20-30 µg etinil östradiol içeren doğum kontrol hapları günümüze kadar araştırılmış bütün yaş gruplarında kemik remodeling'ini engeller. Perimenopozal kadınlarda, 20-30 µg etinil östradiol içeren doğum kontrol hapları, kemik yoğunluğundaki düşüşü azaltır ve başlama zamanına bağlı olarak kemik yoğunluğunda bir artışı uyarır. 20 µg etinil östradiol içeren doğum kontrol hapları, 20 yaşdan daha küçük yaştaki çok genç kadınlarda fizyolojik doruk kemik kütlesi oluşumunu engelleyebilir (5,8). Bu olasılık, kesin bir güvensizlik ortaya koymuştur. Bununla birlikte, güvenli bir kontraseptif metodun genç bir kadına önerilmemesi sonucuna yol açmamalıdır (8).

Ne yazık ki, çok genç kadınlarda KMD üstüne düşük doz doğum kontrol haplarının etkilerini net olarak ortaya koyan güvenilir çalışmaların eksikliği söz konusudur. Bu gibi çalışmalar acilen gereklidir. Sadece progesteron içeren hapların kullanılması, iyi bir seçenek olabilir. Düzenli olarak her gün alınan peroral 30 µg Levonorgestrel, ortalama serum östradiol konsantrasyonunu hafif düzeyde düşürür (653 pmol/l den 500 pmol/l ye) (13). Bu östradiol konsantrasyonu, normal bir kemik metabolizması ve bu nedenle normal bir doruk kemik kütlesi oluşumuna olanak sağlar. Bununla birlikte, güncel veriler, 20 µg veya daha az etinil östradiol içeren doğum kontrol haplarının normal kemik metabolizması için yetersiz bir östrojen konsantrasyonuna yol açabileceği sonucuna inandırıcı bir şekilde işaret etmez. Doruk kemik kütlesini araştırmak için, kalsiyum, D vitamini ve fiziksel aktivite gibi, östrojenden başka faktörler de gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Sarıdoğan ME. Editör: Kutsal YG. Modern Tıp Seminerleri: 19. Osteoporoz Epidemiyolojisi. Güneş Kitabevi, Ankara, Türkiye 2001. p: 12-14.
2. Ertüngealp E, Seyisoğlu H. Menopoz ve Osteoporoz. 1992; 27:367-370.
3. Corson SL. Oral contraceptives for the prevention of osteoporosis. J Reprod Med. 1993 Dec; 38(12 suppl): 1015-20.
4. Guthrie JR, Dennerstein L, Wark JD. Risk factors for osteoporosis: A review. Medscape Womens Health. 2000 Jul-Aug; 5(4):E1.
5. Cromer BA. Bone mineral density in adolescent and young adult women on injectable or oral contraception. Curr Opin Obstet Gynecol. 2003 Oct; 15(5):353-7.
6. Bure DB, Yashikawa T, Teegarden D, Lyle R et al. Exercise and oral contraceptive use suppress the normal age-related increase in bone mass and strength of the femoral neck in women 18-31 years of age. Bone 2000; 27:6, 855-863.
7. Recker RR, Davies KM, Hinders SM, Heaney RP, Stegman MR, Kimmel DB. Bone gain in young adult women. JAMA. 1992 Nov 4; 268(17):2403-8.
8. Karck U, Breckwoldt M. Low-dose oral contraception and bone density. Ther Umsch. 2001 Sep; 58(9):547-51.
9. Polatti F, Perotti F, Filippa N, Gallina D, Nappi RE. Bone mass and long-term monophasic oral contraceptive treatment in young women. Contraception. 1995 Apr; 51(4): 221-4.
10. Hewker GA, Forsmo S, Cadarette SM, Schei B, Jaglal SB, Forsen L et al. Correlates of forearm bone mineral density in young Norwegian women: The Nord-Trøndelag Health Study. Am J Epidemiol. 2002 Sep 1; 156(5):418-27.
11. Sultana S, Choudhury S, Choudhury SA. Serum alkaline phosphatase and bone mineral density: to assess bone loss in oral contraceptive pill user. Mymensingh Med J. 2002 Jul; 11(2):107-9.
12. Williams JK. Noncontraceptive benefits of oral contraceptive use: an evidence-based approach. Int J Fertil Womens Med. 2000 May-Jun; 45(3): 241-7.
13. Karck U, Breckwoldt M. Low-dose oral contraception and bone density. Fortschr Med. 2001 Feb 1; 143(5):12.

Süreyya Gül YURTSEVER
İlhan AFŞAR
Nurten BARAN
Nihan ÇEKEN
Aslı Gamze ŞENER
Metin TÜRKER

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik
Mikrobiyoloji Laboratuvarı

BEYİN OMURİLİK SIVISI ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN BAKTERİLER VE ANTİMİKROBİYAL AJANLARA KARŞI DUYARLILIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Microorganisms Isolated from Cerebrospinal Fluids
and their Antibiotic Resistance

Anahtar Sözcükler:

Menenjit, antibiyotik direnci,
beyin omurilik sıvısı

Key Words:

Meningitis, antibiotic
resistance, cerebrospinal
fluid

ÖZET

Bir bölgede menenjitte neden olan mikroorganizmaların türleri, sıklığı ve antibiyotik direnç durumlarının saptanması, klinisyenlere ampirik tedavi seçiminde yol gösterici olmaktadır. Bu retrospektif çalışmada, menenjit şüphesi ile bakterioloji laboratuvarımıza gönderilen beyin omurilik sıvısı (BOS) örneklerinden iki yıllık süre içerisinde izole edilen bakterilerin belirlenmesi ve tedavi seçiminde yol gösterici olabileceği düşüncesiyle antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. İncelenmiş olan 225 BOS örneğinin 47'sinde (%20.8) mikroorganizma izole edilmiştir. En sık *S. pneumoniae* (%19.1), *Acinetobacter* spp. (%19.1) saptanmış olup üreme sıklığına göre diğer bakteriler koagülaz negatif stafilokok (%17.0), *S. aureus* (%10.6), *Klebsiella* spp. (%10.6) şeklindedir. *S. pneumoniae*'da dokuz suşun ikisinde penisilin G ve ampisiline direnç saptanmıştır. Sonuçlarımızın, hastanemizdeki menenjit şüpheli hastalara başlanacak olan ampirik tedavide kullanılacak antibiyotiklerin seçiminde klinisyenlere yardımcı olunabileceği düşünülmektedir.

SUMMARY

Detection of the isolation frequency and antimicrobial resistance of microorganisms causing meningitis would be helpful to physicians in selecting the empirical treatment. In this study, the aim was to investigate the antimicrobial susceptibilities of the pathogens isolated from cerebrospinal fluids of patients with suspected meningitis in a two-year period. Microorganisms were isolated in 47 (20.8%) of 225 cerebrospinal fluid cultures. *S. pneumoniae* (19.1 %), and *Acinetobacter* spp. (19.1%) were the most common pathogens. They were followed by coagulase negative staphylococci (17.0%), *S.aureus* (10.6%). *Klebsiella* spp. (10.6%). Of the nine *S.pneumoniae* isolates, two isolates were detected resistance to penicillin G and ampicillin. These results would be a helpful guide to physicians in selecting the empirical treatment for patients with meningitis in our hospital.

GİRİŞ

Menenjit, subaraknoid aralık ve ventriküller içinde bulunan beyin omurilik sıvısı (BOS) ile beyni saran zarların çeşitli mikroorganizmalarla infekte olmasıyla ortaya çıkan inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanır. Tanı ve antimikrobiyal tedavideki gelişmelere rağmen, menenjit insanlarda ölüm ve kalıcı sekellerin en önemli nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (1).

Yazışma adresi: Dr. Süreyya GÜL YURTSEVER
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı
Tel: 244 44 44 / 28 39

Menenjitli hastada temel amaç en kısa sürede tanı konulup etkin tedaviye başlanmasıdır. Menenjitlerde klinik belirti ve bulgularla büyük ölçüde tanı konabilir. Ancak pek çok olguda kesin tanıyı koyduracak klinik ve laboratuvar bulguları bulunmamaktadır. Dolayısıyla BOS kültür örneği alındıktan sonra ampirik antimikrobiyal tedaviye başlama zorunluluğu klinik ve laboratuvar bulgularının titizlikle irdelenmesini gerektirmektedir (2,3,4).

Bu nedenle İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına iki yıllık süre içerisinde BOS kültürlerinden izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları değerlendirilmiş ve hastanemizde menenjit şüphesi ile yatan hastalara başlanacak ampirik tedavide kullanılacak antibiyotiklerin seçiminde klinisyenlere yardımcı olunabileceği düşünülmüştür.

GEREÇ VE YÖNTEM

Laboratuvarımıza iki yıllık süre içerisinde hastanemizin intaniye, nöroloji, beyin cerrahi kliniklerinde yatan menenjit şüpheli hastalara ait gönderilen 225 BOS örneği ve kültür sonuçları incelemeye alınmıştır. Uygun olarak alınıp laboratuvara gönderilen BOS örnekleri santrifüj edilip Gram ve metilen mavisi boyama yöntemleriyle boyandıktan sonra bakteri morfolojisi açısından incelenmiştir. Aynı zamanda BOS örneklerinin kanlı agar, Eozin Methylen Blue (EMB) agar ve çukulatamsı agar plaklarına ekimleri yapılmış 37° C’de 72 saat enkübe edilmiştir. Üreyen mikroorganizmalar konvansiyonel yöntemlerle tanımlanmış, tanımlanamayan mikroorganizmalar BBL Crystal Gram-pozitif ID ve BBL Crystal

enteric-nonfermenter ID (BD Diagnostic System, United States) bakteri idantifikasyon sistemi ile tanımlanmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute) kriterleri doğrultusunda Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile saptanmıştır (5).

BULGULAR

Laboratuvarımıza gönderilen 225 BOS örneğinin 47’sinde (%20.8) mikroorganizma izole edilmiştir. Üreyen bakterilerin 25’i (%53.1) Gram-pozitif, 22’i (%46.8) Gram - negatif bakterilerdir. Gram - pozitif bakterilerden en sık izole edilen *Streptococcus pneumoniae* (%19.1); Gram - negatif bakterilerden en sık izole edilen *Acinetobacter* spp. (%19.1)’ dir. İzole edilen bakterilerin oranları tablo 1’de gösterilmiştir. *S. pneumoniae*’da dokuz suşun ikisinde penisilin G ve ampisiline direnç gözlenirken, *Acinetobacter* spp’ye en etkili antibiyotik sefoperazon- sulbaktam ve amikasin olarak bulunmuştur. İzole edilen bakterilerin direnç oranları Tablo 2, 3,4’de gösterilmiştir.

Tablo 1. BOS örneklerinde izole edilen mikroorganizmalar

Bakteri	Sayı (n)	%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	9	19.1
<i>Acinetobacter</i> spp.	9	19.1
Koagülaz negatif stafilokok	8	17.0
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	10.6
<i>Klebsiella</i> spp.	5	10.6
<i>Proteus</i> spp.	3	6.3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	4.2
<i>Escherichia coli</i>	1	2.1
<i>Enterococcus</i> spp.	1	2.1
<i>Streptococcus viridans</i>	2	2.1
<i>Morganella morganii</i>	1	2.1
<i>Brucella</i> spp.	1	2.1

Tablo 2. Gram-negatif basillerin antibiyotiklere direnç oranları (%)

Bakteri	AMP	AK	SAM	ATM	MEM	TOB	SCF	FEP	CRO	FOX	OFX	CXM
<i>Acinetobacter</i> spp.(n=9)	9	1	7	7	5	1	1	2	8	2	3	-
<i>Klebsiella</i> spp.(n=5)	5	1	4	2	0	1	2	3	4	2	2	1
<i>Proteus</i> spp.(n=3)	3	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	1
<i>P.aeruginosa</i> (n=2)	2	1	1	2	0	2	1	0	2	1	2	2
<i>E. coli</i> (n=1)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0
<i>M. morganii</i> (n=1)	1	0	1	1	0	0	1	0	1	-	0	1

AMP: Ampisilin, AK: Amikasin, SAM: Ampisilin- Sulbaktam, ATM: Aztreonam, MEM: Meropenem ,TOB: Tobramisin, SCF: Sefoperazon- Sulbaktam, FEP: Sefepim, CRO: Seftriakson, FOX: Sefoksitin, OFX: Ofloksasin, CXM: Sefuroksim aksetil.

Tablo 3. Streptokokların antibiyotiklere direnç oranları (%)

Bakteri	AMP	E	DA	C	LEV	OFX	P	CTX	CRO	TE	VA
<i>S.pneumoniae</i> (n=9)	2	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
<i>S. viridans</i> (n=2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

AMP:Ampisilin, E: Eritromisin, DA:Klindamisin, C:Kloramfenikol, LEV: Levofloksasin, OFX: Ofloksasin P: Penisilin,CTX: Sefotaksim, CRO: Seftriakson, TE: Teikoplanin, VA: Vankomisin.

Tablo 4. Stafilokokların antibiyotiklere direnç oranları (%)

Bakteri	P	OX	SXT	LEV	VA	TE	CIP	E	C	RIF	OFX
<i>S.aureus</i> (n=5)	3	2	1	-	0	0	1	2	-	1	1
KNS(n=8)	4	3	0	0	0	0	0	1	0	0	0

P: Penisilin, OX: Oksasilin, SXT: Trimetoprim- Sulfametoksazol, LEV: Levofloksasin, VA: Vankomisin TE: Teikoplanin, CIP: Ciprofloksasin, E: Eritromisin, C:Kloramfenikol, RIF: Rifampisin, OFX: Ofloksasin.

TARTIŞMA

Akut pürülan menenjit ani bilinç değişikliği ile ateş yüksekliğinin bir arada olduğu durumlarda ilk akla gelen klinik tablolardan biridir (6). Menenjitli hastada temel amaç, en kısa sürede tanı konulup etkin tedaviye başlanmasıdır. Tedavinin başarısı etyolojik ajanın erken ortaya çıkarılması ve özgül tedavinin derhal başlanması ile yakından ilgilidir (2-4).

Menenjitlere neden olan bakteriler ve menenjit sıklığı bölgeler arasında farklılıklar gösterebilmektedir (7).

Menenjite en sık neden olan etkenler erişkinlerde *S.pneumoniae* (8), yenidoğanlarda ve küçük çocuklarda ise *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Neisseria meningitidis* 'dir (7).

Çelik ve arkadaşları (9) yaptıkları bir çalışmada 121 menenjitli hastanın klinik ve laboratuvar bulguları ile prognozlarını retrospektif olarak incelenmiştir. Bunların 41'inde *S. pneumoniae* (%54.7), 17'sinde *N.meningitidis*, ikisinde *S.aureus* (%2.7), ikisinde *Brucella spp.* (%2.7) izole edilmiştir. Hastalardan 13'ünde etken saptanmamıştır.

Güçlü ve arkadaşları (10) 889 BOS örneğini incelemişler ve 74'ünde (%8.3) mikroorganizma izole edildiğini bildirmişlerdir. Etkenler sırası ile *S.aureus* (%33.8), koagülaz negatif stafilokok

(%14.9), *S. pneumoniae* (%8.1), *N.meningitidis* (%6.7) olarak izlenmiştir.

Çalışmamızda incelenen 225 BOS örneğinin 47'sinde (%20.8) mikroorganizma izole edilmiştir. Üreyen bakterilerin 25'i (%53.1) Gram- pozitif, 22'si (%46.8) Gram- negatif bakterilerdir. Gram- pozitif bakteriler üreme sıklığına göre *S. pneumoniae* (%19.1), koagülaz negatif stafilokok (%17.0), *S. aureus* (%10.6), *S. viridans* (%4.2), *Enterococcus spp.* (%2.1), Gram negatif bakteriler *Acinetobacter spp.* (%19.1), *Klebsiella spp.* (%10.6), *Proteus spp.* (%6.3), *P. aeruginosa* (%4.2), *E. coli* (%2.1), *M.morganii* (%2.1), *Brucella spp.* (%2.1) olarak saptanmıştır. Hacettepe Üniversitesi'nde nozokomiyal etkenlere yönelik yapılan bir çalışmada, *Acinetobacter* türleri en sık rastlanan etkenler arasında birinci sırayı almıştır (11). Çalışmamızda da benzer bir sonuç çıkmıştır. Bu da nozokomiyal etkenlerin bir sorun haline geldiğini düşündürmektedir. Çalışmamızda *N.meningitidis* saptanmamış olması örneklerin alınıp laboratuvara ulaştırılmasındaki gecikmeler, narin bakteri olmasından ve bölge hastanesi olduğumuz için tedaviye başlanıp sevk edilen hastalarda bakteri izole edilememiş olmasından kaynaklanabilir. *H.influenzae*'nin saptanmamış olması da hastanemizde çocuk hastalıkları kliniğinin olmaması, üremesi zor ve narin bir bakteri olmasından kaynaklanmış olabilir.

Akut pürülan menenjit günümüzde antimikrobiyal tedaviye rağmen morbidite ve mortalitesi yüksek olan acil infeksiyon hastalıklarındandır (12-15). Mortalite oranının düşürülebilmesi için ampirik antimikrobiyal tedaviye en kısa sürede başlanması gerekmektedir. Ampirik tedavi etken olabilecek olan mikroorganizmaya göre planlanmalıdır (12,16,17).

Erişkinlerde akut pürülan menenjitlere en sık yol açan bakteriyel etkenler *S. pneumoniae* ve *N. meningitidis* olduğundan ampirik tedavide penisilinler ve üçüncü kuşak sefalosporinler tercih edilmektedir. Ülkemizde karşılaşılan önemli sorunlardan biri *S. pneumoniae*'da gözlenen penisilin direncidir. Ülkemizde bu kökenlerde rölatif penisilin direncinin (MIK 0.1 µg/ml) %30, yüksek penisilin direncinin ise %4 düzeylerinde olduğu bildirilmektedir (12,16,17).

Çalışmamızda *S. pneumoniae* 'da dokuz suşun ikisinde penisilin G ve ampiciline direnç gözlenirken, seftriaksona direnç saptanmamıştır. *S.aureus*'ta beş suşun ikisinde, koagülaz negatif stafilokoklarda sekiz suşun üçünde metisilin direnci saptanmıştır.

Gram- negatif bakterilerde meropenem direnci saptanmazken, *Acinetobacter* spp. de dokuz suşun beşinde direnç belirlenmiştir. *Acinetobacter* spp'ye en etkili antibiyotik sefoperazon- sulbaktam ve amikasin olarak bulunmuştur. Seftriaksona *Acinetobacter* spp. de dokuz suşun sekizinde, *P. aeruginosa* suşlarının ikisinde de direnç saptanırken, *Proteus* spp., *E. coli*'de direnç saptanmamıştır. Güçlü ve arkadaşları (10) *Pseudomonas* suşlarında meropeneme %67 oranında direnç saptarken, *Acinetobacter* suşları için meropenem direnci izlenmemiştir.

Sonuç olarak, akut pürülan menenjit, mortalite ve morbiditesi yüksek seyretmekle birlikte uygun antibiyotikle yüksek başarı oranına ulaşılan bir infeksiyon hastalığıdır. Bir bölgede menenjite neden olan mikroorganizmaların sıklığı ve antibiyotik direnç durumlarının saptanması ampirik tedavi seçiminde yol gösterici olmaktadır. Sonuçlarımızın hastanemizde menenjit şüphesi ile yatan hastalara

başlanacak ampirik tedavide kullanılacak antibiyotiklerin seçiminde klinisyenlere yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT. Preface to the first edition. In: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT, eds. Infections of the Central Nervous System. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:xv.
- Tunkel AR, Scheld WM. Acute meningitis. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Fifth ed. New York: Churchill Livingstone, 2000:959-997.
- Gorse GJ, Thrupp LD, Nudlemann KL, Wyle FA, Hawkins B, Cesario T. Bacterial meningitis in elderly. Arch Intern Med 1989;149:1603-1606.
- Gray LD, Federko DP. Laboratory diagnosis of bacterial meningitis. Clin Microbiol Rev 1992; 5:130-145.
- NCCLS: Antibiyotik Duyarlılık Testleri için Uygulama Standartları; Onikinci Bilgi Eki. 2002, 29-75.
- Yamazhan T, Arda B, Taşbakan M, Gökengin D, Ulusoy S, Sertir D. Akut pürülan menenjitli 94 olgunun analizi. Klimik Dergisi 2004, 17(2) :95-98.
- Saez-Llorens X, McCracken GH Jr. Bacterial meningitis in children. Lancet 2003;361: 2139-2148.
- Lu CH, Huang CR, Chang WN, et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults: the epidemiology, timing of appropriate antimicrobial therapy, and prognostic factors. Clin Neurol and Neurosurg 2002; 104: 352-358.
- Çelik İ, Özden M, Kılıçoğlu A, Demirdağ K, Kılıç SS. Yüzyirmibir menenjit olgusunun retrospektif olarak değerlendirilmesi. Klimik Dergisi 2003; 16: 11-14.
- Güçlü A, Kılıç A, Küçükaraaslan A, Baysallar M, Doğanç L. Beyin omurilik sıvılarından izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. Gülhane Tıp Dergisi 2005; 47: 204-208.
- Köseoğlu Ö, Ahrabi SS, Haşcelik G, Günalp A. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesinde nozokomiyal bakteriyel menenjit sıklığı. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi 2001; 31:187-191.
- Segreti J, Harris AA. Acute bacterial meningitis. Infect Dis Clin North Am 1996; 10: 797-809.
- Schuchat A, Robinson K, Wenger DJ. Bacterial meningitis in the United States in 1995. N Engl J Med 1997; 337: 970-976.
- Coşkun D, Göktaş P, Özyürek S. Akut pürülan, viral ve tüberküloz menenjitlerde prognoz ile prognoza etki eden faktörlerin değerlendirilmesi. Flora 1997; 3: 188-194.
- Tünger Ö. Akut bakteriyel menenjitlerde antimikrobiyal tedavi. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi 2001; 31: 303-311.
- Lu HC, Chang NM, Chuang YC. The prognostic factors of adult Gram negative bacillary meningitis. J Hosp Infect 1998; 40: 27-34.
- Kurt H. Akut bakteriyel menenjitler. İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi (FLORA) 1996; 1: 177-187.

Lütfi ÇAMLI
Ferit SOYLU
Fatih TUNCEL
Ayşegül TUNCEL
Levent ERKAN
Orkan TATLI

2. Kadın Hastalıkları ve Doğum
Kliniği İzmir Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, İZMİR

BORDERLINE OVER TÜMÖRLERİ

Borderline Ovarian Tumours

Anahtar Sözcükler:

Borderline, over, tümör

Key Words:

Borderline, overial, tumour

ÖZET

1996 -2000 yılları arasında İzmir Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesinde tanı alan ve tedavi edilen retrospektif olarak incelenen 146 over kanserli olgunun 20'si borderline ovarian tümör idi (13,6). En sık başvuru şikayeti ağrı idi ve bir hasta ameoore bir hasta da infertilite ile başvurdu. Tüm vakalar incelendiğinde ortalama yaş 48 (23-78) ortalama takip süresi 4,5±2 yıldır. 7 vakada (35) anlamlı ultrasonografik bulgu mevcuttu. Bir hastada kalın tümör kapsüllü, solid komponent baskınlığı ve papiller projeksiyonlar mevcuttu. Diğer vakalarda basit overian kist ile uyumlu bulgular izlendi. Ortalama çap seröz tümörlerde 111 mm (53-200 mm) müsinöz tümörlerde 325 mm (60-300). İkisi seröz biri müsinöz olmak üzere 3 vaka bilateral idi. 6 hastaya Doppler bakışı yapıldı ve sadece ikisinde neovaskülarizasyon yada düşük rezistans indeksi gibi maligniteyi düşündürecek bulgular mevcuttu. Vakaların %55 seröz %45'i müsinöz idi. Ortalama preoperatif CA 125 değeri 21,5 U/ml idi. CA 125 değeri 35 U/ml den yüksek üç vaka saptandı (%15). En düşük ve en yüksek CA 125 değerleri: 6,3 U/ml ve 203 U/ml idi. Hastaların %95'i Stage 1 ve %5'i Stage 3 idi. Çocuk istemi olan hastalara fertilitte koyucu cerrahi diğer hastaların tümüne TAH+BSO yapıldı. Tüm hastalar takibe alındı ve takibin ikinci yılında fertilitte isteği nedeni ile bırakılmış olan sol overden kaynaklanan malign tümör saptanan bir hasta dışında tamamı remisyondadır.

SUMMARY

Of the 146 ovarian carcinomas diagnosed and treated in İzmir Atatürk Training and Research Hospital between 1996 and 2000, twenty were borderline ovarian tumour(%13.6) cases and these were retrospectively analysed. Most common complaint at admission was pain and one patient applied with amenorrhea and another one with infertility. When all the cases were analysed, the average age was 48 years(aged from 23 to 78 years)the average follow-up period was 4.5±2 years. In seven cases (%35) there were significant sonographic findings and in one patient the tumour had thick capsule, solid component dominancy and papillary projections. In other cases sonographic findings were like simple ovarian cysts. The mean diameter of serous tumours was 111 mm (53-200 mm) and mucinous's was 325 mm (60-300 mm) Three of the cases had bilateral tumours (%15); two of them serous and one mucinous. Only six patients were examined with Doppler USG and only in two patients there were findings concerned about malignancy like neovascularisation or low resistancy index. Fifty-five percent of the cases had serous tumours and the rest (45,0%) had mucinous. The preoperative average CA125 level was 21,5 U/mL. CA 125 levels were higher than 35 U/mL in three cases (%15). The lowest and highest levels of CA 125 are as follows: 6,3 U/mL- 203 U/mL. 95% of the patients were stage I and 5% were stage III. The patients who wish to retain their fertility potential were therated by the fertility saving conservative procedures and the TAH+ BSO operation performed on other patients. All of the patients are being followed - up and are in remission, except one in whom in the second year of the follow up, we found a malignant tumour at the left ovary which was protected because of the fertility desire.

Yazışma adresi: Fatih TUNCEL
İzmir Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi
2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi
Konak İzmir
Tel: (0.232) 244 44 44 – 28 39

GİRİŞ VE AMAÇ

Borderline epiteyal tümörler histolojik ve prognostik özellikleri bakımından benign kistadenomlar ile malign kistadenokarsinom arasında bir yer tutarlar. Epitelde stratifikasyon, mikroskopik papiller uzanımlar, pleomorfizm, atipi, mitotik aktivite ve stromal invazyon olmaması ile tanımlanırlar. Epitelyal over kanserlerine göre daha genç yaşlardaki kadınlarda karşımıza çıkan borderline over tümörlerinde etyoloji tam olarak bilinmemekle birlikte ailesel duyarlılık, çevresel faktörler, persistan ovulasyon, viral enfeksiyonlar, eksojen kimyasal ajanların retrograd migrasyonu suçlanmaktadır.

Biz bu çalışmamızda İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 1996-2006 yılları arasında izlenen borderline over tümörleri olgularının bir retrospektif analizini sunduk.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 1996-2006 yılları arasında izlenen borderline over tümörleri olgularının retrospektif analizi yapılmıştır. Kliniğimiz onkoloji birimince izlenen bu hastalarla ilgili tüm bilgiler onkoloji izlem formuna kaydedilmektedir. Bu formlarda hasta ile ilgili genel kimlik bilgileri yanı sıra detaylı anamnez, fizik muayene bulguları yapılan laboratuvar ve radyolojik tetkiklerin sonuçları, preoperatif tanısal cerrahi girişimler, ayrıntılı operasyon bilgileri, patolojik inceleme sonucu kaydedilmektedir. Ayrıca Onkoloji konseyi kararları hastanın postoperatif izlemi tetkikleri tedavi sonuçları ve gelişen yeni durumlar düzenli olarak eklenmektedir. Bu retrospektif analiz için söz konusu formlar taranmış ve belirtilen tarihler arasında kliniğimizde over kanseri tanısı alan 156 hastanın 20'sinin borderline over tümörü olduğu saptanmıştır. Çalışmaya bu olgular alınmıştır. Hastalar yaş, parite, başvuru yakınması, preoperatif laboratuvar, görüntüleme sonuçları ve tedavi biçimleri açısından araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar literatür sonuçları ile karşılaştırılmıştır.

BULGULAR

Yapılan tarama sonuçlarına göre kliniğimizde over kanseri tanısı alan 156 hastanın 20 tanesi

(% 12,8) borderline over tümörü olarak saptandı. Bunların 12 tanesi seröz tümör (%60) ve kalan 8 tanesi müsinöz tümördü (%40). Hastaların tanı anındaki ortalama yaşı 48,5 (min: 23-maks: 78) olarak saptandı. Bu durum seröz tümörlerde 43,4 (min: 23-maks: 72) müsinöz tümörlerde 56,2 (min: 30- maks: 78) olarak farklılık gösterdi. Hastaların 19 tanesi karında kitle ve ağrı yakınması ile başvururken 1 tanesi amenore yakınması ile başvurdu. Sadece 3 olguda (%15) düzensiz menstruasyon öyküsü bulunmaktaydı. Olgulardan 4 tanesi (%20) nulliparken kalan 16 tanesi (%80) doğum yapmıştır. Olgulardan 5 tanesinin (%25) 3 den fazla doğum yaptığı saptandı. Nullipar 4 olgudan 3'ü seröz , 1'i müsinöz tümör grubunda idi.

Ortalama tümör çapı 12,8 cm bulundu (min: 5 cm – maks: 25 cm). Seröz tümörlerde ortalama tümör çapı 11,2 cm (min: 6 cm-maks: 20 cm) müsinöz tümörlerde ise 15,1 cm (min: 6 cm-maks: 25 cm) bulunmuştur. Olguların sadece 3 tanesi (%15) bilateral idi. Bunların 2'si seröz tümör, 1 tanesi müsinöz tümördü.

Olgulara yapılan preoperatif ultrasonografi tetkikinde 7 tanesinde (%35) malignite açısından şüpheli bulgular mevcuttu. Bu 7 olguya doppler ultrasonografi uygulaması yapıldı ve 2 olguda (%10) doppler kan akımları malignite lehine yorumlandı.

Preoperatif serum CA 125 ortalaması 32,4U/ml bulundu (min: 6,3-maks: 203). Sadece 5 olguda (%25) serum CA125 değeri 35 U/ml cutoff değerinin üzerindeydi. Bu olgulardan 3'ü seröz tümör 2'si müsinöz grubundandı. Ultrasonografik veya doppler analizlerinde malignite açısından şüpheli olanlardan 2'sinde serum CA125 düzeyi yüksek saptandı.

Laparotomide cerrahi evrelendirme sırasında olguların 18 tanesi (%90) evre 1, 2 tanesi (%10) evre 3 olarak bulundu. Borderline over tümörlü tüm olgulara primer cerrahi tedavi uygulandı. Hastaların yaş, tümör evresi, fertilitate arzusuna göre cerrahi tipi seçildi. Sadece 4 olguda (%20) unilateral salpingooferektomi uygulandı. Bu olgular yaşı < 40 ve fertilitate arzusu bulunan erken evre tümöre sahip olguları. Kalan 16 olguda (%80) radikal cerrahi uygulandı. Konservatif cerrahi uygulanan 4 olgudan bir tanesinde izlemde bırakılan overde malignensi gelişmesi üzerine radikal cerrahi uygulandı ve kemoterapiye başlandı.

Hastalar ortalama 4,5 yıldır (min:1 yıl-maks: 10 yıl) takiptedir. Takip edilen olgulardan 4 tanesinde (%20) adjuvan kemoterapi verildi. Bu olgulardan 2 tanesi ileri evre olduğu bir diğeri ise takipte malignite gelişen olgu olmasından dolayı onkoloji konseyince kemoterapi kararı verildiği saptanmıştır.

Takip edilen olgularda mortalite saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Borderline over tümörleri epitelyal over kanserlerinin alt tipi olarak kabul edilebilir. Düşük malignite potansiyeli olan borderline over tümörleri epitelyal over tümörlerinin yaklaşık %12-16'sını oluştururlar (1,2). Bu bizim çalışmamızda da % 12.8 olarak saptanmıştır. Olgularımızın % 60'ını seröz , % 40'ını müsinöz tümörler oluşturmaktaydı. Ancak bazı çalışmalarda müsinöz tümörlerin olguların % 70'ini oluşturduğu bildirilmiştir. (2,3). Borderline over tümörleri daha genç yaşlarda görülmektedir. Genel kanı borderline over tümörlerinin invaziv tümörlere oranla 10 yıl daha genç yaşlarda ortaya çıktığı şeklindedir. Bizim çalışmamızda tanı sırasındaki ortalama yaş 48.5 (min: 23-maks: 78) olarak bulunmuştur.

Literatürde tanı sırasındaki ortalama yaş 33-37 olarak bildirilen çalışmalar vardır (4,5). Bu durum bizim olgularımızın geç başvurması ile açıklanabilir. Çünkü ülkemizden yapılan başka bir çalışmada tanı sırasındaki ortalama yaş 45,5 olarak bildirilmiştir (2).

Semptomlar invaziv over tümörlerinde olduğu gibi ovarian kitleye bağlı gelişen abdominal ve pelvik ağrı, bazen karında şişlik ya da anormal uterin kanamalar şeklindedir. Bu durum bizim olgularımızda da aynı şekilde olmuştur. Sadece bir olgu infertilite nedeni ile yaptığı başvuruda tesadüfi olarak saptanmıştır.

Olgularımızda ortalama tümör çapı 12,8 cm bulunurken (min: 5 cm-maks: 25 cm) bu seröz tümörlerde 11,2 cm, müsinöz tümörlerde 15,1 cm olarak saptanmıştır. Bir başka çalışmada ortalama tümör çapı 9 cm (min: 3cm-maks 19 cm) olarak bildirilmiştir (6). Genelde borderline tümörlerde benign seröz kistadenomlara göre bilateralite olasılığının arttığı kabul edilir (7). Bu durum bizim çalışmamızda %15 olarak bulunmuştur. Başka bir çalışmada

da aynı oran bildirilmiştir (6). Unilateral borderline over tümörü tanısı alan bir olgumuzda daha sonraki takiplerinde kalan overde malignite saptanmıştır.

Olgularımıza yapılan preoperatif ultrasonografi tetkikinde 7 tanesinde (% 35) şüpheli malign görünüm izlenmiştir. Bunlardan sadece iki tanesinde (%10) doppler kan akımları malignite lehine yorumlanmıştır. Buy J.N. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da transabdominal USG ile vakaların %36'sında malignite düşünüldüğü bildirilmiştir (8).

Epitelyal over tümörleri için CA125 en uygun tümör markeri kabul edilir. Spesifitesi seröz tümörlerde, müsinözlere oranla daha yüksektir. Yapılan bir çalışmada borderline over tümörlerinde CA125 yüksekliğini seröz tümörlerde % 68, müsinöz tümörlerde ise % 51 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda bu sonuç % 25 olarak bulundu. Olgularımızın ortalama CA 125 düzeyi 32.4 U/ml olarak hesaplandı. Başka bir çalışmada ortalama CA125 düzeyleri 55.1 U/ml bulunmuştur (2). Rice ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Evre 1 borderline over tümörlü hastalardan %40 ında CA 125 düzeyi yüksek saptanırken ileri evre olgularda bu oran % 92 olarak bildirilmiştir (10). Bizim olgularımızın da %90'ı evre 1 olmasından dolayı ortalama CA 125 düzeyleri literatüre göre düşük çıkmış olabilir. Özellikle seröz tümörler için artmış CA 125 düzeylerinin artan evre ile korelasyon gösterdiği ileri sürülmüştür.(10)

Evreleme invaziv over tümörlerinde olduğu gibi yapılır. Borderline over tümörleri İnvaziv over tümörlerine göre daha erken evrede tanı alırlar. FIGO nun malign over tümörlü olguların evre 1 olarak tanı alma oranı % 26 iken borderline over tümörleri için bu oran % 80-84 olarak açıklanmıştır. Bizim çalışmamızda da olguların % 90'ı evre 1 kabul edilmiştir. Ovarian kanserdeki cerrahi evrelemenin önemi borderline over tümörleri için de geçerlidir. Bir çalışmada evre 1 olarak tanı alan 15 olguya ilk cerrahi sonrası tekrar evreleme uygulanmış ve olguların 1/3 ünde daha ileri evre saptanmıştır.(11)

Borderline over tümörü tanısı konan bir hastaya standart tedavi yaklaşımı total abdominal hysterktomi+ bilateral salpingooferektomidir. Ayrıca yaygın hastalığı olanlarda bunlara ek olarak omentektomi, lenf nod örnekleme ve agresif

sitoredüktif cerrahi yapılmalıdır (2). Tam olarak rezeke edilen erken evre hastalarda ilave tedaviye ihtiyaç yoktur (12). Eğer fertilitate korunması isteniyorsa konservatif cerrahi uygulanabilir. Geniş hasta serilerinde konservatif cerrahi uygulanan hastalarda relaps oranı daha yüksek bulunsada istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır ve tüm hastalarda sağ kalım oranı % 100'lere yaklaşmıştır (13). İleri evre olup ta gross rezidüel tümör kalmayanlarda sağ kalım oranı % 100 iken (14,15) gross rezidü kitlesi olan hastalarda % 69 olarak bildirilmiştir (16). Evre 1 borderline over tümörlerinde mükemmel prognostik sonuç beklenmelidir (17). Bizim olgularımızın %90 ı evre 1 dir. Buna karşın 8 olgu (% 40) 40 yaştan küçüktü. Bu grupta 4 olgunun 2 den fazla çocuğu var ve fertilitate arzusu bulunmamakta idi. Kalan 4 olguya konservatif cerrahi uygulanmış ve salpingooferektomi yapılmıştır. Ancak bu olgulardan 1 tanesinde izlemde bırakılan overde malignite saptanması üzerine radikal cerrahi uygulanmıştır. Yaşı >40 ve fertilitate arzusu bulunmayan 16 olguya ise radikal cerrahi uygulanmıştır.

İleri evre hastalığı olan ve / veya rezidü hastalığı olanlara kemoterapi gerekebilir. Ancak postoperatif kemoterapinin hastalığın seyrini olumlu yönde değiştirdiği şeklinde yeterli kanıt yoktur (18). İnvaziv implantların prognozu kötü etkileyip etkilemediği soruları cevapsızdır. İleri evre borderline over tümörleri olan hastalarda kemoterapinin rolü açık değilse de klinik progresyon açısından tümör redüksiyonunu takiben kemoterapi gereklidir (18). Ancak evre 1 olguların da sadece cerrahinin uygun bir tedavi olacağı genel olarak kabul edilen bir kavramdır. Bizim 4 olgumuza kemoterapi verilmiştir. Bunların en önemli nedeni ileri evre ve daha sonra bırakılan overde malignensi gelişimidir. Ancak izlemde hiçbir olgumuzda mortalite gözlenmemiştir.

KAYNAKLAR

- Hopkins MP, Kumar NB, Morley GW. An assessment of pathologic features and treatment modalities in ovarian tumors of low malignant potential. *Obstet Gynecol.* 1987 Dec; 70(6): 923-9.
- Saygili U, Uslu T, Erten O, Dogan E. Borderline ovarian tumours: retrospective analysis of twenty-one cases. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1998; 19(2): 182-5.
- Schilder JM, Thompson AM, DePriest PD, Ueland FR, Cibull ML, Kryscio RJ. Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy. *Gynecol Oncol.* 2002 Oct; 87(1): 1-7.
- Iervolino P, Palmieri M, Rotondi M, D'Alessandro P, Iuliano R. Borderline ovarian tumors. Retrospective analysis of 20 cases. *Minerva Ginecol.* 2001 Feb; 53(1 Suppl 1): 97-9. Italian.
- Suh-Burgmann E. Long-term outcomes following conservative surgery for borderline tumor of the ovary: a large population-based study. *Gynecol Oncol.* 2006 Dec; 103(3): 841-7. Epub 2006 Jun 21.
- Demeter A, Csapo Z, Szantho A, Balega J, Sipos N, Papp Z. A retrospective study of 27 ovarian tumors of low malignant potential. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2002; 23(5): 415-8.
- Di Saia P.J., Creasman WT. :The adnexial mass and early ovarian cancer *Clinical Gynecologic Oncology* fifth edition Missouri, Mosby Year Book Inc. 1997; p: 271
- Buy JN, Ghossain MA, Sciort C, Bazot M, Guinet C, Prevot S, Hugol D, Laromiguiere M, Truc JB, Poitout P, et al. Epithelial tumors of the ovary: CT findings and correlation with US. *Radiology.* 1991 Mar; 178(3): 811-8.
- Tamakoshi K, Kikkawa F, Shibata K, Tomoda K, Obata NH, Wakahara F, Tokuhashi Y, Ishikawa H, Kawai M, Tomoda Y. Clinical value of CA125, CA19-9, CEA, CA72-4, and TPA in borderline ovarian tumor. *Gynecol Oncol.* 1996 Jul; 62(1): 67-72.
- Rice LW, Lage JM, Berkowitz RS, Goodman A, Muto MG, Knapp RC, Bell DA. Preoperative serum CA-125 levels in borderline tumors of the ovary. *Gynecol Oncol.* 1992 Aug; 46(2): 226-9.
- Hopkins MP, Morley GW. The second-look operation and surgical reexploration in ovarian tumor of low malignant potential. *Obstet Gynecol.* 1989 Sep; 74(3 Pt 1): 375-8.
- Trope C, Kaern J, Vergote IB, Kristensen G, Abeler V. Are borderline tumors of the ovary overtreated both surgically and systemically? A review of four prospective randomized trials including 253 patients with borderline tumors. *Gynecol Oncol.* 1993 Nov; 51(2): 236-43. Review.
- Casey AC, Bell DA, Lage JM, Fuller AF, Nikrui N, Rice LW. Epithelial ovarian tumors of borderline malignancy: long-term follow-up. *Gynecol Oncol.* 1993 Sep; 50(3): 316-22.
- Barnhill D, Heller P, Brzozowski P, Advani H, Gallup D, Park R. Epithelial ovarian carcinoma of low malignant potential. *Obstet Gynecol.* 1985 Jan; 65(1): 53-9.
- Bostwick DG, Tazelaar HD, Ballon SC, Hendrickson MR, Kempson RL. Ovarian epithelial tumors of borderline malignancy. A clinical and pathologic study of 109 cases. *Cancer.* 1986 Nov 1; 58(9): 2052-65.
- Leake JF, Currie JL, Rosenshein NB, Woodruff JD. Long-term follow-up of serous ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol.* 1992 Nov; 47(2): 150-8.
- Massad LS Jr, Hunter VJ, Szpak CA, Clarke-Pearson DL, Creasman WT. Epithelial ovarian tumors of low malignant potential. *Obstet Gynecol.* 1991 Dec; 78(6): 1027-32.
- Sutton GP, Bundy BN, Omura GA, Yordan EL, Beecham JB, Bonfiglio T. Stage III ovarian tumors of low malignant potential treated with cisplatin combination therapy (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol.* 1991 Jun; 41(3): 230-3.

Gülşah KARAÖREN
Tayfun ADANIR
Aynur ATAY
Atilla ŞENCAN
Murat AKSUN
Gülçin ARAN
Aslıhan SEVİNÇ DİNLER
Nagihan KARAHAN

* İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, II. Anestezi Kliniği
Kliniği, İzmir

DEKSMEDETOMİDİN VE ESMOLOLÜN EKSTUBASYONA YANITA ETKİLERİ

Effects of Dexmedetomidin and Esmolol on the
Response of Extubation

Anahtar Sözcükler:

Deksmedetomidin, esmolol,
ektubasyon, apne,
desaturasyon, öksürük

ÖZET

Giriş ve Amaç: Timpanoplasti ve mastoidektomi gibi mikro cerrahi uygulanan operasyonlarda ekstubasyon esnasındaki öksürük ani kan basıncını yükselmesine, kanamaya ve yerleştirilen flebin yerinden oynamasına neden olabilir. Çalışmamızda, ortakulak mikrocerrahisinde uygulanan deksmedetomidin ve esmolol infüzyonlarının ekstübasyona yanıt üzerine etkilerinin karşılaştırılmasını amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Mastoidektomi ve Timpanoplasti operasyonu uygulanacak ASA I-II klasifikasyonuna uyan, 18–65 yaş arası 69 olgu çalışmaya alındı. Hastalar randomize olarak 2 gruba ayrıldı. Rutin anestezi indüksiyonu ve entübasyondan sonra Grup I'e (n=33) deksmedetomidine (1µg. kg-1 yükleme dozunu takiben 0,5 µg.kg-1.s-1 infüzyon), Grup II'ye (n=36) esmolol (500µg.kg-1.dk-1 yükleme dozunu takiben 100 µg.kg-1.dk-1 dozunda infüzyon) uygulandı. Anestezi idamesinde desfluran %50 karışımında O2 ve N2O ile kullanıldı. Yaptığımız çalışmada hastaların ekstubasyon döneminde gözlenebilen öksürük, apne, laringospazm, bronkospazm ve desaturasyonu esmolol ve deksmedetomidin gruplarında karşılaştırdık. Ektübasyon sırasında görülebilen öksürük, dört puanlı öksürük skalası ile değerlendirildi.

Bulgular: Demografik bulgular açısından iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Öksürük skalası esmolol grubunda ortalama skor 2.19 iken deksmedetomidine grubunda 1.88 olarak gözlenmiştir. Gruplar arasında istatistiksel bir fark gözlenmemiştir, ancak her iki grupta da öksürük skoru düşük olarak seyretmiştir (p>0.05). Ayrıca, apne ve laringospazm gelişmesi yönünden de her iki grup arasında bir fark bulunmadı. Deksmedetomidin grubundaki hastalarda ekstübasyonu takiben ılımlı bir düşme görüldü.

Sonuç: Biz de yaptığımız çalışmada deksmedetomidin uygulanan hastalarda peroperatif ve postoperatif dönemde hemodinamik stabilitenin bozulmadığını ve ekstubasyon gibi şiddetli katekolamin artışına neden olabilen bir durumda bile OAB'nın indüksiyon öncesi ölçülen bazal değerlerinin üzerine çıkmadığını saptadık. Ortakulak mikrocerrahisinde uygulanan her iki ilacın da hemodinamik stabilizasyon sağlama açısından uygun olduğu, deksmedetomidin infüzyonunun esmolol infüzyonuna göre ekstübasyona hemodinamik ve refleks yanıtları baskılamada daha etkin olduğu anlaşılmıştır.

Yazışma adresi Dr. Gülşah KARAÖREN
Diyarbakır Çermik Devlet Hastanesi
E-mail: drgyilmaz@yahoo.com

SUMMARY

Key Words:

Dexmedetomidine, esmolol, extubation, apnea, desaturation, cough

Background and Goals: In middle ear microsurgery, coughing during extubation may yield to increase in blood pressure, bleeding or malposition of flap. In our study the aim was to compare the effects of dexmedetomidine and esmolol on the response of extubation in middle ear microsurgery.

Material and Methods: Eighty patients (18-65 yrs-old) with ASA 1-2 physical status that underwent middle ear surgery were included in this study after approval of the local ethical committee. The patients were randomly divided into two groups. Pts in group D (n= 40) received a loading dose of 1 µg/kg dex, followed by an infusion dose of 0.5 µg/kg/min, after the induction and endotracheal intubation. Group E pts (n=40) received a loading dose of 500 µg/kg/min esmolol followed by 100 µg/kg/min infusion dose. Desflurane (1 MAC) in 50% N2O and 50% O2 mixture were used to maintain anesthesia. In study that we done, we compared cough, apnea, laryngospasm, bronchospasm and desaturation which may be seen during extubation period. Cough which may be seen during extubation was evaluated by using cough scale including four points.

Results: No statistically significant difference has been found between two groups in terms of demographic findings. Cough scale was observed as 2.19 in esmolol group whereas it was 1.88 deksmedetomidin group. Also, in terms of laryngospasm and apnea development, no statistically significant difference has been found between two groups. In deksmedetomidin group patients a mild decrease in arterial oxygen saturation was observed following extubation.

Conclusion(s): Also in our study, we determined that in dexmedetomidine applied patients, during preoperative and postoperative period hemodynamic stability is not affected and even in a situation which may cause severe catecholamine release like extubation, MAP doesn't exceeds basal levels measured prior to induction.. In middle ear surgery both Esmolol and dexmedetomidine are suitable for the hemodynamic stabilization.also dexmedetomidine can suppress the haemodynamic and reflex responses to extubation better than esmolol

GİRİŞ

Anestezi indüksiyonunu izleyen laringoskopi, endotrakeal entubasyon ve ameliyat sonunda ekstubasyon sırasında sıklıkla sempatik sinir sistemi aktivasyonuna bağlı olarak geçici hipertansiyon, taşikardi ve aritmilerle karakterize kardiyovasküler yanıtlar ortaya çıkmaktadır. Bu değişiklikler sağlıklı bireylerde tolere edilebilir olmasına karşın hipertansif, koroner arter hastalığı olan ve kardiyak yetmezlikli hastalarda ciddi ve tehlikeli sonuçlar doğurabilmektedir (1).

Laringoskopi, endotrakeal entubasyon ve ekstubasyona yanıt olarak gelişen kardiyovasküler değişikliklerin tedavisi için değişik ilaçlar ve teknikler uygulanabilmektedir. Bu tedavi için kullanılması gereken ideal ilacın etkisinin hızlı başlaması, güvenilir olması ve amaca uyan bir etki süresine sahip olması gerekmektedir (2).

Opioidler entubasyona ve ekstubasyona bağlı hemodinamik değişiklikleri azaltmak amacıyla en sık kullanılan ilaçlardır. Ancak opioidler bazı hastalarda solunum depresyonuna sebep olabilirler ve derin hipotansiyona yol açabilirler.

Günümüzde daha az yan etkisi bulunan kısa etkili β blokerler ve α_2 agonistler bu amaçta opioidlerin yerini almış bulunmaktadır (1).

Orta kulak cerrahisinde operasyon sırasında ve sonrasında özellikle ekstubasyon öncesi, ekstubasyon esnasında ve ekstubasyondan hemen sonra yükselen TA değerleri mikrokranamalara, yerleştirilen flebin yerinden oynamasına ve cerrahinin kalitesinin bozulmasına neden olabilmektedir (3)

Yaptığımız bu çalışmada, ortakulak mikrocerrahisi sonrasında ekstubasyona bağlı oluşabilecek hemodinamik değişiklikleri önlemek amacıyla kullanılan α_2 agonist bir ajan olan deksmedetomidin ve kardiyoselektif bir β bloker olan esmolol infüzyonlarının;

ekstübasyona yanıt ve postoperatif hemodinami üzerine olan etkilerinin karşılaştırılmasını amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Nisan İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi yerel etik kurulu ve hastaların onayı alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Kulak Burun Boğaz Klinikleri'nin mastoidektomi ve timpanoplasti operasyonu uygulanacak ASA I-II klasifikasyonuna uyan, 18–65 yaş arası 80 olgu çalışmaya alındı. Hastalar randomize olarak 2 gruba ayrıldı. Verilecek ilaçlara alerjisi olan, MAB 50 mmHg'nin altında olan, KAH 50/dakika olan, antihipertansif veya antikoagulan ilaç kullanımı olan, madde bağımlılığı olan, gebelik ve laktasyon durumu olan, koroner arter hastalığı olan, morbid obez olan hastalar çalışmadan çıkartıldı. Kalan 69 hastadan Grup I'e deksmedetomidin (n=33), Grup II'ye ise esmolol (n=36) infüzyonu uygulandı.

Operasyon öncesinde premedikasyon uygulanmayan olgulara, EKG (DII), pulse oksimetri, monitorizasyonu uygulandı. Noninvaziv olarak ölçülen kan basıncı değerleri beş dakika aralıklarla kaydedildi. Periferik ven kanülasyonu sonrası ilk saatte 10 mL. kg^{-1} ve takip eden saatlerde 5 mL. $\text{kg}^{-1}.\text{s}^{-1}$ %0,9 NaCl infüzyonu yapıldı.

Hastalara, 6 L.dk⁻¹ %100 O₂ ile preoksijenizasyon uygulanarak indüksiyon işlemine geçildi. Tiyoental 5–7 mg.kg⁻¹, fentanil 1 μ .kg⁻¹ uygulandı. Atrakuryum 0,5 mg.kg⁻¹ verilmesinden 2 dk sonra hastalar entübe edildi. Dominant olmayan koldan radyal artere 20G kanül yerleştirilerek invaziv arteriyel kan basıncı monitorizasyonu yapıldı.

Hastalar entübe edildikten sonra Grup I'e (n=33) deksmedetomidin 1 μ g. kg^{-1} yükleme dozunu (10 dk'da) takiben 0,5 μ g.kg⁻¹.s⁻¹; Grup II'ye (n=36) esmolol 500 μ g.kg⁻¹.dk⁻¹ yükleme dozunu (1 dk'da) takiben 100 μ g.kg⁻¹.dk⁻¹ dozunda infüzyon olarak uygulandı.

Anestezi idamesinde % 50 O₂-% 50 N₂O karışımı kullanıldı ve ortalama arter basıncı (OAB) 55–65 mmHg olarak sürdürülecek şekilde desfluran konsantrasyonu MAC-des 0,5–1,3 aralığında olacak şekilde titre edildi. Kas gevşemesi idamesi için ek

olarak 0,1 mg.kg⁻¹ atrakuryum ve yüzeysel anestezi belirtileri olduğunda (hipertansiyon, taşikardi, hareket, terleme, göz yaşarması) fentanil 1 μ g.kg⁻¹ dozunda uygulandı. Buna rağmen istenilen tansiyon düzeyine ulaşılamazsa nitrogliserin infüzyonu 0,1 μ g.dak⁻¹ IV uygulandı. OAB 50 mmHg'nin altına düşen hastalarda ilaç infüzyonu kesilip, 500 cc % 0,9 NaCl IV bolus olarak verildi, gerekirse efedrin 0,01g IV olarak uygulandı.

Cerrahi işlem sona erdiğinde desfluran kesildi. Ekstübasyon öncesi, deküarizasyon için 50 μ g.kg⁻¹ neostigmin ve 20 μ g.kg⁻¹ atropin sülfat kullanıldı.

Ekstübasyon sonrası deksmedetomidin ve esmolol infüzyonları kesildi. Spontan solunumda hastalara 10 dakika süresince %100 O₂ verildi. Olgular postoperatif derlenme odasına monitörize izlem amacıyla alındı.

Hastaların operasyon boyunca, ekstübasyondan önce (EÖ), ekstübasyon anında (E) ve ekstübasyondan sonraki (ES) 1., 3., 5. ve 10. dakikalarda OAB ve KAH değerleri kaydedildi.

Ekstübasyona yanıt 4 puanlı öksürük skalası ile değerlendirildi (4).

1=öksürük yok

2= minimal öksürük (bir veya iki defa)

3= orta derecede öksürük (üç dört defa)

4= ciddi öksürük (beş ve daha fazla)

Laringospazm, bronkospazm, desaturasyon (periferik oksijen saturasyonunda bazal değere göre %5 düşüklük) ve apne (20 saniye veya daha fazla süren nefes tutma) kaydedildi (4).

Hastalar derlenme odasında 2 saat takip edildi. Hemodinamik açıdan 15 dakika aralıklarla POAB ve PKAH takibi yapıldı.

Verilerin istatistiksel olarak değerlendirmesi yapılırken independent samples t-test istatistiksel analizi kullanıldı. Parametrelerimiz bütünüyle Mean $\pm$ SD, ayrıca grafik ve tablolar ile desteklenerek özetlendi. Tüm analizler SPSS 11.0.1 for Windows istatistik paket programında %95 güvenle yapıldı. P $\geq$ 0,05 istatistiksel olarak anlamsız, P< 0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Olguların kıyaslanmasında demografik özellikler dikkate alınarak her iki grup arasında yaş, kilo, boy, operasyon süreleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($P>0,05$) (Tablo.1).

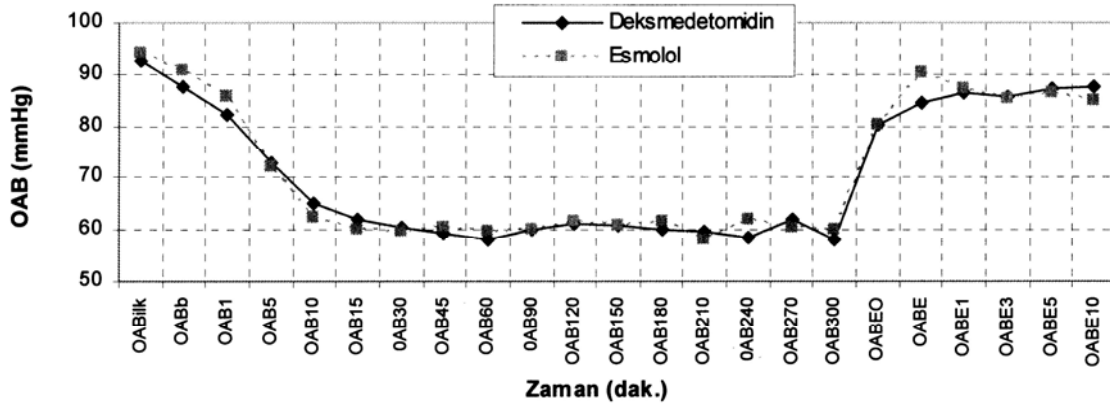
Tablo 1. Olguların demografik özellikleri

	Esmolol	Deksmedetomidin	P
Yaş	35,75±14,44	36,79±10,70	0,737
Kilo (kg)	72,89±13,33	68,73±12,81	0,191
Boy (cm)	168,75±10,58	164,33±9,12	0,069
Operasyon süresi (dak)	187,50±64,69	168,18±53,53	0,183

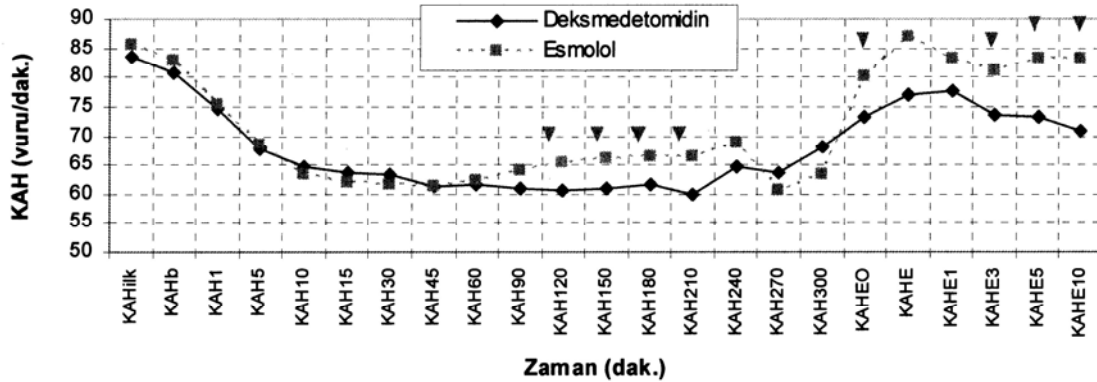
Hemodinamik Parametreler

Her iki grupta peroperatif süreçteki OAB değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($P>0,05$) (Grafik-1).

Her iki grupta peroperatif süreçteki KAH değerlerinde; deksmedetomidin grubunda esmolol grubuna göre 120.dakika ($P=0,016$) 150.dakika ($P=0,09$), 180.dakika ($P=0,028$) ve ekstubasyon öncesinde ($P=0,020$), ekstubasyon sonrası 3.dakika ($P=0,013$), 5.dakika ($P=0,001$) ile 10. dakikada ($P=0,000$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Deksmetomidinin esmolole göre taşikardiyi önlemede etkinliğinin daha fazla olduğu anlaşılmıştır ($P<0,05$) (Grafik 2).

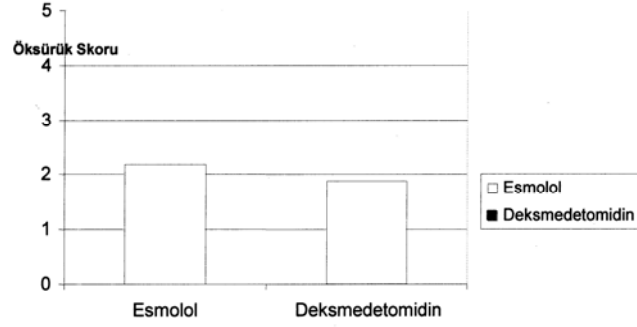


Grafik 1. Gruplar arası OAB ortalama değerlerinin zamana göre dağılımı

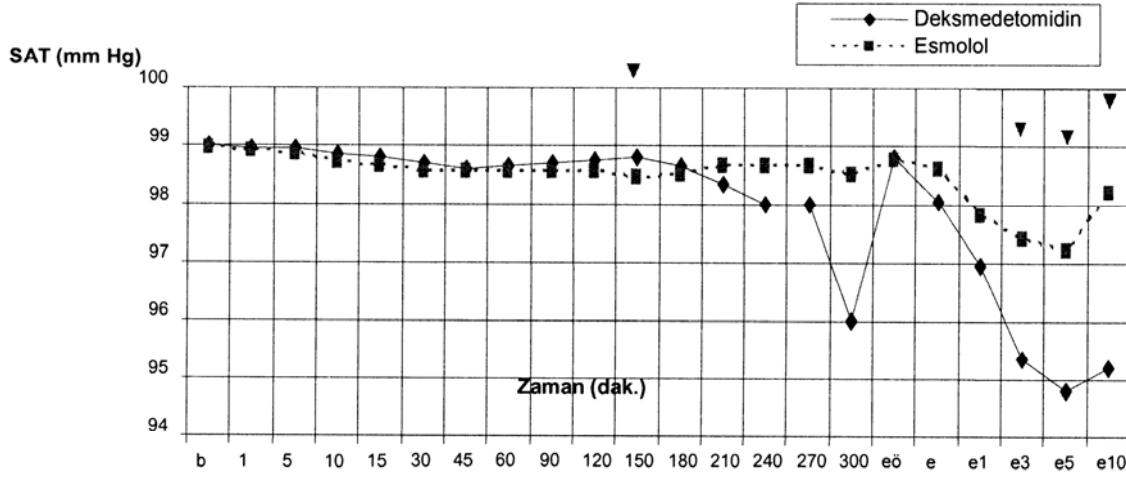


▼ $P<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı

Grafik 2. Gruplar arası KAH ortalama değerlerinin zamana göre dağılımı



Grafik 3. Gruplar arası öksürük skor ortalama dağılımı



▼ P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı

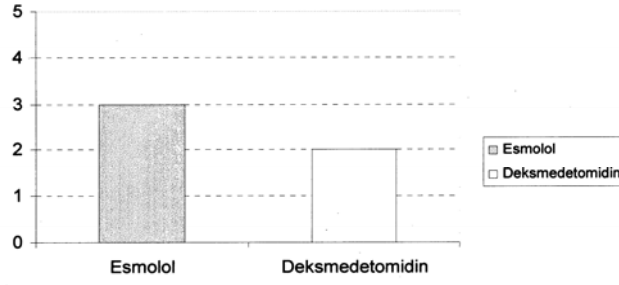
Grafik 4. Gruplar arası SAT değerlerinin zamana göre dağılımı

Timpanoplasti ve mastoidektomi gibi mikro cerrahi uygulanan operasyonlarda ekstübasyon esnasındaki öksürük ani kan basıncını yükselmesine, kanamaya ve yerleştirilen flebin yerinden oynamasına neden olabilir. Her iki grup arasında ekstübasyona yanıt 4 puanlı öksürük skalası ile değerlendirilmiştir (4). Esmolol grubunda ortalama skor 2,19 iken deksmedetomidin grubunda 1,88 olarak gözlenmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır, ancak her iki grupta da öksürük skoru düşük olarak seyretmiştir ($P>0,05$) (Grafik 3).

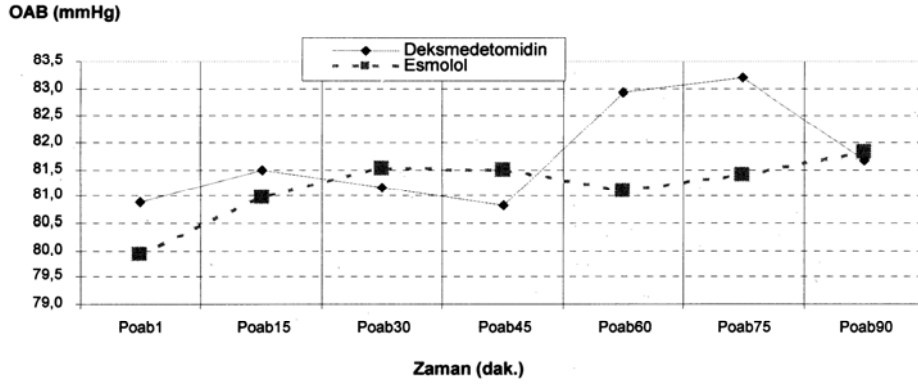
Her iki grupta SAT değerleri karşılaştırıldığında; 150.dakika ($P=0,027$) ve ekstübasyon sonrası 3. dakika ($P=0,010$), 5.dakika ($P=0,010$), 10.dakika

($P=0,000$) değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Deksmetomidin esmelole göre SAT değerlerini ekstübasyonu takip eden dönemde düşürmektedir. Ancak bu düşüş desaturasyon (periferik oksijen saturasyonunda bazal değere göre %5 ve üzerinde düşme) olarak değerlendirilmemiştir (Grafik 4). En düşük saturasyon %95 olarak izlenmiştir.

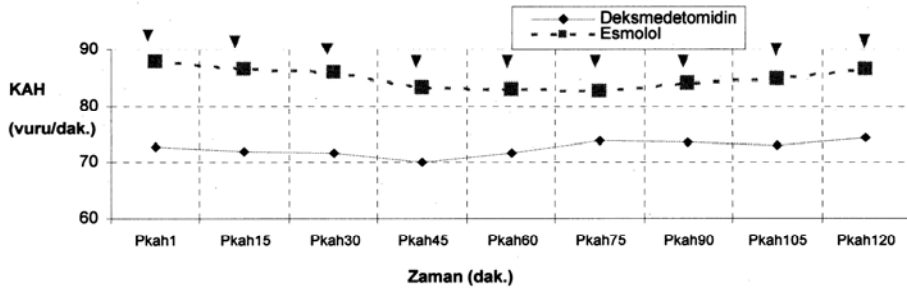
Deksmetomidin grubunda 2 esmolol grubunda 3 hastada ekstübasyon sonrası apne gözlenmiştir. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($P>0,05$) (Grafik 5). Esmolol grubundan 1 hastada laringospazm gözlenmiştir.



Grafik 5. Gruplar Arası apne görülen olgular



Grafik 6. Gruplar arası POAB değerlerinin zamana göre dağılımı



▼ P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı

Grafik 7. Gruplar arası PKAH değerlerinin zamana göre dağılımı

Postoperatif dönemde

Her iki grupta POAB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($P>0,05$) (Grafik 6).

Her iki grupta PKAH değerleri karşılaştırıldığında deksmedetomidin esmolole göre, ölçüm yapılan tüm zamanlarda istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuş, deksmedetomidinin esmolole göre PKAH

değerini düşürmede etkili olduğu anlaşılmıştır (Grafik 7).

Her iki grupta postoperatif dönemde satürasyon düşüklüğünün var olduğu olgular (%11,6), yok olanlara göre (%88,4) daha azdır. Esmolol ve deksmedetomidin grupları ayrı ayrı incelendiğinde deksmedetomidin grubunda satürasyon düşüklüğü gözlenmiş, ancak desatürasyon olarak değerlendirilmemiştir. En

düşük saturasyon değeri % 95 olarak izlenmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Gruplar arasındaki postoperatif saturasyon değerlendirilmesi

	Saturasyon Düşmesi Yok	Saturasyon Düşmesi Var	Toplam
Grup I	28 (84, 8%)	5 (15, 2%)	33 (100, 0%)
Grup II	33 (91, 7%)	3 (8, 3%)	36 (100, 0%)
Toplam	61 (88, 4%)	8 (11, 6%)	69 (100, 0%)

TARTIŞMA

Biz çalışmamızda, ortakulak mikrocerrahisinde verilen α_2 agonist bir ajan olan deksmedetomidin ve kardiyoselektif bir β bloker olan esmolol infüzyonlarının; ekstübasyona yanıt ve postoperatif hemodinami üzerine olan etkilerinin karşılaştırdık

Potent ve selektif α_2 agonist olan deksmedetomidin doza bağımlı olarak plazma norepinefrin konsantrasyonunu azaltarak kalp hızı ve kan basıncında düşmeye neden olur. Bu etkileri endotrakeal entübasyon ve laringoskopi gibi cerrahi stres ile ortaya çıkan katekolamin artışı ve kardiyovasküler yanıtı baskılamakta kullanılır (5).

Grant ve arkadaşları (6) üç olguluk bir sunumda deksmedetomidin ile yaptıkları uyanık fiberoptik entübasyonda, kalp hızı ve kan basınçlarında bazal değerlerden %15'den fazla oynama olmadığını belirtmişlerdir. Biz de yaptığımız çalışmada deksmedetomidin uygulanan hastalarda peroperatif ve postoperatif dönemde hemodinamik stabilitenin bozulmadığını ve ekstübasyon gibi şiddetli katekolamin artışına neden olabilen bir durumda bile OAB'nın indüksiyon öncesi ölçülen bazal değerlerinin üzerine çıkmadığını saptadık (Grafik 1).

α_2 adreno reseptörlerin noradrenerjik nörotransmisyonunda azalmaya neden olarak, insanlarda ve hayvanlarda anestezi koruyucu etkiye sahip oldukları bildirilmiştir. Aho ve arkadaşları (7) abdominal histerektomi yapılan olgularda yüksek dozlarda deksmedetomidin ($0,6 \text{ mg.kg}^{-1}\text{saat}^{-1}$) uygulaması ile endotrakeal entübasyon sırasındaki sempatik aktivasyonun baskılandığını ve anestetik gereksiniminde azalma olduğunu saptamışlardır.

Kulkarni ve arkadaşları (8) yaşlı olgularda, spesifik α_2 adrenoseptör agonisti olan deksmedetomidinin ($0,5 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$) trakeal ekstübasyon sırasındaki kardiyovasküler değişiklikler, ekstübasyon kalitesi ve uyanma süresi üzerine etkisini salin ile karşılaştırmıştır. Kalp atım hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri ekstübasyondan önce, ekstübasyon sırasında ve ekstübasyondan sonra kaydedilmiştir. Trakeal ekstübasyon öncesi bolus olarak uygulanan deksmedetomidin ekstübasyon sırasında oluşan kardiyovasküler değişiklikleri azalttığı ve ekstübasyon kalitesini arttırdığı belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda ekstübasyon anında ve sonrasında KAH, deksmedetomidin grubunda esmolol grubuna göre daha stabil seyretmiştir. Deksmetomidinin cerrahi stres ve ekstübasyona yanıt olarak gözlenebilecek taşikardik yanıtı önlemede esmolole göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (Grafik 2).

Deksmetomidin ekstübasyon öncesi, ekstübasyon sırasında ve ekstübasyon sonrasında da kullanılabilir. Güler ve arkadaşları (9) yaptıkları çalışmalarda tek doz deksmedetomidin uygulamasının havayolu reflekslerini baskıladığını ve ekstübasyona bağlı ajitasyonu, öksürük ve ıkınmayı azaltıp yumuşak ekstübasyon sağladığını göstermişlerdir.

Deksmetomidin solunum depresyonuna yol açmaksızın hastaların uyandırılabilir ve kooperatif durumda oldukları bir sedasyon ve analjezi sağlar. Deksmetomidin uygulanan hastalar rahatsız edilmedikleri dönemde sedatize iken uyarı verildiği takdirde uyanıklık durumuna geçerler (10).

İlave sempatolitik özellikleri daha az anksiyete, hemodinamik stabilize, stres hormonu yanıtlarının küntleşmesi ve intraoküler basınçta azalmadır. Yaptığımız çalışmada hastaların ekstübasyon döneminde gözlenebilen öksürük, apne, laringospazm, bronkospazm ve desaturasyonu esmolol ve deksmedetomidin gruplarında karşılaştırdık. Her iki ilaç grubunda da öksürük, apne ve laringospazm gelişmesi yönünden fark bulunamadı (Grafik 3, 5). Deksmetomidin grubundaki hastalarda giriş bazal saturasyon değerlerinden %5'ten fazla olmamak kaydı ile ekstübasyonu takiben ve postoperatif dönemde ılımlı saturasyon düşmesi gözlemlendi. Ancak bu desatu-

rasyon olarak değerlendirilmedi (Tablo 2, Grafik 4). Çalışmamızda gözlediğimiz saturasyondaki ılımlı düşmede, deksmedetomidinin santral sinir sistemindeki postsinaptik α_2 reseptörlerini uyarması sonucu ortaya çıkan sedatif etkisi sorumlu olabilir. (11).

Esmolol yarılanma ömrünün çok kısa olması, istenilen etki elde edilene kadar kolay titre edilebilmesi ve infüzyon kesildikten sonra etkisinin kısa sürede ortadan kalkması nedeniyle özellikle perioperatif dönemde görülen supraventriküler aritmilerin, sinüs taşikardisinin ve hipertansiyonun kısa süreli tedavisinde intravenöz olarak güvenle ve kolaylıkla kullanılmaktadır.

Lui ve arkadaşları (12) tarafından yapılan çalışmalarda çalışmamıza benzer olarak elektif cerrahi planlanan ASA I-II hastalarda esmololün endotrakeal entubasyon sırasında kalp hızı ve sistolik kan basıncındaki artışı, plaseboya göre daha iyi baskıladığını bildirmişleridir. Yüksek riskli hastalarda Sharma ve arkadaşları (13) tarafından yapılan benzer çalışmada esmololün endotrakeal entubasyon sırasında ve sonrasında kalp hızı, sistolik ve ortalama kan basınçlarındaki maksimum artışları plaseboya göre çok iyi baskıladığı gösterilmiştir. Çalışmamızda entubasyon sonrasında başlanan deksmedetomidin ve esmolol infüzyonlarının perioperatif dönemde hemodinamik stabilite sağlamada son derece etkili oldukları ve postoperatif dönemde bu stabiliteyi koruyabildikleri, KAH ve OAB değerlerinde tekrarlayan bir artışa neden olmadıkları gösterilmiştir (Grafik 1,2; 6,7).

SONUÇ

Sempatik sinir uçlarındaki etki ile sempatik aktivitenin inhibisyonu, hemodinamik yanıtta azalma, anestezi ve opioid koruyucu etki ile birlikte spontan solunumu etkilemeksizin sedasyon, anksiyolizis ve analjezi oluşturması nedeniyle deksmedetomidin, günümüzde anestezi pratiğinde birçok alanda yaygın kullanım alanı bulmaktadır. Esmolol kardiyoselektif, kalp hızını ve kan basıncını düşürmede etkili kısa etkili bir β blokerdir. Çalışmamızda her iki ajan belirli dozlarda timpanoplasti ve mastoidektomi operasyonlarında hemodinamik stabilite sağlamak amacıyla kullanılmıştır ve sonuç olarak

deksmedetomidinin esmolole kıyasla ekstubasyona olan hemodinamik ve refleks yanıtları baskılamakta daha efektif olduğu, ancak her iki ilacın da postoperatif dönemde hemodinamik yanıtta tekrarlayan bir bozulmaya neden olmadığı saptanmıştır.

KAYNAKLAR

- Galinski-Fernandes S, Bermejo S, Mansilla R, Pol O, Puig M: Comparative assesment of the effects of alfentanil, esmolol or clonidine when used as adjuvants during induction of general anaesthesia. *Eur J Anaesth.* 2004; 21: 476–82.
- Tezer E, Sarıcaoglu F, Çelebi N, Aypar Ü: Esmolol ve Deksmetomidinin Anestezi İndüksiyonunda Kullanımının Hemodinami ve Anestezi Gereksinimi Açısından Karşılaştırılması. *Anestezi Dergisi* 2005;13 (4): 247-252
- Ülger M, Hacer, Demirbilek S, Köroğlu A: Orta Kulak Cerrahisinde Deksmetomidine ile Kontrollü Hipotansiyon. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 11 (4) 237–241 (2004).
- Fromme GA, Mac Kenzie RA, Gloud AB, Lund BA, Offord KP: Controlled hypotension for orthognatic surgery. *Anesth Analg* 1986; 65:683–5
- Wijeyesundera DN, Naik JS, Beattie WS: Alpha-2 adrenergic agonists to prevent perioperative cardiovascular complications: a meta analysis. *Am J Med.* 2003; 114: 742–52
- Grant SA, Breslin DS, MacLeod DB, Gleason D, Martin G: Dexmedetomidine infusion for sedation during fiberoptic intubation: a report of three cases. *J Clin Anesth.* 2004; 16: 124–6
- Aho M, Lehtinen AM, Erkola O, et al: The effect of intravenously administered dexmedetomidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 1991; 74: 997–1002.
- Kulkarni A, Price G, Saxena M, et al: Difficult extubation: calming the sympathetic storm. *Anaesth Intensive Care.* 2004; 32: 413–416.
- Güler G, Akin A, Tosun Z: Single dose dexmedetomidine attenuates airway and circulatory reflexes during extubation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 1088–1091, Güler G, Akin A, Tosun Z, Ors S, Esmoğlu A, Boyacı A: Single-dose dexmedetomidine reduces agitation and provides smooth extubation after pediatric adenotonsillectomy. *Paediatr Anaesth.* 2005Sep; 15 (9): 762-6
- G Edward Morgan: Klinik Anestezi 3. ed, McGraw-Hill 2004: 217
- G Edward Morgan: Klinik Anestezi 3. ed, McGraw-Hill 2004: 21
- Liu PL, Gatt S, Gugino LD, Mallampati SR, Convino BG: Esmolol for control of increases in heart rate and blood pressure during tracheal intubation after thiopentone and succinylcholine. *Can Anaesth Soc. J* 1986; 33: 556
- Sharma S, Mitra S, Grover KV, Kalra R: Esmolol blunts the haemodynamic responses to tracheal intubation in threatened hypertensive patients. *Can J Anaesth.* 1996; 43: 778–82

Aslı Gamze ŞENER
İlhan AFŞAR
Süreyya Gül YURTSEVER
Nükhet KURULTAY
Metin TÜRKER

Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik
Mikrobiyoloji Laboratuvarı,
Yeşilyurt, İZMİR

HBV DNA, SEROLOJİK GÖSTERGELER ve TRANSAMİNAZ DÜZEYLERİNİN OKÜLT HEPATİT B İNFEKSİYONU YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ

The Evaluation of HBV DNA Serologic Markers and
Transaminase Levels in Occult Hepatitis B Infection

Anahtar Sözcükler:

Hepatit B virusu,
okült hepatit

Key Words:

Hepatitis B virus,
occult hepatitis

ÖZET

Hepatit B virus (HBV) infeksiyonlu hastalarda serum HBV DNA miktarları, HBsAg ve transaminaz düzeylerinin okült hepatit yönünden değerlendirilmesi. Bu çalışmada 122 HBV ile enfekte hastanın serum örneklerinde HBV DNA, b- DNA (versant 3.0, Bayer) testi ile çalışıldı. Serolojik göstergeler, kemilüminesans yöntemi (VITROS, Ortho - clinical diagnostics) ile çalışıldı. Sonuçlar transaminaz düzeyleri ile retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların dördünde (% 3.27) HBsAg negatif bulundu. Üç hastada antiHBc, bir hastada antiHCV pozitifliği saptandı. HBV DNA düzeyleri 2000< genom/ml idi. Hastalardan elde edilen HBV DNA düzeyleri tanı ve izlemde yararlıdır. Okült hepatit tablosunda; serolojik göstergeler, HBV DNA ve transaminazlar birlikte değerlendirilmelidir.

SUMMARY

We aimed to evaluation HBV DNA levels, HBsAg positivity and transaminase levels for occult hepatitis in patients with HBV infection. Serum HBV DNA levels of 122 patients were studied by b- DNA (versant 3.0, Bayer). Serological markers were determined by chemiluminescence method (VITROS, Ortho-clinical diagnostics). Results were evaluated with transaminase levels by retrospectively. HBsAg was found negative in four (3.27 %) of patient. It was detected antiHBc positivity in three of patient and anti HCV positivity in one of patient. HBV DNA levels were 2000< genome/ml of patients. Our results suggested that HBV DNA levels may be very useful in diagnosis and follow-up periods of HBV infection. Serologic markers, HBV DNA and transaminase should be evaluated in occult hepatitis infections.

GİRİŞ VE AMAÇ

Okült hepatit B virus (HBV) infeksiyonu HBV infeksiyonu sonrası spontan olarak veya sağaltım ile HBsAg'si negatifleşen hastalarda, duyarlı moleküler yöntemler ile serum ve/veya karaciğer dokusunda HBV DNA'nın saptanması durumudur. Bu hastaların çoğunda antiHBs ve/veya antiHBc total pozitifdir. Okült HBV olgularının % 20'sinde ise HBV DNA dışında tüm serolojik hepatit

Yazışma adresi: Dr. Aslı Gamze ŞENER
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Mikrobiyoloji laboratuvarı, Yeşilyurt, İZMİR
Tel: (0.232) 244 44 44 – 28 39

göstergeleri negatiftir (1). Bu çalışmada, HBV enfeksiyonlu hastalarda serum HBV DNA miktarları, HBV serolojik göstergeleri ve transaminaz düzeylerinin “okült hepatit B” yönünden değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, son bir ay içinde laboratuvarımıza kabul edilen 122 HBV enfeksiyonlu hastanın serum örneklerindeki HBV DNA, b-DNA (versant 3.0, Bayer), serolojik göstergeler, kemilimunesan yöntemi (VITROS, Ortho-clinical diagnostics) ile çalışıldı. Sonuçlar transaminaz düzeyleri ile birlikte geriye dönük olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 122 serum örneğinin 4’ünde (% 3.27) HBsAg negatif bulundu. Bu hastaların üçünde (% 2.4) tek başına antiHBc total, birinde (% 0.8) ise yalnız antiHCV pozitifliği saptandı. Hastalardan birinin HBV DNA’sı 2000< (2120 genom/ml), transaminaz düzeyi 45-100 U/l (62 ve 69) arasındaydı. Diğer üç hastada transaminaz düzeyi normal sınırlarda iken, HBV DNA yine 2000< (2100 ve 2032 genom/ml) idi. Hastalardaki HBV DNA ve transaminaz düzeyleri üç grupta değerlendirildi.

Tablo 1. HBV DNA ve transaminaz düzeylerine göre hastaların incelenmesi

ALT (U/l)	Hasta sayısı	HBV DNA (genom/ml)	Hasta sayısı
5-45	20 (%16.3) I	2000>	23 (%18.8)
45-100	22 (%18.0) II	2000-100000	21 (%17.2)
100<	80 (%65.5) III	100000<	78 (%63.9)

TARTIŞMA

Seronegatif üç olguda polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile HBV DNA varlığının gösterilmesi ve bu serumların şempanzelere verilmesi ile akut enfeksiyon oluşturulması sonucunda tüm serolojik göstergeleri negatif olan bireylerin de taşıyıcı ve bulaştırıcı olabilecekleri 1988’de kanıtlanmıştır (2).

Okült HBV enfeksiyonu için PZR ile HBV DNA pozitifliğini kriter olarak alan bazı çalışmalar (1,3-5) bu hastalarda serum ALT düzeylerinin daha yüksek,

karaciğer histolojisinin daha bozuk ve sağaltıma yanıtın daha kötü olduğunu bildirirken, bazı çalışmalar (6-8) ise böyle bir ilişkiye rastlanmadığını bildirmektedirler. Okült hepatit tablosunda HBV DNA pozitifliğinin aralıklı olarak ortaya çıktığı ve kronik HCV enfeksiyonu ile birlikteliğinde zaman zaman görülen ALT artışları ile HBV DNA pozitifleşmelerinin aynı zamana rastladığı bildirilmektedir (9). Serum HBV DNA’nın dalgalanma gösterebilmesi ve negatif bulunabilmesi nedeniyle okült HBV enfeksiyonu tanısında en duyarlı yöntemin nested PZR olduğu ileri sürülmektedir (10). Bu çalışmada kullanılan b-DNA (versant 3.0, Bayer) yönteminde saptama alt sınırı 2000 genom/ml olduğundan daha düşük oranda DNA içeren örnekleri saptayamamış olabiliriz. Bununla birlikte laboratuvarımızda bir aylık sürede çalışılan HBV DNA örneklerinin okült hepatit olasılığı yönünden değerlendirilmesi için önem taşıdığını düşünmekteyiz.

Bazı araştırmalar tek başına antiHBc total pozitifliğini okült hepatit enfeksiyonu göstergesi olarak tanımlamaktadırlar (11). Okült hepatit tablosunun serolojik olarak en sık antiHBc total pozitifliği ile birlikte görüldüğü bildirilmektedir (4,9). HBsAg-negatif/antiHBc-pozitif hastalardan yapılan kan transfüzyonları ve karaciğer transplantasyonlarından sonra alıcıda akut HBV enfeksiyonu oluşabildiğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (12). Çalışmamızda da HBV DNA pozitifliği ile tek başına antiHBc total pozitifliği 3/122 (%2.4) oranında idi ve hastalardan birinde aynı zamanda transaminaz yüksekliği de vardı.

HBsAg ve antiHCV’si negatif olan kriptojenik karaciğer hastalıklı hastalarda PZR ile HBV DNA sıklığı %10,8 ile 30 arasında değişen değerlerde bulunduğu bildirilmektedir (13). Bazı araştırmacılar ALT normal, antiHBe pozitif, HBV DNA pozitif hastaların varlığına dikkat çekerek transaminazların normal sınırlarda olmasının ‘inaktif taşıyıcılık’ı düşündürmekle birlikte kesin fikir vermeyeceğini bildirmektedirler (14,15).

Sonuç olarak, HBV enfeksiyonlu hastalardaki viral serolojik ve moleküler göstergeler ile transaminaz değerlerinin çok az oranda da olsa okült HBV enfeksiyonu da düşünülerek değerlendirilmesi gerektiği göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Torbenson M, Thomas DL. Occult hepatitis B. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 479-486.
2. Thiers V, Nakajima E, Kremsdorf D, et al. Transmission of hepatitis B from hepatitis B seronegative subjects. *Lancet* 1988; 2: 1273.
3. Marusava H, Uemoto S, Hijikata M, et al. Latent hepatitis B virus infection in healthy individual with antibodies to hepatitis B core antigen. *Hepatology* 2000; 31: 488-495.
4. Fukuda R, Ishimura N, Niigaki M, et al. Serologically silent hepatitis B virus coinfection in patient with hepatitis C virus associated chronic liver disease: clinical and virological significance. *J Med Virol* 1999; 58: 201-207.
5. Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G, et al. Quantification of intrahepatic hepatitis B virus (HBV) DNA in patients with chronic HBV infection. *Hepatology* 2000; 31: 507-512.
6. Nirei K, Kaneko M, Arakawa Y. The clinical features of chronic hepatitis C are not affected by the coexistence of hepatitis B virus DNA in patients negative for hepatitis B surface antigen. *Intervirology* 2000; 43: 95-101.
7. Khan MH, Farrel GC, Byth K, et al. Which patients with hepatitis C develop liver complication? *Hepatology* 2000; 31: 513-520.
8. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Occult HBV infection and clinical outcomes of patients with chronic hepatitis C. *J Clin Microbiol* 2002; 40(11): 4068-4071.
9. Zigneno AL, Fontana R, Puliti S, et al. Relevance of inapparent co-infection by hepatitis B virus in alpha interferon-treated patients with hepatitis C virus chronic hepatitis. *J Med Virol* 1997; 51: 313-318.
10. Zhang YY, Hansson BG, Kuo LS, Widel A, Nordenfelt E. Hepatitis B virus DNA in serum and liver is commonly found in Chinese patients with chronic liver disease despite the presence of antibodies to HBsAg. *Hepatology* 1993; 17: 538-544.
11. Sagnelli E, Coppola N, Scolastico C, Mogavero AR, Filippini P, Piccinino F. HCV genotype and 'silent' HBV coinfection: Two main risk factors for a more severe liver disease. *J Med Virol* 2001; 64: 350-355.
12. Maria ND, Colantoni A, Friedlander L, et al. The impact of previous HBV infection on the course of chronic hepatitis C. *The American Journal of Gastroenterology* 2000; 95: 3529-3536.
13. Chaudhuri V, Saxena A, Hazari S, Acharya S, Panda SK. Hepatitis B virus seronegative samples. *Antiviral Ther* 2000; 5: B21.
14. Yalçın K, Değertekin H, Yıldız F, Çelik Y. Markers of disease activity in chronic hepatitis B virus. *Clin Invest Med* 2003; 26(1): 27-34.
15. Zeren İ, Eyigün CP, Güner ÖR, Pahsa A. Transaminazları normal olan kronik HBV enfeksiyonlu olgular gerçekten 'inaktif taşıyıcı' mı? 6. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu, Ankara. Program ve Özet Kitabı. 2002: 45.

Haydar YAŞA
Mehmet BADEMCI
Mert KESTELLİ
Serdar BAYRAK
Ahmet ÖZELÇİ
Banu LAFCI
Cengiz ÖZBEK
Ali GÜRBÜZ

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

KAROTİS ARTER YARALANMALARINDA PARSİYEL J STERNOTOMİ

Parsial J Sternotomy in Carotid Artery Injuries

Anahtar Sözcükler:

Parsiyel, karotis, yaralanma,
sternotomi

ÖZET

Giriş: Karotis arterin debisi kardiyak outputun %10'unu oluşturmaktadır. Kanama ciddi nörolojik olaylara yol açabildiği gibi, aynı zamanda mortalite ile de sonuçlanabilmektedir. Bu çalışmamızda Manson sınıflamasına göre zone I ve/veya zone II karotid arter yaralanması tespit edilen ve iyi bir cerrahi alan sağlayan parsiyel j sternotomi uyguladığımız olguları sunuyoruz.

Materyal ve metot: Mart 2001- Ocak 2008 tarihleri arasında acil servisimize karotis arter yaralanması ile getirilen 22 hastanın 5'i çalışmaya alındı. Hastaların yaşları 29.6±8.4 (22-46) aralığında idi. Hastaların dördü erkek biri kadın idi. Dört hastada ateşli silah yaralanması 1 hastada kesici-delici alet yaralanması mevcut idi. Dört hasta da sağ ana karotis arter, bir hastada sol ana karotis arter yaralanması tespit edildi. Üç hasta aktif kanama nedeni ile acilen operasyona alındı. Tanı, bir hastada arteriyel doppler ultrasonografi, bir hastada arkus aorta ve bilateral karotis arteriyografi ile diğer üç hastada da fizik muayene ile konuldu. Hastalar operasyona intratrakeal genel anestezi altında alındı. 3.-4. İntercostal aralığa kadar parsiyel sternotomi yapıldı ve insizyon laterale deviye edildi. Yaralanan arter bulundu ve uygun cerrahi prosedür uygulandı. Hastalar yoğun bakıma entübe olarak alındılar.

Sonuçlar: Erken veya geç mortalite izlenmedi. Kros klemp süreleri 8 -17 (ortalama: 12.8) dakika idi. Yoğun bakımda izlem süreleri 12-24 (ortalama:14.3) saat, entübasyon süreleri 2-7 (ortalama: 3.8) saat idi. Major kanama olmadı. İnsizyon bölgelerinde enfeksiyon veya sternal problem izlenmedi. Erken dönemde 1 hastada sol hemipleji tespit edildi ve altı ay sonraki bakıda bu hastadaki fizik muayene bulguları olağandı. Diğer hastalar postoperatif sorunsuz olarak taburcu edildiler.

Sonuç: Karotis arterlerinin zone I ve zone II yaralanmalarında parsiyel j sternotomi cerrahi alan hâkimiyeti açısından önemli avantajlar sağlamaktadır.

Yazışma adresi: Dr. Haydar YAŞA
253. sok. no 160 d5 basın sitesi İzmir.
Tel: 0505 2204208
Fax: 0232 2434848

SUMMARY

Key Words:

Partial, carotid artery, injury, sternotomy

Introduction: Carotid arteries receive 10% of cardiac output. Injury of carotid arteries may result in severe neurological damage or death. In this study we present our patients who underwent partial j sternotomy because of zone I and/or zone II carotid artery injury according to Manson classification.

Material and methots: Between March 2001 and January 2008 5 patients (4 male, 1 female) with carotid artery injury underwent urgent surgery at our department. Diagnosis was established by physical examination in 3 patients, by arteriel Doppler ultrasonography in one patient and by arteriografi in one patient. The injured artery or arteries were detected and appropriate surgical procedure was performed.

Results: Four patients had firearm injury and one patient had stab injury. The patients were between 28 to 46 years old. Three patients underwent urgent surgery due to active carotid artery bleeding. Right common carotid artery was injured in 4 patients and left common carotid artery was injured in one patient. Early or late mortality did not occur. Cross-clamp time was 8-17 minutes. Stay time in intensive care unit was 17.6 ± 5.4 (12-24) hours. Time to extubation was 3.8 ± 1.7 (2-7) hours. There was no major bleeding, incision area infection or sternal dehiscence. Left hemiplegia developed in a patient 2 days postoperatively. Hemiplegia resolved nearly totally on 6 month. Remaining patients were discharged without any problem.

Discussion: Partial j sternotomy has significant advantages for the treatment of zone I and/or zone II firearm or stab injuries of carotid artery.

GİRİŞ

Karotis arterin debisi kardiak outputun %10'nunu oluşturmaktadır. Bu nedenle yaralanmaları ciddi kanamalara yol açabilmektedirler. Kanama ciddi nörolojik olaylara yol açabildiği gibi, aynı zamanda mortalite ile de sonuçlanabilmektedir. Kesici-delici veya ateşli silah yaralanmalarında arteriyel yaralanmanın yanında venöz yaralanmalarda izlenmektedir (1). Brakiyosefalik, karotis veya vertebral arter yaralanmalarında stroke ve mortalite %5–50 arasında değişmektedir (2, 3). Kanamanın kontrol altına alınması ve erken müdahale bu hastalarda hayat kurtarıcı olabilmektedir. Ayrıca ateşli silah yaralanmalarında kurşun tek bir düzlemde seyretmediğinden dolayı komşu organ ve dokularda da yaralanma olabilmektedir. Ayrıca kurşunun blast etkisi ile de komşu doku ve organlar hasar görebilmektedir (4). Tüm bu istenmeyen durumlarda cerrahi alanın hâkimiyeti son derece önemlidir. Bu çalışmada Manson sınıflamasına göre zone I ve/veya zone II yaralanması ile başvuran, karotis arter yaralanması tespit edilen ve iyi bir cerrahi alan sağlayan parsiyel j sternotomi uyguladığımız olguları sunuyoruz.

HASTA VE YÖNTEM

Mart 2001- Ocak 2008 tarihleri arasında İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisine başvuru ile acilen operasyona alınan 22 karotis arter yaralanmalı hastalardan 5'i çalışmaya alındı (Tablo 1). Hastaların yaşları 28–46 (ortalama değer 34.6/yıl) idi. Hastaların 4'ü erkek 1'i kadın idi.

Yaralanma bölgeleri ve uygulanan cerrahi teknik Tablo 2'de özetlenmiştir. Üç hasta aktif kanama varlığı nedeni ile acilen operasyona alındı. Tanı, bir hastada arteriyel doppler ultrasonografi, bir hastada arkus aorta ve bilateral karotis arteriyografi ile diğer üç hastada da fizik muayene ile konuldu.

Öncelikle kanama kontrolü ve genel durum düzeltilmeye çalışıldı. intratrakeal genel anestezi altında (İTGAA) intercostal 3.-4 aralığa kadar sternotomi yapıldı. İnsizyon laterale (sağ yaralanmalarda sağ, sol yaralanmalarda sol tarafa) deviye edildi. Otomatik ekartör ile sternum açıldı. Yaralanan arter bulundu ve proksimal ve distal bölümlerinden tape ile döndü. 5000 IU heparin iv bolus yapımından sonra yaralanmanın proksimal ve distali vasküler

Tablo 1. Yaralanan damar, yaş, cinsiyet, uygulanan cerrahi teknik ve oluşan patolojik durum.

Cinsiyet	Yaş	Etiyoloji	Yaralanan damar	Cerrahi teknik	patoloji
Kadın	22	Ateşli-silah	R.C.C.A	Safen patchplasty	Parsiyel laserasyon
Erkek	28	Kesici-delici	R.C.C.A	Primer tamir	Parsiyel laserasyon
Erkek	26	Ateşli silah	R.C.C.A	Sentetik greft patchplasti	Arteriyo-venöz fistül
Erkek	34	Ateşli -silah	L.C.C.A	Primer tamir	Arteriyo-venöz fistül
Erkek	38	Ateşli silah	R.C.C.A	Sentetik greft patchplasti	Oklüzyon,parsiyel kontüzyon

R.C.C.A: Right common carotid artery, L.C.C.A: Left common carotid artery, R.E.C.A: Right external carotid artery, R.I.C.A: Right internal carotid artery, L.E.C.A: Left external carotid artery, L.I.C.A: Left internal carotid artery.

Tablo 2. Olguların operasyon öncesi ve erken dönem operasyon sonrası fizik muayene bulguları ve yaralanma bölgeleri.

Cerrahi düzeltme	n	Operasyon öncesi Durum	Anatomik zon	Operasyon sonrası durum
Primer tamir	2	stabil=2	zone II=1,zone I=1	stabil=2
Greft (ePTFE)	3	stabil= 2, şok=1	zon II=2, zon I=1-II	stabil= 2, hemipleji 1

klemp ile klemplendi. Yaralanan damarlar ve cerrahi prosedür Tablo 1'de özetlenmiştir. İki hastada arteriyo-venöz fistül varlığı tespit edildi. Sadece bir hasta da şant kullanıldı. Bu hastanın sistolik güdük basıncı 40 mmHg idi. Arteriyo-venöz fistül saptanan olguların ikisinde de juguler internal ven primer tamir edildi. Diğer venöz yaralanmalar ligatüre edildi. Kanama kontrolleri sağlandı. Üst mediastene birer adet hemovak dren yerleştirildi. Sternum 5 DG nolu tel ile diğer katlar usulüne uygun kapatılarak operasyona son verildi. Hastalar ameliyat sonrası erken dönemde yoğun bakımda entübe olarak takip edildiler. Erken ve geç postoperatif nörolojik bakımları yapıldı. Postoperatif 7. 30. ve 90. günlerde hastalar kontrollere çağırıldı.

SONUÇLAR

Dört hasta da ateşli silah yaralanması 1 hastada kesici-delici alet yaralanması mevcut idi. Dört hasta da R.C.C.A (sağ kommon karotis arter) bir hastada L.C.C.A (sol kommon karotis arter) yaralanması tespit edildi (Tablo 1). Erken veya geç mortalite izlenmedi. Kros-klemp süreleri 8-17 (ortalama değer 13.6/dk) dakika idi. Yoğun bakımda izlem süreleri 12-24 (ortalama değer 14.3 saat) saat ve entübasyon süreleri 2-7 saat (ortalama değer 4,7 saat) idi. Major kanama olmadı. İnsizyon bölgelerinde enfeksiyon veya sternal problem izlenmedi. İleri derece kanama ile acilen operasyona alınan bir hastada hipotansiyona sekonder iskemik stroke gelişti ve postoperatif 5. gününde nöroloji kliniğine

devredildi (Tablo 2). Bu hastanın 6. aydaki fizik muayene bulguları olağandı. Postoperatif takibinde problem izlenmeyen diğer hastalar 5. günde taburcu edildiler.

TARTIŞMA

Karotis arter yaralanmaları ciddi morbidite ve mortalite nedeni olabilmektedir. Mortalite ve morbiditeyi özellikle de stroke gelişimini önlemek için hemodinamik stabilite ile beraber bir an önce arteriyel bütünlüğün sağlanması, tedavideki temel amaç olmalıdır (3, 5).

Karotis arter yaralanmalarında tanı ve tedavi stratejilerini belirlemek için değişik görüşler mevcuttur. Tanı için, sadece fizik muayene, arteriyel doppler ultrasonografisi, renkli doppler ultrasonografi, helikal bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntüleme ve konvansiyonel anjiyografi öneren yazarlar mevcuttur. Doppler ultrasonografi, helikal bilgisayarlı tomografi veya magnetik rezonans görüntüleme teknikleri non invaziv, kolay ve ucuz olması nedeni ile önerilmektedir. Ancak selektif serebral anjiyografi altın standart olarak bildirilmektedir (6, 7, 8).

Genel durumu bozuk, aktif kanamalı ve/veya büyük hematoma varlığı, arteriyo-venöz fistül varlığında vakit kaybedilmeden cerrahiye öneren çalışmalar mevcuttur (9). Küçük intimal defektli, küçük pseudoanevrizmalı, minör disseksiyonlu hastaların konservatif, endovasküler stentleme veya arteriyo-grafik embolizasyonla tedavi öneren çalışmalar da

mevcuttur (10, 13). Kliniğimizde yukarıdaki algoritmaya uygun olarak tedavi planmakta; genel durumu bozuk, büyük hematoma ve /veya aktif kanamalı, arteriyo-venöz fistül saptanan olgularda vakit kaybedilmeden arteriyel bütünlük sağlanmaya çalışılmaktadır.

Özellikle proksimal ve başlangıç bölgesindeki karotis arter yaralanmalı hastalarda (zone 1) klasik sternokleidomastoid kasına paralel insizyonla artere ulaşmak zor olabilmektedir. Ayrıca ateşli silah ile yaralanmalarda blast etkisi ile etrafındaki dokuda hasarlanabilmekte ve hedef bölgeye ulaşılması son derece zor olmaktadır.

Karotis arter yaralanmalarında diğer bir tartışma konusunda şant kullanımı ile ilgilidir. Karotis endarterektomi yapılan vakalarda şant kullanımı netleşmişken, yaralanmalar için tartışmalar devam etmektedir. Penetre karotis arter yaralanmalarında şant kullanılmaması yönünde görüşler mevcut iken genel durumu bozuk, hipotansif ve sistolik güdük basıncı 30–50 mmHg altında olanlarda şant öneren çalışmalarda mevcuttur (11, 12). Kliniğimizde sistolik güdük basıncı 50 mmHg altında olan hastalarda ve diseksiyon yok ise rutin şant kullanılmaktadır.

Bununla birlikte karotis arter yaralanmalarında önemli yakın komşuluklar nedeni ile diğer organ yaralanmaları gözden kaçırılmamalıdır. Bu amaçla diğer organ yaralanmaları araştırılmalı ve gerekli tetkikler yapılmalıdır. Özellikle ateşli silah yaralanmalarında kurşun tek bir düzlemde seyretmediğinden dolayı sürprizlerle karşılaşılma ihtimali yüksek olabilmektedir. Ayrıca tek kurşunda blast etki ile, saçma gibi birden fazla partikül barındıran yaralanmalarda komşu doku ve organlar da hasar görebilmektedir (4). Olgulardan birinde kurşun sağ boyundan girmiş arkada torakal omurlara çarparak solda birinci ve ikinci kotları takip etmiş ve en son olarak da sol m. biceps brachialis içinde kalmıştır. Özellikle saçma yaralanmalarında tek bir noktada değil birden fazla düzlemde yaralanma olabileceği ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır (4).

Sonuç olarak Zone I ve Zone II veya iki bölgenin kombine olduğu, ateşli silah ve saçma yaralanmalarında eşlik eden diğer doku ve organ yaralanmalarında parsiyel j sternotomi cerrahi alan hâkimiyeti

açısından önemli avantajlar sağlamaktadır. Ancak mediastinal enfeksiyon riski, sternal bütünlüğün bozulması, geç iyileşme görülmesi postoperatif hasta rahatlığı ve olası solunumsal komplikasyonlar nedeniyle her vakada kullanılması uygun olmayan bir teknik olarak düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Dorobisz AT, Stepinski P. Injuries of carotid arteries. *Zentralbl Chir.* 2004; 1: 12-20.
2. Neurologic outcome after penetrating extracranial arterial trauma. Daniel F, Gerrit D, Shabbir A, Brian L. *Journal of vascular surgery* 38 (2003), pp. 257-262
3. R.E.Fry, W.J.Fry. Extracranial carotid artery injuries. *Surgery* 1980; 88: 581-587
4. R.H.Johnston, M. J. J. Wall, K. L. Mattox. Innominate artery trauma: a thirty-year experience. *J vasc surg* 1993; 17: 134-139
5. Montalvo BM, LeBlang SD, Nunez DB Jr, Ginzburg E, Klose KJ, Becerra JL, Kochan JP. Color Doppler sonography in penetrating injuries of the neck. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1996; 5: 943-51.
6. Sekharan J, Dennis JW, Veldenz HC, Miranda F, Frykberg ER. Continued experience with physical examination alone for evaluation and management of penetrating zone 2 neck injuries: results of 145 cases. *J Vasc Surg* 2000; 3: 483-9.
7. Liu WP, Ng KC, Hung JJ. Carotid artery injury with cerebral infarction following head and neck blunt trauma: report of a case. *Yale J Biol Med.* 2005; 3: 151-6.
8. Cothren CC, Moore EE, Ray CE Jr, Ciesla DJ, Johnson SC, Moore SB, Burch JM. Screening for blunt cerebrovascular injuries is cost effective. *Am J Surg.* 2005; 6: 845-9.
9. Weaver FA, Yellin AE, Wagner WH, Brooks SH, Weaver AA, Milford MA. The role of arterial reconstruction in penetrating carotid injuries. *Arch Surg.* 1988; 9: 1106-11.
10. Martin MJ, Mullenix PS, Steele SR, Asensios A, Anderson CA, Demetriades D, Salim A. Functional outcome after blunt and penetrating carotid artery injuries: analysis of the national trauma data bank. *J trauma.* 2005; 4: 860-4
11. Demetriades D, Skalkides J, Sofianos C, Melissas J, Franklin J. Carotid artery injuries: Experience with 124 cases. *J Trauma* 1989; 29: 91-94.
12. Robbs JV, Human RR, Rajatuthnam P, Duncan Vawda I, Baker LW. Neurological deficit and injuries involving the neck arteries. *Br J Surg* 1983; 70: 220-222.
13. Yasa H, Ozsoyler I, Emrecan B, Yılık L, Beşir Y, İlaıcı B, Özbek C, Gurbuz A. Mediastinal hematoma yol açan karotis arter yaralanması: Olgu sunumu. *Turkish J Vasc surg* 2004; 3: 31-34.

F. Demet ARSLAN İNCE*
Mehmet KÖSEOĞLU*
Murat YEŞİL**
Erdal DEVECİ**

* II. Biyokimya ve Klinik Biyokimya
Laboratuvarı, Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, İzmir,
Türkiye

** I. Kardiyoloji Kliniği, Atatürk
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İzmir, Türkiye

KORONER ARTER HASTALIĞI ŞİDDETİ VE HEMOSTATİK SİSTEME AİT GENETİK RİSK FAKTÖRLERİ

The Severity of Coronary Artery Disease and the
Genetic Risk Factors of Hemostatic System

Anahtar Sözcükler:

Koroner arter hastalığı,
koagülasyon faktörleri,
polimorfizm

Key Words:

Coronary artery disease,
coagulation factors,
polymorphism

ÖZET

Koroner arter hastalığı patogeneğinde hemostatik risk faktörleri önemli rol oynamaktadır. Faktör V G1691A (Leiden) ve Faktör V A4070G gen mutasyonları, Protrombin G20210A gen mutasyonu, Faktör XIII V34L gen mutasyonu, β -Fibrinojen G455A gen mutasyonu, Plazminojen Aktivatör İnhibitör A-1 gen polimorfizmi ve Glikoprotein IIb/IIIa gen polimorfizminin venöz ve arteriyel trombozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızın amacı, bu mutasyonların koroner arter hastalığı yaygınlık ve şiddeti üzerine olan etkisini araştırmaktır. Çalışmaya miyokard enfarktüsü geçirmiş yaş ortalaması 54 ± 11 olan 53 hasta (36 erkek, 17 kadın) alındı. Hastalarda aterosklerozun yaygınlığı ve şiddeti, koroner anjiyografi ile Reardon ve arkadaşlarının skorlama sistemine göre belirlendi. Hastaların gen polimorfizmleri reverse hibridizasyon yöntemi ile çalışıldı. Gen polimorfizmleri ile hastalığın yaygınlığı ve şiddeti arasındaki ilişki Mann-Whitney ve Kruskal-Wallis testleri ile istatistiksel olarak değerlendirildi. Yedi farklı gen polimorfizmi ile koroner arter hastalığı yaygınlığı ve şiddeti arasında ilişki saptanmadı. Bu konuda farklı gen mutasyonlarının daha geniş populasyonlarda incelenmesinin uygun olacağı düşünülmektedir.

SUMMARY

The hemostatic risk factors have an important role in the pathogenesis of coronary artery disease. Factor V G1691A{Leiden} and A4070G gene mutations, Prothrombin G20210A gene mutation, Factor XIII V34L gene mutation, β -fibrinogen G455A gene mutation, Plasminogen Activator Inhibitor A-1 gene polymorphism and Glycoprotein IIb/IIIa gene polymorphism were shown to be related to venous and arterial thrombosis. The aim of our study is to evaluate the effects of these mutations on the diffusion and severity of coronary artery disease. 53 patients (36 male, 17 female) who had the mean age of 54 ± 11 with myocard infarct were included in this study. According to coronary arteriography results of patients, Reardon's coronary artery scoring were made in order to evaluate the diffusion and severity of atherosclerosis. Gene polymorphisms were determined by the reverse-hybridization principle. The relation between the gene polymorphisms and the diffusion and severity of disease was assessed statistically with the Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests. No relation between seven different gene polymorphisms and the diffusion and severity of coronary artery disease was determined. It would be better to investigate different gene mutations in wide populations.

Yazışma adresi Dr. Fatma Demet ARSLAN İNCE

II. Biyokimya ve Klinik Biyokimya Laboratuvarı, İzmir Atatürk
Eğitim Araştırma Hastanesi, Basinsitesi, İzmir, Türkiye
Tel: 0-232-2444444/2648 / Faks: 0-232-2431530
GSM: 0-505-6468214
E-posta: fatmademet.arslan@gmail.com

GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı, Türk halkında tüm nedenli ölümler arasında %42 oranında birinci sırada yer almaktadır (1). Bu hastalığın tedavisindeki gelişmelere karşın görülme sıklığı artmıştır.

Koroner arter hastalığı patogenezinde hemostatik risk faktörleri önemli rol oynamaktadır. Trombus formasyonu, genellikle aterosklerotik koroner arter akut oklüzyonuna neden olduğu gibi, eski bir trombus ilerlemiş aterosklerotik lezyonun içinde bir parça da olabilir (2). Bundan dolayı artmış koagülasyon ve azalmış fibrinolitik kapasite sadece myokard enfarktüs gelişimiyle ilişkili olmayıp koroner aterosklerozun şiddeti ve yaygınlığı ile de ilişkili olabilir. Bununla birlikte koagülasyon faktörlerinin dolaşımdaki düzeyleri bu faktörlerin bölgesel yoğunluğu ve aktivitesini yeteri kadar yansıtmayabilir. Ayrıca koagülasyon faktörlerinin dolaşımdaki düzeyleri ve aktiviteleri diet, egzersiz ve ilaç kullanımından etkilenebilir (3,4,5) ve herhangi bir zamanda bunların düzeylerinin ölçümü gerçek koagülasyon durumunun göstergesi olmayabilir. Fibrinojen düzeylerinin değerlendirmesi açısından akut faz reaktanı olması güçlükle yaratabilmektedir. Genetik değişkenler bu faktörlerin düzeylerinde ve aktivitelerinde etkili olduğundan bölgesel ve dolaşımdaki etkilerini belirlemekte daha güvenilir olabilirler.

Hemostatik sistem ve arteriyel tromboz arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar bazı koagülasyon faktörleri, inhibitörleri ve fibrinolitik sistemi ve platelet membran reseptörleri genlerindeki değişiklikleri kapsamaktadır.

Çalışmamızda koagülasyon sisteminde yer alan Faktör V G1691A (Leiden) ve Faktör V A4070G gen mutasyonları, Protrombin G20210A gen mutasyonu, Faktör XIII V34L gen mutasyonu, β -Fibrinojen G455A gen mutasyonu, Plazminojen Aktivatör İnhibitör A -1 gen polimorfizmi ve Glikoprotein IIb/IIIa gen polimorfizmi ile koroner arter hastalığı yaygınlığı ve şiddeti arasındaki ilişkiyi araştırdık.

GEREÇ YÖNTEM

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Kardiyoloji servisine akut myokard enfarktüsü

tanısıyla yatırılan ve araştırma ve izlem süresince gerek görülerek koroner anjiyografi uygulanmış olan 36'sı erkek (yaş ortalaması $\pm$ standart sapma; 54 ± 10) 17'si kadın (yaş ortalaması $\pm$ standart sapma; 55 ± 14) olmak üzere 53 hasta çalışma grubumuza dahil edildi. Hastalara tanı konulduktan sonra antikoagulan ve/veya trombolitik tedavi başlandı. Hastaların vücut kitle indeks ortalaması erkeklerde 27.5 ± 4.5 , kadınlarda 26.5 ± 4.4 olarak hesaplandı.

Hastaların kan örnekleri myokard enfarktüs tanısı konulduktan sonra 24 saat içinde toplandı. Moleküller tanı için EDTA içeren tüplere alınan 2 ml venöz kan örneklerinden DNA ekstraksiyonu yapıldı ve -20°C ' de analiz edilene kadar donduruldu. Dondurulmuş ekstraksiyon örnekleri oda ısısında çözülükten sonra prensibi reverse hibridizasyon olan CVD StripAssay (ViennaLab Labordiagnostica, Avusturya) yöntemi ile analiz edildi. Protrombin zamanı (PTZ) and aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) koagulometrik metod ile, fibrinojen Clauss metodu ile, D-dimer immünölçüm metodu ile, protein C and S kromojenik metod ile ACL Advance (Beckman Coulter Diagnostic, USA) koagulometre cihazında analiz edildi.

Çalışmaya alınan hastalara koroner anjiyografi sonuçlarına göre aterosklerozun yaygınlığı ve şiddetini değerlendirmek amacıyla Reardon ve arkadaşlarının koroner arter skorlaması yapıldı (6). Koroner dolaşım sol ana koroner arter; sol ön inen arterin üst, orta ve alt segmenti; sirkumfleks arterin üst ve alt segmenti ve sağ koroner arterin üst ve alt segmenti şeklinde ayrıldı. Yaygınlık skoruna göre normal damara = 0 puan, ana damarın yan dalında izole lezyona = 0.5 puan, ana damarda izole lezyona = 1 puan, ana damarda yaygın lezyona = 2 puan, ana ve onun yan dalında yaygın lezyona = 2.5 puan verildi. Toplam yaygınlık skorlaması tüm segmentlerin toplamından elde edildi. Şiddet skoruna göre normal = 0 puan, damar segmentinde plak veya %50'den az darlık varsa = 1 puan, % 50-75 arasında darlık varsa = 10 puan, % 76-89 darlık varsa = 15 puan, % 90-99 darlık varsa = 20 puan ve %100 darlık varsa = 25 puan verildi. Toplam şiddet skorlaması tüm segmentlerin toplamından elde edildi.

Gen polimorfizmleri ile hastalığın yaygınlığı ve şiddeti arasındaki ilişki SPSS (Version 11.0 for Windows) istatistik paket programında Mann-Withney Testi ve Kruskal-Wallis Testi kullanılarak değerlendirildi. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ayrıca her bir hemostatik faktör için allel sıklığı ve genotip sıklığı belirlendi.

BULGULAR

Hastaların tümünde çalışılan koagülasyon parametrelerinin ortalaması ve standart sapması Tablo 1’de gösterildi.

Tablo 1. Koagülasyon parametrelerinin ortalama ve standart sapması

n=53	Ortalama	Standart Sapma
PTZ (sn)	12.3	2.04
INR	1.06	0.12
APTZ (sn)	29.1	6.44
Fibrinojen (mg/dl)	433	122
D-Dimer (ng/ml)	724	751
Protein S (%)	89.0	15.0
Protein C (%)	108	25.9
Trombosit sayısı (mm ³)	264x10 ³	69.8x10 ³

Tablo 2’de gen polimorfizminin farklı genotipleri ile koroner arter hastalığı yaygınlığı ve şiddeti arasındaki ilişki gösterildi. Elde edilen sonuçlara göre gen polimorfizminin farklı genotipleri arasında koroner arter hastalığı yaygınlığı ve şiddeti açısından anlamlı fark olmadığı saptandı.

TARTIŞMA

Hemostatik sistem ile ilgili genetik mutasyonların koroner arter hastalık yatkınlığını arttırdığını kanıtlayan birçok çalışma bulunmaktadır. Yaptığımız çalışmada bu ilişkiyi göstermekten çok var olan ilişkinin ne boyutta olduğu incelenmiştir.

Koagülasyon ile ilgili olan Faktör V G1691A ve Faktör V A4070G mutasyonu, aktive protein C’nin inaktivasyon etkisine daha dirençli Faktör V sentezlenmesine yol açmaktadır. Antikoagulan yolda yetersizliğe neden olan bu mutasyonlar daha çok

Tablo 2. Genotiplerinin görülme sıklığı ve koroner arter hastalığı yaygınlığı ve şiddeti ile olan ilişkisi.

	Sıklık	Yaygınlık	Şiddet
G1691A Faktör V			
G/G	%94.3	5.5 (1-10.5)	40.5 (4-115)
G/A	%5.7	7.0 (3.5-7.5)	21 (7-71)
A/A	-	-	-
p		0.36	0.32
A4070G Faktör V			
A/A	%86.8	5.5 (1-10.5)	40 (4-115)
A/G	%13.2	5.5 (3.5-8)	51 (7-80)
G/G	-	-	-
p		0.51	0.54
G20210A Protrombin			
G/G	%92.5	5.5 (1-10.5)	41 (4-115)
G/A	%7.5	4.25 (3-7.5)	33 (22-66)
A/A	-	-	-
p		0.59	0.60
G455A β-Fibrinojen			
G/G	%66	5.5 (1-8)	41 (4-95)
G/A	%34	4.5 (2-10.5)	40 (4-115)
A/A	-	-	-
p		0.79	0.19
Val34Leu Faktör XIII			
Val/Val	%58.5	5.5 (1-10.5)	45 (4-115)
Val/Leu	%35.8	4.5 (2-7)	37 (15-80)
Leu/Leu	%5.7	4 (3-4.5)	35 (4-40)
p		0.35	0.12
4G/5G PAI-1			
4G/4G	%30.2	4.75 (1-8)	36 (4-80)
4G/5G	%41.5	5.5 (2.5-10.5)	43.5 (4-115)
5G/5G	%28.3	5.5 (1-7.5)	41 (12-71)
p		0.49	0.52
Glikoprotein IIIa (HPA-1a/1b)			
a/a	%73.6	5.5 (1-10.5)	40 (4-115)
a/b	%26.4	4.75 (1-7)	41.5 (20-75)
b/b	-	-	-
p		0.77	0.26

venöz trombozda çalışılmış olup arteriyel tromboz-daki yeri henüz netlik kazanmamıştır (7-10).

Gürgey ve Mesci’nin Türkiye’de yaptıkları çalışmada genel populasyonda heterozigot Faktör V Leiden mutasyonu sıklığını %7.1 olarak saptamışlardır (11). Benzer şekilde Özbek ve ark. Türkiye’deki Faktör V Leiden mutasyonu görülme sıklığını %7.4 bulmuşlardır (12). Çalışmamızda ise hastalarda heterozigot Faktör V Leiden mutasyon sıklığı %5.7 olarak saptanırken, homozigot Faktör V Leiden mutasyonu gözlenmedi.

Bazı araştırmacılar 45 yaş altındaki kişilerde yaptıkları vaka-kontrol çalışmalarında Faktör V Leiden mutasyonunun myokard enfarktüsü riskini arttırdığını göstermişlerdir (13,14). Buna rağmen, Faktör V Leiden mutasyonunun 65 yaş altında hastalarda koroner arter hastalığı şiddetini belirlemediğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (15). Yaptığımız çalışmada Faktör V geni 1691.nükleotidden kaynaklanan farklı genotipler arasında koroner arter hastalığı yaygınlığı ve şiddeti açısından fark saptanmadı. Çalışmayı yaparken yaş ortalamasının geniş tutulması sonuçları etkilemiş olabilir.

Faktör V ile ilgili diğer mutasyon R2 haplotipi azalmış plazma Faktör V düzeyleri ve hafif azalmış aktive protein C cevabı ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (16-18). R2 haplotipi taşıyan hastalarda azalmış plazma Faktör V düzeylerinin bulunması, R2 haplotipi taşıyıcılarda myokard enfarktüs riskini R2 haplotipi taşıyıcı olmayanlara göre daha düşük olabileceğini düşündürmüştür. Şimdiye kadar sadece bir çalışmada, R2 allel varlığında arteriyel trombozis riski rapor edilmiştir (19).

Doggen ve ark. 70 yaşın altında myokard enfarktüsü geçirmiş 560 erkek hastada heterozigot R2 allel taşıyıcı sıklığı %9.5 olduğunu ve R2 allel varlığında myokard enfarktüs riskinde artış ya da azalma olmadığını göstermişlerdir (20). Bununla birlikte, Faktör V G1691A ve Faktör V A4070G heterozigot taşıyıcılarda, sadece Faktör V G1691A heterozigot taşıyıcılara göre venöz tromboembolizm göreceli riskinde 3-6 kez artış olduğu gösterilmiştir (21-23). Venöz tromboz riski ve R2 haplotipi arasında ilişki olduğu ileri sürülmüş fakat henüz bir netliğe ulaşılmamıştır (16,17). Yaptığımız çalışmada heterozigot Faktör V 4070AG mutasyonu sıklığı %13.2 olmakla birlikte bu mutasyon ile koroner arter hastalığı yaygınlığı ve şiddeti arasında ilişki olamaması var olan kanıtları destekleyici yöndedir.

Koagülasyon ile ilgili diğer bir mutasyon olan Protrombin G20210A mutasyonu olup, bu mutasyonun varlığı artmış protrombin seviyeleri ile ilişkilidir. Özellikle venöz trombozda çalışılmış olan mutasyon myokard enfarktüs ile ilişkili bulunmuştur (20).

Tamer ve ark. Mersin bölgesinde yaptıkları çalışmada 82 sağlıklı kişide protrombin G20210A mutas-

yonuna rastlanmazken 101 koroner arter hastasında heterozigot protrombin G20210A mutasyonuna %4.6 sıklıkta rastlamışlar ve koroner arter hastalığı açısından protrombin mutasyonu olmayanlar mutasyonu olanların yarısı kadar risk altında olduğunu ileri sürmüşlerdir (24). Gerdman ve ark. koroner hastalığı olan 2210 erkek hastada yaptıkları çalışmada Protrombin G20210A mutasyonu koroner arter hastalığı varlığı ve damar hastalığı derecesi ya da Gensini koroner arter skoru tarafından belirtilen koroner arter hastalığı boyutu ile ilişkili olmadığını göstermişlerdir (25). Eikelboom ve ark. 50 yaşın altındaki koroner arter hastalarında heterozigot Protrombin G20210A sıklığını %2.5 olarak tespit etmişlerdir. Yaptıkları çalışmada Protrombin G20210A mutasyonunu prematür koroner arter hastalığı için bir risk faktörü olmadığını ve koroner arter hastalığı anjiyografik boyutu ile genotip arasında ilişki bulunmadığını saptamışlardır (26). Benzer çalışmalarda farklı sonuçlar olmasıyla birlikte çalışmamızda hastalarda heterozigot Protrombin G20210A mutasyonu sıklığını %7.5 olarak saptandı ve Protrombinin farklı genotipleri arasında koroner arter hastalığı yaygınlığı ve şiddeti açısından anlamlı fark bulunmadı. Çalışmaların farklı toplumlarda yapılmış olması sonuçları etkilemiş olabilir.

Fibrinojen disülfid bağı ile bağlı farklı üç polipeptid zincirinden (α , β ve γ) oluşmuş bir glikoproteindir. β Fibrinojen gen polimorfizmlerinden G455A mutasyonu plazma fibrinojen düzeylerindeki artış ile ilişkilidir (27). Fibrinojen artmış düzeyleri hiperkoagülan duruma neden olarak arteriyel tromboz riskini arttırmaktadır.

Çalışmamızda heterozigot β Fibrinojen G455A mutasyon sıklığı %34 olup homozigot β Fibrinojen G455A mutasyona rastlanamamıştır.

Maat ve ark. koroner arter hastalarında β Fibrinojen 455A allel sıklığını %21 olarak bulmuşlardır. Çalışmalarında homozigot β Fibrinojen G455A genotipinin lümendeki aterosklerozun daha şiddetli ve hızlı progresyonu ile ilgili olduğunu bulmuşlardır (28).

Gardemann ve ark. genotip ve plazma fibrinojen düzeyleri arasında ilişki bulmasına rağmen β Fibrinojen polimorfizm ile ne koroner arter hastalığı ne de myokard enfarktüsü arasında ilişki saptayama-

mışlardır (27). Wang ve ark. artmış plazma fibrinojen düzeylerini daha şiddetli koroner arter hastalığı ile ilişkili bulmuşlardır. Fakat polimorfizm ile koroner arter hastalığı şiddeti ve fibrinojen düzeyleri arasında ilişki saptamamışlardır (15).

Yaptığımız çalışmaya göre β Fibrinojenin farklı genotipleri arasında plazma fibrinojen düzeyleri, koroner arter hastalığı yaygınlığı ve şiddeti açısından anlamlı fark bulunmadı. Çalışmamızda kontrol grubunun olmaması genotipin veya fibrinojen düzeylerinin koroner arter hastalığı riskini etkileyip etkilemediği konusunda bir engeldi.

Faktör XIII, tetramerik yapıdaki 2 A ve 2 B subunitinden oluşan fibrin çapraz bağlarının oluşumunda rol oynayan bir transglutaminazdır. Trombin aktivasyon alanı yakınında lokalize olan Faktör XIII Val34Lös mutasyonu, Faktör XIII aktivasyon oranını değişimine, anormal fibrin pıhtısı oluşumuna ve azalmış arteriyel ve venöz tromboz riskine neden olmaktadır (29-32).

Trombin tarafından Faktör XIII Lös34 varyantı Faktör Val34 varyantına göre daha hızlı aktive olur (33-37). Böylece erken tükenmesine ve antikoagülan etkiye neden olur. Ayrıca Faktör XIII Lös34 varlığında oluşan fibrin pıhtısı, Faktör XIII Val34 varlığında oluşan fibrin pıhtısı ile karşılaştırıldığında daha ince lifli, küçük porlu ve değişken geçirgenlikle karakterizedir (34).

Faktör XIII Lös34 myokard enfarktüs hikayesi olanlarda daha az görüldüğü (38) ve myokard enfarktüsü (38,39) ve derin ven trombozuna (40,41) karşı koruyucu olduğu rapor edilmiştir.

Franco ve ark. 55 yaş altı koroner arter hastalarında heterozigot Faktör XIII Val34Lös mutasyon sıklığını %40.7 ve homozigot Faktör XIII Val34Lös mutasyon sıklığını %8 olarak bulmuşlar ve sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında myokard enfarktüs riskini azalttığını göstermişlerdir (42). Çalışmamızda heterozigot Faktör XIII Val34Lös mutasyon sıklığını %34.5 ve homozigot Faktör XIII Val34Lös mutasyon sıklığını %4.2 olarak bulunmuştur. Yaptığımız çalışmaya benzer çalışma bulunmamaktadır ve Faktör XIII Val34Lös mutasyonunun farklı genotipleri

arasında koroner arter hastalığı yaygınlığı ve şiddeti açısından anlamlı fark olmadığı saptandı.

Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) temel fonksiyonu doku plazminojen aktivatörünü (t-PA) inhibe etmektir. PAI-1, aşırı artmış tPA durumunda dolaşımında bulunmaktadır ve genellikle sistemik fibrinolizis gelişimini önler ve sistemik kanama olmaksızın lokal pıhtı lizisine izin verdiği kabul edilir (43). Endojen fibrinolizisin primer fizyolojik inhibitörü olan PAI-1' nin artmış konsantrasyonları vasküler hastalıklarla ilişkilidir (44-46). PAI-1 geninin 4G/5G polimorfizmi, PAI-1 artmış gen düzeyleri ile ilgilidir. Pek çok çalışmada homozigot 4G olan kişilerde PAI-1 düzeyleri homozigot 5G olan kişilerden %25 daha yüksek bulunmuştur (47-52).

Negri ve ark. 64 koroner arter hastasında plazma PAI-1 düzeylerini 30 sağlıklı kişi ile karşılaştırdığında anlamlı yüksek bulmuşlardır. Ayrıca PAI-1 düzeyleri ile koroner arter şiddeti arasında yüksek korelasyon varlığını saptarken koroner arter yaygınlığı arasında zayıf korelasyona sahip olduğunu göstermişlerdir (53). Bu açıdan PAI-1 düzeylerinin bakılması sonuçları değerlendirmede yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

Gardemann ve ark. tanı amacıyla koroner anjiyografi yapılmış 2565 koroner arter hastasında homozigot 4G/4G varlığı koroner arter hastalığı için risk faktörü olduğunu bulmuşlar fakat koroner arter hastalığı boyutu ile ilişkisini saptamamışlardır (54). Benes ve ark. PAI-1 gen polimorfizmi ile koroner arter hastalığı varlığı veya şiddeti arasında ilişki olmadığını göstermişlerdir (55). Yaptığımız çalışmada diğer çalışmalara benzer şekilde PAI-1 gen polimorfizminin farklı genotipleri arasında koroner arter hastalığı yaygınlığı ve şiddeti açısından anlamlı fark bulunmadı.

Glikoprotein IIb/IIIa, trombosit membran reseptörüdür ve trombosit agregasyonu boyunca fibrinojen ve Von Willebrand bağlanması için reseptör fonksiyonu görmektedir (56). İnsan trombosit antijen-1a/1b (HPA-1) polimorfizm olarak da bilinen PI^{A1}/PI^{A2} GpIIIa polimorfizminde, 33.pozisyondaki lösün (PI^{A1}) aminoasidi prolin (PI^{A2}) aminoasidi ile

yer değiştirmiştir ve akut koroner sendrom için kalıtsal bir risk faktörü olduğu bulunmuştur(57-59).

Weiss ve ark. koroner arter hastalığı tanısı almış 71 hastayı (%39.4), 68 sağlıklı kişi (%19.1) ile karşılaştırdığında HPA-1a allelinin daha fazla gözlenildiğini tespit etmişlerdir. Genel populasyonda yaptıkları çalışmada koroner arter hastalık riskini 2.8 kat artırdığını göstermişlerdir (58). Bununla birlikte Park ve ark. 56 yaşından genç kişilerde yaptıkları çalışmada HPA-1 gen polimorfizmi ile myokard enfarktüsü varlığı ve boyutu arasında ilişki saptamamışlardır (60). Carter ve ark. HPA-1b allelinin %50 stenozu birden fazla olan damar varlığı ile zayıf bir ilişkisi olduğunu bulmuşlardır (61). Gardemann ve ark düşük riskli hastalarda HPA-1b allel ile koroner arter hastalığı şiddeti arasında ilişki bulmuşlardır (62). Çalışmamızda Glikoprotein IIIa gen polimorfizminin farklı genotipleri arasında koroner arter hastalığı yaygınlığı ve şiddeti açısından anlamlı fark olmadığı saptandı.

Daha geniş popülasyonlarda çalışma yapılması ve Faktör V, Protrombin, β -Fibrinojen, Faktör XIII, Plazminojen aktivatör inhibitör-1 ve Glikoprotein IIIa polimorfizmi için diğer farklı gen mutasyonlarının incelenmesi bu konuya daha iyi ışık tutacaktır.

KAYNAKLAR

- Onat A, Keleş İ, Aksu H ve ark. Türk erişkinlerinde toplam ve kardiyak ölümlerin prevalansı: TEKHARF Çalışmasının 8 yıllık takip verileri. Türk Kardiyoloji Derneği Araştırmaları 1999; 27: 8-14
- Stary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. Arteriosclerosis. 1989;9:119-132.
- De Boever E, De Bacquer D, Braeckman L, Baele G, Rosseneu M, et al. Relation of fibrinogen to lifestyles and to cardiovascular risk factors in a working population. Int J Epidemiol. 1995; 24: 915-921.
- Eliasson M, Asplund K, Evrin PE, Lundblad D. Relationship of cigarette smoking and snuff dipping to plasma fibrinogen, fibrinolytic variables and serum insulin: the Northern Sweden MONICA Study. Atherosclerosis. 1995;113:41-53.
- Folsom AR, Qamhi HT, Flack JM, Hilner JE, Liu K, et al. Plasma fibrinogen: levels and correlates in young adults. Am J Epidemiol. 1993; 138: 1023-1035.
- Reardon MF, Netsel PJ, Craig IH, Harper RW, et al. Lipoprotein predictors of the severity of coronary artery disease in men and women. Circulation 1985 May; 71 (5): 881-888
- www.bioheartinc.com.
- Dunn ST, Roberts CR, Schechter E, Moore WE, Lee ET, et al. Role of factor V Leiden mutation in patients with angiographically demonstrated coronary artery disease. Thromb Res, 1998; 15; 91 (2): 91-99.
- Foley PW, Irvine CD, Standen GR, Morse C, Smith FT, et al. Activated protein C resistance, factor V Leiden and peripheral vascular disease. Cardiovasc Surg, 1997; 5 (2): 157-160.
- Lucotte G, et al. Population genetics of factor V Leiden in Europe. Blood Cells Mol Dis, 2001; 27 (2): 362-367.
- Gürgey A, Mesci L. The prevalence of factor V Leiden (1691 G-3A) mutation in Turkey. Turk J Pediatr, 1997; 39 (3): 313-315.
- Özbek U, Tangun Y. Frequency of factor V Leiden (Arg506Gln) in Turkey. Br J Haematol. 1996 Dec; 95 (4): 579-586.
- Rosendaal FR, Siscovick DS, Schwartz SM, Beverly RK, et al. Factor V Leiden (Resistance to activated protein C) increases the risk of myocardial infarction in young women. Blood. 1997; 89: 2817-2821.
- Khare A, Ghosh K, Shetty S, Kulkarni B, Mohanty D. Combination of thrombophilia markers in acute myocardial infarction of the young. Indian J Med Sci. 2004 Nov; 58 (11): 488-489.
- Wang XL, Wang J, McCredie RM, Wilcken DE. Polymorphisms of factor V, factor VII, and fibrinogen genes. Relevance to severity of coronary artery disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997 Feb; 17 (2): 246-251.
- Alhenc-Gelas M, Nicaud V, Gandrille S, et al. The factor V gene A4070G mutation and the risk of venous thrombosis. Thromb Haemost. 1999; 81: 193-197.
- De Visser MCH, Guasch JF, Kamphuisen PW, et al. The HR2 haplotype of factor V: effects on factor V levels, normalized activated protein C sensitivity ratios and the risk of venous thrombosis. Thromb Haemost. 2000;83: 577-582.
- Kostka H, Siegert G, Schwarz T. Frequency of polymorphisms in the B-domain of factor V gene in APC-resistant patients. Thromb Res. 2000; 99: 539-547.
- Castoldi E, Rosmg J, Lunghi B, Hoekema L, et al. Factor V gene mutations (R2 gene) are associated with coronary artery disease in elderly people. Thromb Haemost 1999, Suppl 509.
- Doggen JC, Cats VM, Bertina RM, Rosendaal FR. Interaction of coagulation defects and cardiovascular risk factors: increased risk for myocardial infarction associated with factor V Leiden or prothrombin 20210A. Circulation. 1998; 24; 97(11): 1037-1041.
- Faioni EM, Franchi F, Bucciarelli P, et al. Coinheritance of the HR2 haplotype in the factor V gene confers an increased risk of venous thromboembolism to carriers of factor VR506Q. Blood. 1999; 94: 3062-3066.

22. Akar N, Akar E, Yılmaz E, Cin S. Coexistence of Factor V 1691 G-A and Factor V 4070 A-G mutation in Turkish Thromboembolic patients. *Am J Hematol* 2000; 65 (1): 88.
23. Goodnight SH, Griffin JH. Hereditary thrombophilia. In: Beutler E, Lichtman MA, eds. *Williams Hematology*. 6th ed. McGraw-Hill, 2000: 1697-1714.
24. Tamer L, Ercan B, Atik U. Koroner arter hastalığı ile ilişkili genetik risk faktörleri. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2002;2: 213-219.
25. Gardemann A, Arsic T, Katz N, Tillmanns H, Hehrlein FW, Haberbosch W. The factor II G20210A and factor V G1691A gene transitions and coronary heart disease. *Thromb Haemost*. 1999. Feb; 81 (2): 208-213.
26. Eikelboom JW, Baker RI, Parsons R, Taylor RR, van Bockxmeer FM. No association between the 20210 G/A prothrombin gene mutation and premature coronary artery disease. *ThrombHaemost*. 1998. Dec; 80 (6): 878-880.
27. Gardemann A, Schwartz O, Haberbosch W, et al. Positive association of the b fibrinogen H1/H2 gene variation to basal fibrinogen levels and to increase in fibrinogen concentration during acute phase reaction but not to coronary artery disease and myocardial infarction. *Thromb Haemost*. 1997; 77: 1120.
28. Maat MP, Kastelein JJ, Jukema JW, Zwinderman AH, Jansen H. 455G/A polymorphism of the beta-fibrinogen gene is associated with the progression of coronary atherosclerosis in symptomatic men: proposed role for an acute-phase reaction pattern of fibrinogen. *REGRESS group. Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998 Feb;18 (2): 265-271.
29. Kohler HP, Stickland MH, Ossei-Gerning N, Carter A, Mikkola H, Grant PJ. Association of a common polymorphism in the factor XIII gene with myocardial infarction. *Thromb Haemost*. 1998; 79: 8-13.
30. Catto AJ, Kohler HP, Coore J, Mansfield MW, Stickland MH, Grant PJ. Association of a common polymorphism in the factor XIII gene with venous thrombosis. *Blood*. 1999; 93: 906-908.
31. Franco RF, Pazin-Filho A, Tavella MH, et al. Factor XIII Val34Leu and the risk of myocardial infarction. *Haematologica*. 2000; 85: 67-71.
32. Reiner AP, Frank MB, Schwartz SM, et al. Coagulation factor XIII polymorphisms and the risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women. *Br J Haematol*. 2002; 116: 376-382.
33. Kohler HP, Arie'ns RAS, Whitaker P, Grant PJ. A common coding polymorphism in the FXIII A-subunit gene (FXIII Val34Leu) affects cross-linking activity [letter]. *Thromb Haemost*. 1998; 80: 704.
34. Arie'ns RAS, Philippou H, Nagaswami C, Weisel JW, Lane DA, Grant PJ. The factor XIII V34L polymorphism accelerates thrombin activation of factor XIII and affects cross-linked fibrin structure. *Blood*. 2000; 96: 988-995.
35. Wartiovaara U, Mikkola H, Szo'ke G, et al. Effect of Val34Leu polymorphism on the activation of the coagulation factor XIII-A. *Thromb Haemost*. 2000; 84: 595-600.
36. Balogh I, Szo'ke G, Ka'rpá'ti L, et al. Val34Leu polymorphism of plasma factor XIII: biochemistry and epidemiology in familial thrombophilia. *Blood*. 2000; 96: 2479-2486.
37. Trumbo TA, Maurer MC. Examining thrombin hydrolysis of the factor XIII activation peptide segment leads to a proposal for explaining the cardioprotective effects observed with the factor XIII V34L mutation. *J Biol Chem*. 2000; 275: 20627-20631.
38. Kohler HP, Stickland MH, Ossei-Gerning N, Carter A, Mikkola H, Grant PJ. Association of a common polymorphism in the factor XIII gene with myocardial infarction. *Thromb Haemost*. 1998; 79: 8-13.
39. Wartiovaara U, Perola M, Mikkola H, Totterman K, et al. Association of FXIII Val34Leu with decreased risk of myocardial infarction in Finish males. *Atherosclerosis*. 1999; 142: 295-300.
40. Catto AJ, Kohler HP, Coore J, Mansfield MW, et al. Association of a common polymorphism in the factor XIII gene with venous thrombosis. *Blood*. 1999; 93: 906-908.
41. Franco RF, Reitsma PH, Lourenco D, Maffei FH, et al. Factor XIII Val34Leu is a genetic factor involved in the aetiology of venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 1999; 81: 676-679.
42. Rendrik F, Franco, Antônio Pazin-Filho, et al. Factor XIII Val34Leu and the risk of myocardial infarction. *Haematologica* 2000; 85: 67-71.
43. Booth NA. The natural inhibitors of fibrinolysis. In: Bloom AL, Forbes CD, Thomas DP, Tuddenham EGD, eds. *Haemostasis and Thrombosis*. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994: 699.
44. Mansfield MW, Stickland MH, Grant PJ. Circulating levels of factor VII, fibrinogen and von Willebrand factor and features of insulin resistance in first degree relatives of patients with NIDDM. *Circulation*. 1996; 94: 2171.
45. Margaglione M, Di Minno G, Grandone E, et al. Abnormally high circulation levels of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in patients with a history of ischemic stroke. *Arterioscler Thromb*. 1994; 14: 1741.
46. Thogersen AM, Jansson JH, Boman K, et al. High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. *Circulation*. 1998; 98: 2241.
47. Ye S, Green FR, Scarabin PY, et al. The 4G/5G genetic polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene is associated with differences in plasma PAI-1 activity but not with risk of myocardial infarction in the ECTIM study. *Thromb Haemost*. 1995; 74: 837.
48. Ossei-Gerning N, Mansfield MW, Stickland MH, Wilson IJ, Grant PJ. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)

- promoter 4G/5G genotype and levels in relation to a history of myocardial infarction in patients characterised by coronary angiography. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17: 33.
49. Eriksson P, Kallin B, et al. Allele-specific increase in basal transcription of the PAI-1 gene is associated with myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995; 92: 1851.
 50. Burzotta F, Di Castelnuovo A, Amore C, et al. 4G/5G promoter PAI-1 gene polymorphism is associated with plasmatic PAI-1 activity in Italians: a model of gene-environment interaction. *Thromb Haemost.* 1998; 79: 354.
 51. Stegner M, et al. The 4G/5G sequence polymorphism in the promoter of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene: relationship to plasma PAI-1 level in venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 1998; 79: 975.
 52. Margaglione M, Grandone E, Vecchione G, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) antigen plasma levels in subjects attending a metabolic ward: relation to polymorphisms of PAI-1 and angiotensin converting enzyme (ACE) genes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17: 2082.
 53. Negri M, Sheiban I, et al. Interrelation between angiographic severity of coronary artery disease and plasma levels of insulin, C-peptide and plasminogen activator inhibitor-1. *Am J Cardiol.* 1993 Aug 15; 72 (5): 397-401.
 54. Gardemann A, Lohre J, Katz N, Tillmanns H, Hehrlein FW, Haberbosch W. The 4G/5G genotype of the plasminogen activator inhibitor 4G/5G gene polymorphism is associated with coronary atherosclerosis in patients at high risk for this disease. *Thromb Haemost.* 1999 Sep; 82 (3): 1121-1126.
 55. Benes P, Muzik J, Benedik J, Frelich M, et al. Single effects of apolipoprotein B, (a), and E polymorphisms and interaction between plasminogen activator inhibitor-1 and apolipoprotein(a) genotypes and the risk of coronary artery disease in Czech male caucasians. *Mol Genet Metab.* 2000 Feb; 69 (2): 137-43.
 56. Lefkowitz J, Plow EF, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. *N Engl J Med* 1995; 332: 1553-1559.
 57. Anderson JL, King GJ, Bair TL, et al. Associations between a polymorphism in the gene encoding glycoprotein IIIa and myocardial infarction or coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 727-733.
 58. Weiss EJ, Bray PF, Tayback M, Schulman SP et al. Polymorphism of a platelet glycoprotein receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 1090-1094.
 59. Di Castelnuovo A, de Gaetano G, Donatti MB, Iacovic L. Platelet glycoprotein receptor IIIa polymorphism pI^{A2}/ pI^{A2} and coronary risk: a Meta-Analysis. *Thromb Haemost* 2001; 85: 626-633.
 60. Park S, Park H-Y, Park C, Ko Y-G, et al. Association of the gene polymorphisms of platelet glycoprotein Ia and IIb/IIIa with myocardial infarction and extent of coronary artery disease in the Korean Population. *Yonsei Medical Journal*, 2005; vol. 45, No.3, pp. 428-434.
 61. Carter AM, Ossei-Gerning N, Wilson IJ, Grant PJ. Association of the platelet P1(A) polymorphism of glycoprotein IIb/IIIa and the fibrinogen Bb448 polymorphism with myocardial infarction and extent of coronary artery disease. *Circulation.* 1997; 96: 1424.
 62. Gardemann A, Humme J, Stricker J, et al. Association of the platelet glycoprotein IIIa P1A1/A2 gene polymorphism to coronary artery disease but not to nonfatal myocardial infarction in low risk patients. *Thromb Haemost.* 1998; 80: 214.

Süreyya Gül YURTSEVER¹
Serdar GÜNGÖR¹
Aslı Gamze ŞENER¹
İlhan AFŞAR¹
Aşkın YILDIZ²
Metin TÜRKER¹

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi

¹ Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji
Laboratuvarı

² Kadın Hastalıkları ve Doğum
Servisi

GEBELERDE RUBELLA VE CMV SEROPREVALANSI

Screening of Antibodies Against Cytomegalovirus
and Rubella Virus in Pregnant Women

Anahtar Sözcükler:

Rubella IgG, CMV IgG,
gebelik

Key Words:

Rubella IgG, CMV IgG,
Pregnancy

ÖZET

Çalışma, risk grubunu oluşturan gebe kadınlarda Rubella ve Sitomegalovirus antikorlarının seroprevalansını belirlemek amacıyla yapıldı. Sitomegalovirus ve Rubella'ya karşı gelişen IgG antikorları MikroELİSA (Alisei Quality System, Italy) test kiti ile incelenmiştir. İncelenen serum örneklerinde Rubella IgG % 88.6, CMV IgG %97.5 oranında pozitiflik belirlendi. Duyarlı anne adaylarının CMV ve Rubella infeksiyonlarından korunma ve kontrol konusunda eğitilmeleri ve takiplerinin doğumsal anomali riskini azaltacağı kanısına varıldı.

SUMMARY

In this study seroprevalance of rubella and CMV antibodies have been investigated a risk groups pregnant women. IgG antibodies against Cytomegalovirus and Rubella were tested by MicroELİSA (Alisei Quality System, Italy) kits. Rubella IgG antibodies was found to be positive in 88.6% of tested serum samples. The positivity rate of CMV IgG were detected as 97.5%. It was concluded that susceptible candidates of pregnancy should be educated about prevention and control of CMV and rubella infections and following up the patients can decrease the risk of congenital abnormalities.

GİRİŞ

Rubella ve Sitomegalovirus (CMV) infeksiyonları çocukluk ve erişkin yaşta görülebilen; intrauterin infeksiyonlara yol açarak önemli morbidite ve mortalite sebebi olmaya devam eden viral infeksiyon hastalıklarıdır (1-4). Bu nedenle gebelik öncesi anne adayının bu infeksiyon etkenleri ile karşılaşma durumunun saptanması, gerekli immünizasyonun sağlanması ya da korunma önerileri önem kazanmaktadır.

Rubella infeksiyonu; aşılama programlarının yaygın olarak uygulandığı gelişmiş ülkelerde düşük sıklıkta görülmekle birlikte aşı uygulamasının az olduğu ya da hiç olmadığı gelişmekte olan ülkelere

Yazışma adresi: Dr. Süreyya GÜL YURTSEVER
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı
Tel: 244 44 44 / 28 39

hala yüksek oranlardadır. Eğer gebeliğin ilk iki ayında anne rubella infeksiyonu geçirirse fetusta %80 infeksiyon gelişme riski vardır. Bu risk 13- 16. haftalarda % 40- 50, 17-20. haftalarda %5'e iner (5-10). Maternal rubella infeksiyonu fetusa geçip konjenital rubella sendromuna yol açarak; kardiyak, oftalmolojik, nörolojik, hepatik, hematolojik, dermatolojik çeşitli anomalilere, intrauterin gelişme geriliğine, prematüre doğuma ve abortusa neden olabilmektedir (5, 7,11).

Sık görülen konjenital infeksiyon etkenlerinden biri olan CMV infeksiyonları tüm dünyada ve etnik gruplarda yaygın olarak görülebilen en önemli virüslerdendir. CMV infeksiyonları düşük sosyo-ekonomik yapıya sahip toplumlarda ve doğurganlık yaşlarında daha yüksektir (12- 18). Konjenital infeksiyonlara bağlı olarak yenidoğanın %10'unda semptomlar görülürken %90 oranında yenidoğan asemptomatiktir. Semptomatik bebeklerde intrauterin gelişme geriliği, mikrosefali, peteşiler, hepatit, hepatosplenomegali, trombositopeni, intraserebral kalsifikasyonlar ve işitme kaybı gibi semptomlar görülür (6).

Gebelerde rubella virüs ve CMV fetal infeksiyon ve anomalilere neden olduğu için önemli bir risk faktörüdür ve günümüzde halen önemini korumaktadır. Gebelerde bu nedenle rutin olarak incelenen Rubella IgG ve CMV IgG testleri infeksiyona duyarlı olup olmama açısından önemlidir. Çalışmamızda hastanemize başvuran gebelerde Rubella IgG ve CMV IgG seroprevalansının araştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

01.09.2006-01.09.2007 tarihleri arasında İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran, yaşları 18- 45 arasında değişen ve Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarından istekte bulunan rutin gebelik kontrolü için başvuran, 10.gebelik haftasının altında gebeliği olan 1590 gebede Rubella IgG antikorları ve 1420 gebede CMV IgG antikorları retrospektif olarak araştırıldı. Bu gebelerin serumları MikroELİSA (Alisei Quality System, Italy) test kiti ile çalışıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan gebelerin ortalama yaşı $28,73 \pm 5,33$ (18-45) yıl saptanmıştır. Gebelerde seropozitiflik kit eşik değerleri baz alınarak değerlendirildi. Rubella IgG 1590 gebeden 1410'unda (% 88.6) pozitif tespit edildi, 1420 gebenin 1385 (%97.5)'inde ise CMV IgG pozitifliği saptandı (tablo).

Tablo 1. Gebelerde rubella ve sitomegalovirüs antikorlarının dağılımı

	Rubella IgG		CMV IgG	
	Sayı	%	Sayı	%
Pozitif	1410	88.6	1385	97.5
Negatif	180	11.4	35	2.5
Toplam	1590		1420	

TARTIŞMA

Rubella ve Sitomegalovirüs infeksiyonları çocukluk yaşta olmakla beraber erişkin yaşlarda da görülebilen viral infeksiyon hastalıklarıdır (19). Kadınlardaki infeksiyon, gebelik döneminde geçirildiğinde fetal infeksiyona sebep olabilmesi açısından önemlidir (19,20). Toplumda konjenital infeksiyon açısından risk oluşturan bireyler doğurganlık çağındaki seronegatif kadınlardır (21). Bu nedenle bir toplumda antenatal bakım sisteminde taramanın gerekli olup olmadığına karar verebilmek için o toplumda doğurganlık çağındaki kadınlarda seropozitiflik ve seronegatiflik oranlarının bilinmesi gerekir (2, 14,19- 22).

Konjenital rubellanın toplumdaki oranı; kişilerin duyarlılığına, etkenin toplumdaki sirkülasyonuna ve rubella aşısının kullanımına göre değişmektedir (23). Hastalık insidansı 1969 yılında etkin aşının bulunmasından sonra süratle düşmeye başlamıştır. Ancak aşılama çalışmalarına rağmen halen 1/6.000-10.000 gebe kadında görülmektedir (24).

Rubella seropozitiflik oranları dünyada ve Türkiye'de %26-%98 arasında değişmektedir (21,25-27). Türkiye genelinde doğurganlık yaşındaki kadınlarda anti-rubella IgG seropozitifliği % 82-93.5 olarak gözlenmektedir (28-30). İstanbul'da yapılan bir çalışmada seropozitiflik oranı %82 (21), Ankara'da yapılan iki ayrı çalışmada seropozitiflik oranları %98 ve %82 gibi aynı bölge için çok farklı olan iki

ayrı oran bildirilmektedir (31). İzmir’de yapılan yaşa göre rubella seropozitiflik oranlarının değerlendirildiği bir çalışmada 15-29 yaş grubu kadınlarda %86’lık bir seropozitiflik oranı bildirilmektedir (26). Çalışma grubumuzda bu oran % 88.6 olarak saptandı. Bu oranlar bölgemizde ve ülkemizde doğurganlık öncesi infeksiyon geçirme oranlarının yüksek olduğunu göstermektedir. Doğurganlık çağındaki infeksiyon geçirme riski taşıyan seronegatif kadın sayısı oldukça azdır. Aşı ile önlenabilir bir hastalık olması nedeniyle aşılama ile konjenital rubella sendromu kontrol altına alınmaktadır (32).

Yurt dışında yapılan çalışmalarda doğurganlık yaşındaki kadınlarda rubella seropozitifliği %70-99 olarak bildirilmektedir (33,34). Amerika Birleşik Devletleri’nde 1978- 79 ve 1989-91 yıllarında rubella salgınları olmuş ve önemli sayıda konjenital rubella sendromu vakasıyla sonuçlanmıştır (35).

CMV IgG seropozitiflik oranları şimdiye kadarki çalışmalarda % 85-100 arasında bildirilmektedir (36,37). Ülkemizin çeşitli bölgelerinde doğurganlık çağındaki kadınlarda ve gebelerde tespit edilen anti-CMV IgG seropozitifliği ile çalışmamızda tespit edilen IgG pozitifliği arasında yakın benzerlik görülmektedir. CMV antikörlerinin gebelerde dağılımı ile ilgili bir çalışmada anti-CMV IgG %95 (15) olarak bildirilirken; çalışmamızda anti-CMV IgG % 97.5 olarak tespit edilmiştir. CMV cinsel yoldan, doku transplantasyonu ve kan transfüzyonu ile bulaşarak infeksiyon oluşturabilmektedir. Türkiye’de CMV infeksiyonunun prevalansının oranı diğer ülkelere göre yüksektir. Bu nedenle konjenital CMV infeksiyonlarının riskleri ve CMV infeksiyonlarının geçiş yollarının bilinmesi ve tartışılması gerekmektedir.

Yaşamın ilk yılında görülen CMV infeksiyonlarının çoğunun kaynağının anneden çocuğa geçiş olduğu bilinmektedir (15). Sonuçlarımıza göre İzmir bölgesindeki kadınların %11.4’ü rubella infeksiyonuna duyarlıdır. Türkiye’de yapılan çalışmalarda 15-19 yaşları arasındaki genç kadınların %13.5’nin rubella infeksiyonuna duyarlı olduğu bildirilmektedir (26). Doğurganlık çağı kadınlarda hala rubella infeksiyonuna karşı duyarlılık bulunduğundan, gebeler için en önemli infeksiyon kaynağı olan infant ve

prepubertal çocuklar mutlaka aşılanmalıdır (6,26). Ayrıca sonuçlarımız İzmir bölgesindeki kadınların % 2.5’nin CMV infeksiyonuna duyarlı olduğu göstermektedir.

Sonuç olarak; anne adaylarının, CMV ve rubella infeksiyonlarının bulaş yolları, korunma ve kontrolü konusunda eğitilmeleri zorunludur. Evlilik öncesi risk gruplarının saptanmasının konjenital sendromun önlenmesi yönünde önemli bir adım olacağı düşüncesindeyiz. Gebelikte geçirildiğinde bebek açısından oldukça kötü sonuçlara yol açabilen rubella infeksiyonundan korunmak için tüm seronegatif doğurganlık çağındaki kadınların, 12- 15 aylık bebeklerin ve ilkökula başlangıçta tekrar olmak üzere aşılanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Stegmann BJ, Carey JC. TORCH Infections. Toxoplasmosis, other (syphilis, varicellazoster, parvovirus B19), Rubella, Cytomegalovirus (CMV), and Herpes infections. Curr Womens Health Rep 2002; 2(4): 253-258.
2. Akan E. Genel ve Özel Viroloji, 3. baskı. İzmir: Saray Medikal yayıncılık, 1994: 113-115.
3. Davis B, Dulbecco R, Eisen HN, Ginsberg HS. Microbiology. 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1990: 1067-1074.
4. Ho M. Cytomegalovirus. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, (eds). Principles and Practice of Infectious Disease. 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 2000:1586-1596.
5. Uz T. İntrauterin Viral İnfeksiyonlar ve Tanı. Ed: Ustaçelebi Ş, Abacıoğlu H, Badur S. Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji. Güneş Kitabevi, 2004, Ankara. 273-284.
6. Gwendolyn L Gilbert. Infections in pregnant women. The Medical Journal of Australia 2002; 176(5): 229-236.
7. Wiesenfeld HL, Sweet RI. Perinatal infections. In: Scott JR, Disaia PJ, Hammond CB, Spellacy WIN, (eds). Danforth’s Obstetrics and Gynecology. 7th ed. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1994: 481-482.
8. Andrews J. Diagnosis of fetal infections. Curr Opin Obstet Gynecol 2004; 16: 163-166.
9. Best JM, O’Shea S, Tipples G, et al. Interpretation of rubella serology in pregnancy-pitfalls and problems. BMJ 2002; 325: 147- 148.
10. Tang JW, Aarons E, Hesketh LM, et al. Prenatal diagnosis of congenital rubella infection in the second trimester of pregnancy. Prenat Diagn 2003; 23: 509- 512.
11. Aytac N, Yapıcıoğlu AB, Çetinalp S, Kibar F, Karaömerlioğlu Ö. Kızamıkçık Aşısı İle Aşılanmamış Doğurgan Çağ Evli Kadınlarda Kızamıkçık Duyarlılığı. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni 2007; 6(1): 9-15.
12. Köksal F. Gebelikte İnfeksiyonlar. XI. Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongre Kitabı, İstanbul 2003; s.123-26.

13. Ho M. Epidemiology of Cytomegalovirus infections. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 701.
14. Pass RF. Epidemiology and transmission of Cytomegalovirus. *J Infect Dis* 1985; 152: 243.
15. Hizel S, Parker S, Onde U. Seroprevalence of cytomegalovirus infection among children and females in Ankara, Turkey, 1995. *Pediatr Int* 1999; 41(5): 506-509.
16. Griffiths PD, Walter S. Cytomegalovirus. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 18: 241-245.
17. Ormay A, Diav-Citrin O. Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy. *Reprod Toxicol* 2006; 21: 399-409.
18. Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 680-715.
19. Joynson DHM. Congenital toxoplasmosis and TORCH. *Lancet* 1990; 2: 622-624.
20. Poyraz O, Özçelik S. Düşük, ölü doğum veya erken doğum yapan kadınlarda TORCH etkenlerine karşı oluşan antikorların araştırılması. *C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 1995; 17: 82-85.
21. Baysal B, Yüksel A, Eserol F. Antenatal bakım sistemimizde toksoplazmozis ve rubella taraması gerekli mi? *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 1996; 10: 49-53.
22. Yücel A, Bozdayı G, İmir T. Gazi Üniversitesi'ne başvuran gebe kadınlardaki TORCHE seroprevalansı. *İnfeksiyon Dergisi*, 2002; 16(3): 279-283
23. Gershon AA. Rubella virus. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE (eds). *Principles and Practice of Infectious diseases*. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000: 1708-1712.
24. Control and Prevention of Rubella: Evaluation and Management of Suspected Outbreaks, Rubella in Pregnant Women, and Surveillance for Congenital Rubella Syndrome. *MMWR Recommendation and Reports*, July 13, 2001/50(RR12); 1-23.
25. Remington JS, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO, editors: *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Philadelphia. WB Saunders; 1990. p: 89-135.
26. Akşit S, Egemen A, Özacar T, Kurugöl Z. İzmir'de aşılanmamış bir grupta rubella seroprevalansı: Türkiye'de rubella bağışıklaması için öneriler. *Pediatr Enfek Hast Derg* 1999; 18: 577-580.
27. E. Pehlivan, L. Karaoglu, M. Ozen, G. Gunes, M.S. Tekerekoglu, M.F. Genc, M. Egri and C. Ercan Rubella seroprevalence in an unvaccinated pregnant population in Malatya, Turkey *Public Health Volume* 121, Issue 6, June 2007, Pages 462-468.
28. Doğan N, Akgün Y. Düşük, ölü doğum, erken doğum öykülü doğurganlık yaş grubu hastalarda TORCH etkenlerinin dağılımı. *Türkiye Parazitoloji Derg.* 1996; 20 (3): 317-323.
29. Erbaş O, Acar N, Önder U. Doğurganlık yaş gruplarında rubella IgG antikorlarının araştırılması. XXVI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Antalya. 1994: 27.
30. Guner H, Gunay A, Rota S. Seroprevalence of rubella virus in Turkish pregnant women. *Int J Gynaecol Obstet* 1994; 44(2): 139-141.
31. Dilmen U, Kaya S, Çiftçi U, Gökşin E. Rubella and toxoplasmosis in gestation, stillborn babies and in abortions. *Doğa Tr Med Sci* 1990; 14: 294-300.
32. Batioğlu S, Bozkır H, Beritan M, Camcı A. Toksoplazma görülme sıklığı. *T Klin Jinekolo Obst* 1992; 2: 104-106.
33. Skueri D, Head JL, Garland JM. Detection of rubella specific immunoglobulin G. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 1752-1753.
34. Massaad M, ET Tuqui M, Saleh W. Detection of rubella virus IgG and IgM in umbilical cord sera Saudi Arabia. *J Egypt Pub Hlth Assoc* 1992; 66: 387-395
35. Alaçam R. Toplumumuzda Cytomegalovirus kompleman birleşmesi antikor dağılımının araştırılması. *Mikrobiyol Bül* 1980; 14: 47-52.
36. Yegenoglu Y, Özarmağan G, Güloğlu A, Saylan T. CMV antikorlarının prevelansı. *T Mikrobiyol Cem Derg* 1990; 20: 79-82.
37. Moraltau M. Prevalance of Cytomegalovirus in the population of Northern Greece. *J Med Microbiol* 1972; 6: 245.

Ahmet ER¹
Özgür KILIÇ¹
Türkan REZANKO²
Erdoğan KAMER¹
Haluk Recai ÜNALP¹
Mehmet Ali ÖNAL¹

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi

¹ 4. Genel Cerrahi Kliniği

² Patoloji Servisi

ELASTOFİBROMA DORSİ: BİR OLGU SUNUMU

Elastofibroma dorsi: A case report

Anahtar Sözcükler:

Elastofibroma dorsi, tanı,
tedavi

Key Words:

Elastofibroma dorsi,
diagnosis, treatment

ÖZET

Elastofibroma dorsi skapulanın alt polüne lokalize, nadir görülen benign bir yumuşak doku tümörüdür. Periskapular ağrıya, konfor bozukluğuna ve hareket kaybına neden olabilirler. Lipoma, fibrolipoma gibi sık görülen subkütanöz tümörlerden veya daha agresif tümörlerden ayırıcı tanısının yapılması gerekir. Fakat bu lezyonun niteliği gereği preoperatif dönemde sıklıkla doğru tanı konamaz. Kesin tanı histopatolojik inceleme ile konur. Biz bu yazıda elastofibroma dorsi saptanan 67 yaşındaki erkek bir hastayı sunduk ve klinik görünümünü, tanımı ve tedaviyi tartıştık.

SUMMARY

Elastofibroma dorsi is a rare, benign, soft tumor located at the inferior pole of the scapula. It can be a cause of periscapular pain, discomfort, and loss of range of motion. The differential diagnosis includes frequently observed subcutaneous neoplasms such as lipoma, fibrolipoma or more aggressive tumors. However, due to the nature of this lesion a correct diagnosis can often be missed preoperatively. The accurate diagnosis is made with histologic examination. We report a 67 year-old male patient with elastofibroma dorsi in this article, and discuss the clinical presentation, diagnosis, and treatment.

GİRİŞ

Elastofibroma dorsi (EFD), fibröz dokunun elastin komponentinin proliferasyonu ile karakterize, yavaş büyüyen, nadir görülen bir yumuşak doku tümörüdür (1,2). Genellikle 4.-6. dekadadaki bayanlarda görülür. En sık yerleşim yeri göğüs duvarında infraskapular bölgedir (2). Ancak, sık olmamakla birlikte bu yerleşim yeri dışında da elastofibroma görülebilmektedir (3,4). Hastalar genellikle omuz hareketleriyle artan sırt ve kol ağrısı ile başvururlar. Fizik muayenede, bir kitle palpe edilemeyebilir. Tedavisi cerrahi eksizyondur. Bu yazıda elastofibroma dorsi saptanan 53 yaşında erkek bir hasta, nadir görülmesi nedeniyle sunuldu.

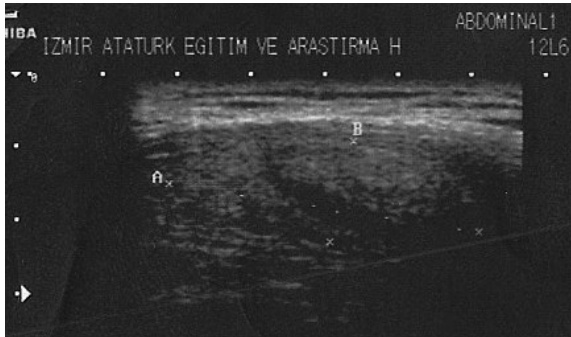
Yazışma adresi: Op. Dr. Ahmet ER
Genel Cerrahi Uzmanı
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
4 Genel Cerrahi Kliniği
Basınsitesi- İzmir
Tel: 0506 70213 82
e-mail: drahmeter@mynet.com

OLGU SUNUMU

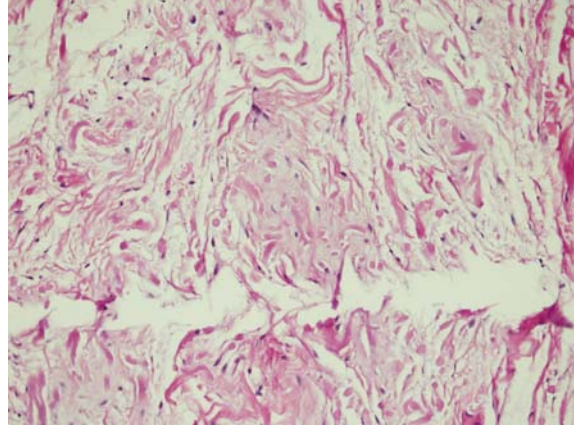
Yaklaşık dört ay önce sağ kürek kemiği alt ucunda küçük bir kitle fark eden 53 yaşındaki erkek hasta, kitlenin gittikçe büyümesi ve özellikle son iki aydır sırtta ve sağ kolda ağrıya neden olması üzerine hastanemize başvurdu. Fizik muayenede, sağ skapula alt kısmı lokalizasyonunda, lastik kıvamında, hareketli, ağrısız ve sağ kolun abduksiyonuyla belirginleşen yaklaşık 5x3 cm boyutlarında bir kitle tespit edildi. Hipertansiyon dışında ek hastalığı olmayan hastanın hematolojik ve biyokimyasal incelemeleri ile direkt grafileri olağan sınırlarda idi.

Ultrasonografide (USG) sağ skapula angulus inferior düzeyinde, toraks kasları içinde, 42x14 mm boyutunda, lipom ile uyumlu hipoekoik lezyon saptandı (Resim 1). Ancak bilgisayarlı tomografide (BT) aynı lokalizasyonda net bir kitle görüntülenemedi. Hastaya genel anestezi altında sağ posterolateral insizyon uygulanarak kitle total olarak ekize edildi. Makroskopik olarak 4.5X2.5X2 cm boyutta, düzensiz sınırlı, kesit yüzü yer yer gri-beyaz fibrotik alanlar içeren olgun yağ dokusu niteliğindedi. Mikroskopik incelemede matür yağ hücre gruplarının arasında eozinofilik kollejen ve elastik lifler arasında saçılmış fibroblastlar görüldü. Dejenere elastik lifler tipik olarak boncuk şeklinde ya da düzensiz kaba elastik lif demetleri olarak izlendi (Resim 2). Uygulanan Elastik Van Gieson boyasında uzamış ya da globoid şekilli dejenere elastik lifler görüldü (Resim 3). Bu bulgular eşliğinde olguya elastofibroma tanısı kondu.

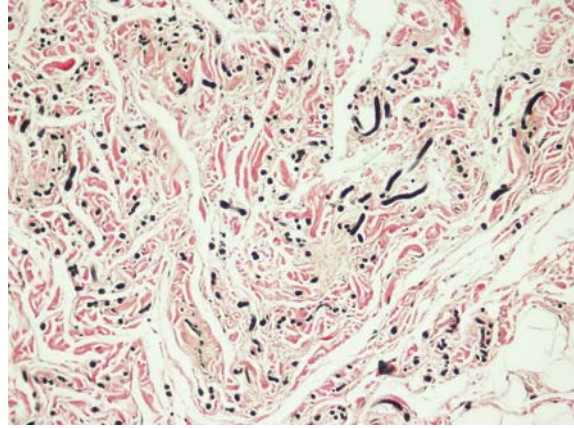
Postoperatif dönemde yara yeri problemi gelişmeyen ve omuz hareketlerinde kısıtlanma saptanmayan hastanın sırtındaki ve sağ koldaki ağrı da tümüyle ortadan kalktı.



Resim 1. Ultrasonografide yumuşak dokuda lokalize, 42x14 mm boyutunda, lipom ile uyumlu hipoekoik lezyon



Resim 2. Dejenere elastik lifler, kollejen demetler ve fibroblastlar (Hematoxilen&Eozin X100)



Resim 3. Globoid şekilli ve kalın düzensiz uzun demetler tarzında dejenere elastik lifler (Elastik Van Gieson X100)

TARTIŞMA

İlk kez Jarvi ve Saxen tarafından 1961 yılında yayınlanan EFD, subskapuler bölgede yerleşen, kapsülsüz, sınırları net olarak ayırd edilmeyen, konnektif dokunun malign tümörleri ile karışabilen benign bir tümördür (5). Genellikle tek taraflı olmasına karşın olguların %10'unda bilateral olabilir (1). Etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Jarvi ve Saxen'a göre, EFD patogenezinde skapula alt ucunun toraks duvarına sürtünmesiyle subskapuler bölgede ortaya çıkan ve tekrarlayan minör travmaların rolü vardır (5,6). Bunun dışında, anormal elastogenez, reaktif fibromatozis, enzim defektleri ve genetik predispozisyon gibi nedenler ileri sürülmüş olsa da bunlardan hiç birisi ile

etyopatogenez tam aydınlatılamamıştır. Bu nedenle etyolojinin multifaktöriyel olduğu düşünülebilir (2).

EFD'ye kadınlarda daha sık rastlanır. Bunun nedeni tam olarak bilinmemektedir. EFD asemptomatik bir şişlik şeklinde görülebileceği gibi, daha sık olarak, hareketle artan sırt ve omuz ağrısına neden olabilir. Bu hastalarda omuz hareketlerinde kısıtlılık da görülebilir. Bazen kitle anatomik pozisyondayken belirlenemez ve ancak omuz hareketleriyle palpe edilebilir hale gelir. Olgumuzda da sağ kolun abduksiyonuyla kitle daha belirgin hale gelmekteydi.

Tanıda USG, BT ve manyetik rezonans (MR) kullanılabilir. USG'de ekojenik fibroelastik arka plan içerisine serpilmiş çizgisel ve kurvilineer hipoekoik çizgiler şeklinde yağ içeren kitle görüntüsü vardır ve çok tabakalı görünüm karakteristiktir (7). BT'de kas ile benzer yoğunlukta, heterojen yumuşak doku kitlesi olarak belirlenir. Ancak çoğunlukla, olgumuzda olduğu gibi, çevre kas dokularından ayırt edilemez. Bunun yanında MR'ın elastofibroma tanısında başarılı olduğunu söyleyen çalışmalar vardır (8). Tüm bu görüntüleme yöntemlerine rağmen, elastofibromanın, lipoma, neurofibroma, fibromatozis gibi benign ve desmoid tümör, sarkom gibi malign yumuşak doku tümörlerinden ayırt edilmesi güçtür.

Asemptomatik ve 5 cm'den küçük lezyonlarda cerrahiden kaçınılmasını öneren yazarlar olmakla

birlikte elastofibromanın kesin tedavisi total eksizyondur (2-4,6). Elastofibroma dorsinin malign transformasyon gösterdiğine ait herhangi bir kanıt yoktur.

Sonuç olarak, göğüs duvarının ender görülen, benign yumuşak doku tümörü olan elastofibromanın, kronik sırt ağrısı yakınması olan hastalarda tanıda mutlaka düşünülmesi ve malign tümörlerle karışabilmesi, nüksün önlenmesi ve ağrının giderilmesi için total eksizyon ile tedavi edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Kılıç D, Şahin E, Fındıkçıoğlu A, Bal N, Tercan F, Hatipoğlu A. Bilateral elastofibroma dorsi. *Toraks Dergisi*, 2007; 8: 52-54.
2. Guha AR, Raja RC, Devadoss VG. Elastofibroma dorsi-a case report and review of literature. *Int J Clin Pract*, 2004; 58: 218-220.
3. Hoffman JK, Klein MH, McInerney VK. Bilateral elastofibroma: a case report and review of the literature. *Clin Orthop Relat Res*, 1996; 325: 245-250.
4. Renshaw TS, Simon RA. Elastofibroma. *J Bone Joint Surg*, 1973; 55: 409-412.
5. Jarvi OH, Saxen AE. Elastofibroma dorsi. *Acta Pathol Microbiol Scand* 144 (Suppl 51):83-84, 1961
6. Greenberg JA, Lockwood RC. Elastofibroma dorsi: A case report and review of the literature. *Orthop Rev*, 1989; 18: 329-333.
7. Dalal A, Miller TT, Kenan S. Sonographic detection of elastofibroma dorsi. *J Clin Ultrasound*, 2003; 31: 275-278.
8. Yu JS, Weis LD, Vaughan LM, Resnick D. MRI of elastofibroma dorsi. *J Comput Assist Tomogr*, 1995; 19: 601-603.