

İÇİNDEKİLER (Contents)

DERLEME

Çinkoya Bağımlı Hastalıklar Ve İlişkin Genler

Diseases Based on Zinc and Associated Genes

Ali Mert ÖZGÖNÜL, Sibel KONYALIOĞLU 101

KLİNİK ÇALIŞMA

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı Polikliniğine

Başvuran Obez Hasta Özellikleri

Characteristics of Obese Patients Who Apply to Department of Endocrinology and Metabolism

Fulden SARAÇ, Pelin TÜTÜNCÜOĞLU, Füsün SAYGILI, Mehmet TÜZÜN, Candeğer YILMAZ 109

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Kan Kültürlerinden

İzole Edilen Candida Türleri

Candida sp. Isolated From Blood Culture in İzmir Atatürk Training and Research Hospital

Nurten BARAN, Rahim ÖZDEMİR, Nükhet KURULTAY, Hakan ER 117

Subklinik Hipotiroidide Tiroksin Tedaviyle İnsülin Direnci ve Homosistein

Düzeylerinin Değerlendirilmesi

The Evaluation of Insulin Resistance and Homocystein Levels in Subclinical Hypothyroid

Patients with L-thyroxine Treatment

Pelin TÜTÜNCÜOĞLU, Fulden SARAÇ, Mehmet TÜZÜN, Candeğer YILMAZ 121

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Çeşitli Klinik Örneklerden

İzole Edilen Dermatofit Türleri

Dermatophytes Spp, Isolated From Different Clinical Specimens in İzmir Atatürk

Training and Research Hospital

Rahim ÖZDEMİR, Nurten BARAN, Hakan ER, Nükhet KURULTAY, Cevdet ÇELİK 127

Cerrahi Alan Enfeksiyonları

Surgical site infections

Serap URAL, Nejat Ali COŞKUN, Süreyya Gül YURTSEVER 131

DERLEME

İZMİR ATATÜRK EĞİTİM HASTANESİ TIP DERGİSİ 2008, 46 (3): 101-107

Ali Mert ÖZGÖNÜL *
Sibel KONYALIOĞLU **

* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir

** Ege Üniversitesi Eczacılık
Fakültesi Biyokimya Anabilim
Dalı, İzmir

ÇINKOYA BAĞIMLI HASTALIKLAR VE İLİŞKİN GENLER

Diseases Based on Zinc and Associated Genes

Anahtar Sözcükler:

Çinko, ilişkin hastalıklar,
metallotiyoneinler, genler

Key Words:

Zinc, Diseases based on
zinc, metallothioneins,
genes

ÖZET

İnsan organizması birçok fonksiyonu gerçekleştirmek için esansiyel bir iz element olan çinkoya gereksinim duyar. Bu yüzden ki çinko homeostazisindeki dengesizlik, bazı organlarda kompleks komplikasyonlara ve kronik patolojilerin oluşmasına sebep olur. Alzheimer, astım, dermatolojik patolojiler bunlardan birkaçıdır. Bu yüzden dengeli beslenme, çinko metabolizmasında önemli bir yer tutar. Örneğin; içeriğindeki fitat nedeniyle çok tahıl tüketen kişilerde çinko eksikliği oluşabilir. Bu kişiler proteince zengin besinler tüketmelidirler. Çinko eksikliği nutrisyonel faktörlerden ileri geldiği gibi hamilelik ve yaşlılık gibi fizyolojik durumlar ya da akrodermatitis enteropatika gibi patolojik durumlar nedeniyle de oluşabilir. Çinko metabolizmasından sorumlu bazı genler, özellikle çinkonun bir çok biyolojik dokudaki işleyişi bilindikten sonra tespit edilmiştir. Metallotiyoneinler, zinc finger protein, çinko transporterleri başlığı altında geçen genler bunlardan bazılarıdır. Bu derlemede, çinko ile ilişkili bu genleri tanımlamak ve bu genlerin canlılardaki görevi ve hastalıkların oluşumundaki önemini ortaya koymak amaçlanmıştır.

SUMMARY

Human organism needs zinc, an essential trace element to do numerous functions, which is why an unbalance of zinc homeostasis causes complex complications and chronic pathologies in some organs to emerge, among which are Alzheimer, asthma and dermatologic pathologies. Balanced diet therefore plays an important role in zinc metabolism. For example, people who consume more grains than necessary may undergo zinc deficiency since they contain fite. They need to ingest foods rich in protein. Zinc deficiency is not only caused by nutritional factors but also by physiological courses such as aging and pregnancy or by pathological etiologies such as acrodermathitis enteropatica. Some genes responsible for zinc metabolism were established after zinc mechanism had been recognised in many biological tissues in particular. Metaallotieneins, zinc finger protein and zinc transporters are some of the genes involved in zinc-related processes. The aim of this review is to define such genes and emphasize their functions in living organisms and importance in occurrence of the related diseases.

Yazışma adresi Uzm. Dr. Ali Mert Özgönül
İş: 390 36 91
Cep: 0532 681 14 19
E-mail: a.mert.ozgonul@ege.edu.tr

GİRİŞ

Canlılar hücrelerin proliferasyon, replikasyon ve farklılaşması için aminoasitler, glukoz, yağ asitleri ve vitaminler yanında minerallere de ihtiyaç duyar. II B grubundaki çinko metali, kırmızı et, deniz ürünleri ve baklagiller gibi proteince zengin besinlerde bulunan esansiyel bir diyet bileşenidir. Bitkiler ve hayvanlar aleminde demirden sonra en yaygın olarak bulunan iz elementtir (1, 2, 3, 4, 5).

İdeal vücut ağırlığındaki erişkinde 1.4-2.3 gr kadar bulunan çinko prostat, semen ve kaslarda daha bol miktarda yer almaktadır. İnsanlarda testisler ve cilt çinko eksikliğine en duyarlı organlardır (3). Besinlerle alınan çinkonun %15-30'u duodenumdan emilir ve %70'i dışkı ile atılır. İdrar ve ter yoluyla da bir miktar kayıp vardır. Çinkonun kendine ait metabolizmasında başlıca rol oynayan organ ise karaciğerdir (3, 6, 8).

Çinko Eksikliği

Tüm dünyada yaygın olan besinsel çinko eksikliği hafif veya hafifden ortaya kayan eksiklikler hem endüstriyel hem de az gelişmiş ülkelerde rapor edilmiştir (9). Eksiklik sendromları özellikle hayvansal proteince fazla, tahıl ve sebze proteince fakir bir diyet ile beslenen toplumlarda görülmektedir (10).

Diyetle alım azlığı, intestinal, mukozal ve sistemik faktörler çinko eksikliğinin nedenleridir (1, 4). Çinko eksikliği, büyümenin hızlı olduğu dönemler, hamilelik, süt veren anneler ve yaşlılık gibi fizyolojik nedenlerle olabildiği gibi karaciğer hastalıkları, bazı barsak hastalıkları ve çinko malabsorbsiyonu ile karakterize otozomal resesif bir hastalık olan akrodermatitis enteropatika gibi patolojik nedenlerle de olabilir (3, 5, 6). Bazı besinler çinko emilimini etkileyerek çinko eksikliği veya fazlalığına neden olabilirler. Fitatlar, fosfatlar, lifli besinler, kalsiyum, oksalik asitler, bakır, kadmiyum, inorganik demir, kalay ve toprak çinko emilimini azaltırken; proteinler, şarap, metiyonin, D vitamini, B6 vitamini ve D-penisilamin emilimi artırır (3, 4, 11).

Çinko eksikliğinde ortaya çıkan klinik bulgular; intrauterin tüm peryotları içinde ve daha sonraki çocukluk döneminde büyüme-gelişme geriliği, kon-

jenital anomaliler, hipogonadizm, hepatosplenomegali, parakeratoz, alopesi, yara iyileşmesinde gecikme, cilt lezyonları, immün yetmezlik, gece körlüğü, enfeksiyonlara duyarlılıkta artma, bozulmuş nörofizyolojik performans ve koku-tat duyusu bozuklukları şeklinde sayılabilir (3). Çinko eksikliği aynı zamanda plazma testesteron düzeyinde düşmeye, retinol alkol dehidrogenaz düzeyinde azalmaya neden olur. T lenfosit fonksiyonlarında ve kollojen sentezinde azalma da görülebilir. Hastalara çinko verilmesi ve yeterli diyet çoğu zaman klinik bulgularda düzelmeye sağlamaktadır (3, 4).

Eksikliğinde bütün immün fonksiyonlar ve enfeksiyonlara karşı bağışıklık bozulur. Kanserin başlangıç ve ilerlemesi üzerine çinkonun etkileri tam olarak açıklanamamıştır, fakat çinko eksikliğinin immün sistem üzerine negatif etkileri iyi bilinmemektedir (12).

Çinko Genleri

Son yıllarda çinko metabolizmasında sorumlu olduğu düşünülen bazı insan genleri saptanmıştır. Bu genler metalloiyoneinler, ZNT4 (SLC30A4), ZIP gen ailesi ve Zinc finger proteindir (1,4,13). Çinko ile ilişkili genlerin tanınması ve çinkonun organizmanın yapıtasında ve bazı hastalıkların patogenezindeki önemini gözden geçirmekte fayda bulunmaktadır. Bu genleri tanımak, klinisyenleri çinko ve çinko ile ilişkili genlerden klinikte nasıl faydalanabileceklerine dair düşünmeye sevk edecek ve yeni araştırmalara ışık tutacaktır.

1. Metalloiyoneinler (MT'ler)

Metalloiyoneinler, çinkonun yanı sıra diğer metal iyonlarını da yüksek afinite ile bağlayan, sisteinden zengin (%25-30), düşük molekül ağırlıklı, enzim yapısında olmayan küçük sitozolik proteinlerdir. Metalloiyoneinlerdeki çinkonun rolünün ne olduğu kesin olarak bilinmemesine rağmen, çinko tedavisi metalloiyoneinlerin yapımını artırır. Metalloiyoneinlerin metal iyon homeostazi, detoksifikasyon, lipid peroksidasyonu ve antikanser ajanların neden olduğu oksidatif hasara karşı koruma, hücre proliferasyonu ve apoptozis, kemoterapi ve radyoterapi rezistansı gibi pek çok fizyopatolojik olaylarla ilişkilidir (14,15).

Nitekim, metallothioneinler çinko homeostazında görevli olan proteinlerin ilk grubu olup, geniş çaplı çalışmaların yapıldığı proteinlerdir. Metallothioneinlerin intrasellüler çinko konsantrasyonunu düzenleme ve esansiyel olmayan ağır metallerin detoksifikasyonunda rolü olduğu düşünülmektedir (16, 17, 18).

Metallothioneinler çinko ile karşılaştırıldığında bakıra çok daha yüksek afinite ile bağlanırlar (19). Wilson hastalığının tedavisinde çinko asetat kullanımının ve yüksek doz çinko tedavisi uygulandığında bakır yetmezliği gelişmesinin nedeni budur. Wilson hastalığına neden olan tek bozukluk ATP7B adı verilen bakır taşıyıcı ATPaz enziminin bozukluğudur. Safraya atılmadığı için biriken bakır, karaciğerde ve merkezi sinir sisteminde bozukluk yaparak, karaciğer sirozu ve özellikle tremor, psikiyatrik bozukluklara giden nörolojik sendromlara neden olur. Tedavisinde bakırın şelasyonla atılmasını sağlayan “depenisilamin” veya “trientine” gibi bakır absorpsiyonunu engelleyen çinko kullanılır. Çinko asetat barsaklarda bakırın absorpsiyon ve reabsorpsiyonunu engeller. Bunu barsak hücrelerinde metallothionein yapımını artırarak ve böylece kana serozal transferini önleyerek sağlar. Proteine bağlanan bakır dökülen barsak epitelyum hücrelerinin içinde dışkıyla atılma uğrar.

2. Zinc finger protein

Zinc finger protein, protein transkripsiyonunda görevli olan TF-III A (transkripsiyon faktör III A)’da çinkonun yerleştiği bölgedir. DNA çift heliksinin büyük yarığında yerleşir ve DNA bazları ile temasa geçer. Nükleik asitler ve diğer gen regülatör proteinlerde yapısal olarak görev alır. Transisyon metalleri ile gen regülasyonu arasında köprü görevi yapar. Nükleik asit polimerazın yapısında yer alır. DNA bağlanma bölgesine bağlanarak gen regülasyonunda görev alan spesifik gen transkripsiyonunu artırır (1, 4).

3. Gfi-1B zinc finger protein

Eritroid spesifik gen ekspresyonunu modüle ederek eritroid hücre büyümesinde önemli bir düzenleyici olarak görev yapar. Eritropoez sırasında transkripsiyonu düzenler. İmmatür eritroblastların proliferasyonu

nunu destekler. Hematopoietik kök hücre ve megakaryositer seri gelişiminde potansiyel rol alıp, normal eritropoezi sağlar (18).

Çeşitli, steroid hormon reseptörlerinin molekülünde fonksiyonel önemi olan üç bölge (domain) ayırılır.

i: Hormon bağlayan bölgesi

ii: DNA bağlayan bölge: Reseptör molekülünün orta kısmına rastlayan bu bölgede peptid zinciri, dört sistein rezidüsüne bağlanmış birer Zn^{+2} iyonu ile koordine edilen iki “çinko parmağı” oluşturacak şekilde kıvrım (kangal) oluşturmaktadır.

iii: RNA polimeraz II’yi aktive eden aktivasyon bölgesi: Molekülün N ucuna rastlayan bu bölge (taul bölgesi), reseptör proteini DNA’ya bağlandıktan sonra çeşitli transkripsiyon faktörlerini bağlar ve hedef genin “transkripsiyonel trans-aktivasyonu”, bu arada RNA polimeraz II’nin gene bağlanmasını sağlar (8).

Steroid hormon reseptörlerinde ısı şok proteinleri (Heat Stres Protein: HSP) ile bağlanma bölgesi de bulunmaktadır. Hormon ile bağlanmadan önce HSP ile bağlı bulunan steroid reseptörler hormonu bağladıkları zaman bu proteinlerden ayrılarak çekirdeğe girmekte ve/veya DNA yapısına bağlanmaktadır. Reseptörün DNA ile bağlanma bölgesi, değişken aminoasit dizilimli hormon bağlama ve transkripsiyon aktivatörü olan bölgelerden farklı olarak, özellikle çok iyi derecede korunmuş olan 66-68 amino asitlik bir dizilim içermektedir. Bu dizilerinde iki adet çinko parmak yapı bulunmaktadır. Bir Zn^{+2} iyonunun dört sistein amino asidi ile koordinasyon kompleksi oluşturduğu çinko parmaklar, DNA yapısına bağlandığı bilinen diğer düzenleyici proteinlerde de bulunmaktadır. Çinko parmak yapılar aracılığı ile düzenleyici proteinler, DNA yapısında doğru yere yüksek ilgi ile bağlanmaktadır. Zn^{+2} iyonları, bu proteinlerin DNA ile bağlanma bölgelerine yapısal dayanıklılık sağlamaktadır. Kalsitriol (1, 25-dihidroksikolekalsiferol) reseptörünün çinko parmak yapılarından birisinde tek bir amino asidin mutasyonu, hormona karşı direnç oluşmasına yol açabilmektedir (13).

4. SLC30A4=ZNT4

Çinkonun hücreSEL taşınımında görevli, memeli protein ailesinin dördüncü ve son belirlenmiş üyesidir. 15q15-q21 lokalizasyonunda yer almaktadır. Akrodermatitis enteropatika'lı 10 ailede insan SLC30A4 geninin mutasyonel analizi gerçekleştirilmiştir. Bu geni taşıyan bireylerin akrodermatitis enteropatika'ya aday bireyler olabileceği öngörülmüştür (10).

5. hZIP4 (human ZIP4) = SLC39A4

Ortadoğulu çocuklarda akrodermatitis enteropatika'ya aday bölge olduğu düşünülen 8q24 üzerindeki 3,5-CM bölgesinde SLC39A4 geni tespit edilmiştir. Bu gen histidinden zengin, çinko uptake proteini olarak görev yapan, transmembran protein ailesinin üyesi olan ve hZIP4 olarak adlandırılan bir proteini kodlamaktadır. Bu genin fare enterositlerinin apikal membranında eksprese olduğu gösterilmiştir. hZIP4, çinkonun intestinal emiliminden sorumlu bir proteindir. Akrodermatitis enteropatika'lı 8 ailede insan SLC39A4 geni gösterilmiş ve bu hastalığın patogeneğinde rol oynadığı düşünülmüştür (14, 15).

Çinko hücrelerin içine veya dışına bir seri taşıyıcı protein aracılığıyla hareket ettirilir. Bu taşıyıcı proteinler ortamdan çinkoyu temin ederler, hücreleri çinko toksisitesinden korurlar ve metabolik işlevler için yeterli miktarda çinko elde edilmesini sağlarlar. Bilinen iki çinko taşıyıcı protein vardır:

Çinko taşıyıcıları (Zinc Transporters)= ZnT

Çinko biyolojik membranları pasif difüzyonla geçemediği için, transporter (taşıyıcı) proteinlere ihtiyaç duyar. Bu proteinler esas olarak yapısal ve fonksiyonel özelliklerine göre iki gruba ayrılır: ZRT/IRT-ilişkili proteinler (ZIP)'in de dahil olduğu Solute Carrier Family 39A (SLC39A) ve memeli ZnT'lerini de kapsayan Solute Carrier Family 30A (SLC30A). ZIP ve ZnT lerin her ikisi de multipass transmembran proteindir ve yüksek lipofilik aminoasit içeriğine sahiptir. İnsan genomunda 14 tane ZIP kodlayan gen tespit edilmiş ve bunlar kodlanan proteinlerin moleküler özelliğine göre dört alt familyaya ayrılmıştır. Bütün ZIP proteinleri ekstraselüler ortamtan veya sitoplazma içindeki veziküllerden çinko alınma aracılık eder. ZnT familyasına ait olan

proteinlerin spesifik metalloproteinlere çinko taşınımının yanı sıra sitoplazmadan intraselüler veziküllere veya ekstraselüler bölgeye çinkoyu serbest bırakma, hücre içinde depolama veya internal olarak sekresyonda görevli olduğu gösterilmiştir. ZnT ve ZIP'lerin her ikisi de spesifik doku ekspresyonu, diyetdeki çinko fazlalığı ve eksikliğine farklı yanıt verme ve bunun yanı sıra fiziksel uyarı yolu ile hormon ve sitokin salgılama gibi farklı görevleri olan yegane proteinlerdir. İki çinko taşıyıcısındaki mutasyonun çinko eksikliğine bağlı hastalıklardan insanlarda akrodermatitis enteropatika (ZIP4) ve farelerde letal süt sendromu (ZnT4) ile bağlantılı olduğu görülmüştür. ZnT2'deki bir nokta mutasyonunun özellikle emzirme yolu ile beslenen infantlarda geçici çinko eksikliği oluşturduğu gözlenmiştir (1, 14).

Çinko eksikliğinde ortaya çıkan klinik durumlar ve genlerle ilişkisi

Özellikle genom çalışmaları tamamlandıktan sonra ve çinkoya bağlı endikasyonların işleyişi bilindikten sonra çinko taşıyıcı proteinlerine ait genler tanımlandı. Çinko eksikliği birçok gende değişiklik oluşturur. Örneğin; myeloid hücre lösemi dizisi I'de 1.7 kat azalma, DNA hasarı tamirinde ve rekombinasyon proteini 23-B (RAD23B)'de 1.8 kat artış, fare laminin reseptörlerinde 2.3 kat artış ve lenfosit spesifik protein kinaz (LCK)'da 1.5 kat artış gözlenmiştir. Fare laminin reseptörü ve myeloid hücre lösemi dizisi-I, sırasıyla prelösemik timus ve timus karsinoması ile ilişkili iken, RAD23B, ubiquitin ve 26S proteozomunun subunit zinciri olan regülatör S5A ile etkileşir ve böylece protein ayrışmasını etkiler. Çinko gibi mikrobelerin eksikliği sonucu oluşan DNA hasarının kanser başlangıcına neden olduğu düşünülmektedir.

RAD23B geninin upregülasyonu, DNA hasarını geri çevirmek için timus tarafından bir müdahaleyi yansıtabilir. CD4 reseptörlerinin sitoplazmik sınırındaki sisteinler, sitoplazmik LCK protein yapısındaki sistein artıkları bir çinko bağlama alanı oluşturur. Çinko bu alanlara bağlanmadan reseptör işlevini yerine getiremez. Bu nedenle T hücre farklılığı ve aktivasyonu oluşturmak için sinyal transdüksiyonu

oluşmaz. Çinko eksikliği esnasında dalaktaki LCK protein seviyesinde artış olur. Çinko eksikliği T hücre sayısında ve olgunlaşmasında azalmaya neden olur. Yine çinko eksikliğinde timus MT ekspresyonunda azalma gözlenir. Çinko eksikliği sonucu upregüle olan ve immün fonksiyonla ilişkili olan diğer anahtar gen ise T-hücresi sitokin reseptörüdür (T-cell-cytokine receptör=TCCR). Yeni tanımlanmış olan bu sitokin reseptörü, Tip 1 (hücre aracılı) immün yanıtın gelişiminde yardımcı olur. Çinko eksikliğinde Tip 2 yanıtta değişiklik yoktur ve Tip 1 yanıtta azalma gözlenir. Tip1/Tip2 oranındaki dengezsizlik TCCR geninin upregülasyonuna yol açar. Birkaç araştırma multifaktöryel hastalıkların başlangıç ve ilerlemesinde çinko ve metabolizmasının önemine işaret etmiştir. Çinkonun bir dizi organdaki yaygın fonksiyonu nedeniyle, spesifik dokulardaki eksikliğin birkaç hastalığa yol açması muhtemeldir. Bunlar arasında astım, diyabet, Alzheimer hastalığı ile diğer birkaç klinik durum sayılabilir (14, 16).

1. ZIP ailesi: Çinkoyu hücre içine alma görevleri vardır. İnsanda 12 adet ZIP kodlayan gen vardır.

2. ZnT4 ailesi: Çinkoyu hücre dışına serbest bırakma veya internal olarak sekrete etmede görevlidirler (16).

Çinko eksikliğinde aşağıda sıraladığımız klinik durumlar ve burada çinkonun önemi üzerinde durulmaya çalışılmıştır:

A. DNA sentezi üzerine etkileri

DNA sentezi için hücre siklusunun G1 fazının ikinci yarısında çinkoya gereksinim vardır. DNA sentezinde rolü olan bazı enzimlerin sentezi için çinko gerekmektedir. DNA sentezi için önemli fonksiyonları olan iki enzim; DNA polimeraz ve timidin kinaz'dır. Çinko eksikliği gösteren sıçan embriyolarında DNA polimeraz aktivitesi kontrollere göre düşük bulunmuştur. Diğer bir enzim olan timidin kinaz ise DNA sentez yolunda bir DNA prekürsörü olarak görev yapar. Çinko eksikliği gösteren sıçanlarda timidin kinaz aktivitesinin azaldığı ve ancak çinko verildikten sonra düzeldiği görülmüştür (1).

B. RNA sentezi üzerine etkileri

RNA polimeraz, intrinsek çinko varlığında RNA içindeki dört ribonükleozid topluluğunu katalize

eder. Çinko eksikliği hücrelerin total RNA içeriğini değiştirmez fakat mRNA sentezinin kompozisyonunu değiştirir (1).

C. Antioksidan sistem üzerine etkileri

Çinko metalotioneinlerin sentezini arttırdığı iyi bilinmektedir ve metalotionein de iyi bir hidroksil radikali yakalayıcısıdır. Demir ve bakır iyonları hidrojen peroksidden OH radikali oluşumunu katalizler. Çinko ise hem demir hem de bakırı hücre membranına bağlayarak radikal oluşumunu azaltır (19). Ayrıca çinko antioksidan etkili bir enzim olan süperoksit dismutazın aktivitesi için de gereklidir (2). Oksidatif hasarın neden olduğu kütanöz ve romatolojik inflamatuvar hastalıklar, alkolizm, karaciğer sirozu ve kardiyovasküler hastalıkların çinko kullanımı istatistiksel açıdan anlamlı sonuçlar vermiştir (2, 4).

D. Nöroanatomik gelişimsel anomaliler

Maternal çinko eksikliğinin, fetal fare beyinlerindeki nestin düzeylerini azaltarak nöroanatomik ve davranışsal anomalilere neden olduğu gösterilmiştir (20). Çinko eksikliği olan farelerde oksidatif strese rağmen beyin MT-I ve MT-III mRNA ekspresyonunun artmadığı görülmüştür (21).

E. Konjenital malformasyonlar

Çinko ikiyüzden fazla enzim, protein, hormon ve nöropeptidin yapısında yer alır. Gen transkripsiyonunu artırır, hücre bölünmesi, büyüme ve farklılaşma için gereklidir (22). Ağır çinko eksikliği teratojen olup, anormal fetal gelişime neden olur. Yapılan fare deneylerinde gebe farelerde MT-I ve MT-II gen ekspresyonunun reproduktif başarıyı artırdığı gösterilmiştir (23). Nöral tüp defektleri Türkiye'de her 1000 canlı doğumdan 4-5'inde ortaya çıkmakta, çocukluk çağı morbiditesi ile fetal ve infant mortalitesini artırmaktadır (24).

F. Anemi üzerine etkileri

Çinko "hem" sentezinde görevli olan alfa-aminolevülinik asit dehidrojenaz enzim aktivitesinde katalitik rol oynar (1). Daha öncede bahsedilen Gfi-1B zinc finger protein normal eritropoez için gerekli bir proteindir (4, 17).

G. Çinko ve diyare

Çinko eksikliğinin barsaktaki üroguanilin seviyesini artırarak ishale neden olduğunu veya mevcut olan ishali artırdığını düşündürmektedir (25).

H. Çinko ve görme bozuklukları

Çinko retinol bağlayıcı protein transkript düzeylerinde artışa ve plazma retinol düzeyinde azalmaya neden olur. Konjuktivit, blefarit, korneal ödem, keratomalazi çinko eksikliğinde görülen oküler anomalilerdir (4). Metalloiyoneinler, gözde esas olarak retinal pigment epitel hücrelerinde ve retinanın fotoreseptör tabakasında lokalize olmakta ve antioksidan olarak görev yapmaktadırlar. Retinal pigment epitel hücre sitoplazmalarında düşük çinko düzeyi ile yaşla ilişkili maküler dejenerasyon arasında korelasyon saptanmıştır (4, 26).

I. Koku-tat duyası bozukluklarında çinkonun rolü

Diyetteki çinko eksikliğinin fare olfaktör epitel destekleyici hücrelerinde antioksidan bir enzim olan glutasyon S-transferaz ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (27).

İ. Çinko ve kardiyovasküler hastalıklar

Çinko, endotelial bütünlüğün sağlanmasında kritik ve koruyucu bir elementtir. Endotel hücre fonksiyonunda oksidatif strese yanıt olarak ortaya çıkan olayları inhibe ettiği ve kısmen antiaterojenik etki gösterdiği düşünülmektedir (28).

J. Çinko ve tümörler

Ektodermal orjinli tümörlerde MT ekspresyonu kötü prognoza işaret eder. İnsan oral yassı hücreli karinomunda MT'nin normalden fazla eksprese olduğu ve kötü prognozla ilişkili olduğu görülmüştür (29). Yapılan genetik çalışmalar prostat kanseri malign hücrelerinin hızlı çinko alımını, plazma membranlarında taşıdıkları bir ZIP taşıyıcı protein ailesi tarafından sağladıklarını göstermiştir (4, 30).

KAYNAKLAR

1. Arcasoy A.Çinko ve çinko eksikliği.Ankara Talasemi Derneği Yayınları, 2. Baskı, 2002; 1-23.

2. Rostan EF, DeBuys HV, Madey DL, et al. Evidence supporting zinc as an important antioxidant for skin. *Int J of Dermatol* 2002; 4: 606-11.

3. Saner G.Mikroelementler (Çinko). *Pediatric* 2002;Cilt 1, 3. Baskı: 174-75.

4. Onosaka S, Tetsuchikawahara N, Mın K. Paradigm Shift in Zinc: Metal Pathology. *Tohoku. J Exp Med* 2002; 196: 1-7.

5. Belgermen T, Akara N. Çinkonun Yaşamsal Fonksiyonları ve Çinko Metabolizması ile İlişkili Genler. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2004; Cilt: 57/ Sayı: 3: 161-166.

6. Boz, A., Evliyaoğlu O, Yıldırım M, Erkan N, Karaca B. GİS Kanserli Hastalarda Serum Çinko, Bakır ve Seruloplazmin Düzeylerinin Önemi. *The Turkish Journal of Gastroenterology* 2005; Cilt: 16/ Sayı: 2.

7. Devirgilis C, Zalewski PD, Perozzi G, Murgia C. Zinc fluxes and zinc transporter genes in chronic diseases. 2007; 622: 84-93.

8. Cousins RJ, Blanchard RK, Moore B, Cui L, Calvert L, P. Liuzzi. Regulation of Zinc Metabolism and genomic Outcomes. *Cellular Metal Metabolism* 2003; 133: 1521 - 1526.

9. Ganapathy S, Volpe SL. Zinc, exercise and thyroid hormone function. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1999; 39: 369-90.

10. Lonnerdal B. Dietary factors influencing zinc absorption. *J Nutr* 2000; 130: 1378-83.

11. Kury S, Devilder M-C, Herve A-L, et al. Expression pattern, genomic structure and evaluation of the human SLC30A4 gene as a candidate for acrodermatitis enteropathica. *Hum Genet* 2001; 109: 178-85.

12. Sato M, Kondoh M. Recent Studies on Metallothionein:Protection Against Toxicity of Heavy Metals and Oxygen Free Radicals. *Tohoku J.Exp.Med* 2002; 96: 9-22.

13. Linder MC. Nutritional biochemistry and metabolism. 2nd Ed. New York:Elsevier Science Publishing Co. Inc.; 1991. p: 499-512.

14. Kury S, Dreno B, Bezieau S, et al. Identification of SLC39A4, a gene involved in acrodermatitis enteropathica. *Nat Genet* 2002; 31 (3): 239-40.

15. Wang K, Zhou B, Kuo YM, et al. A novel member of a zinc transporter family is defective in acrodermatitis enteropathica. *Am J Hum Genet* 2002; 71(1): 66-73.

16. Harris ED. Cellular transporters for zinc. *Nutr Rev* 2002; 60 (4): 121-24.

17. Osawa M, Yamaguchi T, Nakamura Y, et al. Erythroid expansion mediated by the Gfi-1B zinc finger protein: role in normal hematopoiesis. *Blood* 2002; 100: 2769-77.

18. Favier A. Is zinc a cellular mediator in the regulation of apoptosis? *Metal Ions in Biology and Medicine* 1998: 164-167.

19. Ateeq-ur-Rehman M, Tasneem GK, Hassan IA, Mohammad KJ, Mohammad BA, Nusrat J, Nasreen S. Evaluation of zinc status in whole blood and scalp hair of female cancer patients. *Clinica Chimica Acta* 2007; 379: 66-70.
20. Wang FD. Maternal zinc deficiency impairs brain nestin expression in prenatal and postnatal mice. *Cells Res.* 2001; 11 (2): 135-41.
21. Giralt M, Molinero A, Carrasco J, et al. Effect of dietary zinc deficiency on brain metallothionein-I and III mRNA levels during stress and inflammation. *Neurochem Int* 2000; 36 (6): 555-62.
22. Velie EM, Block GS, Gary MS, et al. Maternal Supplemental and Dietary Zinc Intake and the Occurrence of Neural Tube Defects in California. *Am J Epidemiol* 1999; 150 (6): 605-16.
23. Cole AC. Zinc deficient rats are insensitive to glucoprivation caused by 2-deoxy-D-glucose. *Nutr Neurosci* 2002; 5 (1): 59-64.
24. Akar N, Çavdar AO, Arcasoy A. High incidence of neural tube defects in Bursa, Turkey. *Paediatric Perinatal Epidemiology* 1988; (2): 89-92.
25. Blanchard RK. Regulation of intestinal gene expression by dietary zinc: induction of uroguanylin in mRNA by zinc deficiency. *J Nutr* May 2000; 130 (5S Suppl): 1393-98.
26. Tate DJ, Miceli Jr MV, Newsome DA. Expression of metallothionein isoforms in human chorioretinal complex. *Curr Eye Res* 2002; 24 (1) pp: 12-25.
27. Hennig B. Antioxidant-like properties of zinc in activated endothelial cells. *J Am Coll Nutr* 1999, 18 (2): 152-58.
28. Cardoso SV, Barbosa HM, Candellori IM, et al. Prognostic impact of metallothionein on oral squamous cell carcinoma. *Virchows Arch* 2002; 441 (2): 174-78.
29. Costello LC, Liu Y, Zou J, et al. Evidence for a zinc uptake transporter in human prostate cancer cells which is regulated by prolactin and testosterone. *J Biol Chem* 1999; 274 (25): 17499-504.

Fulden SARAÇ*
Pelin TÜTÜNCÜOĞLU**
Füsun SAYGILI*
Mehmet TÜZÜN*
Candeğer YILMAZ*

* Ege Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, İzmir

** İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Birimi İzmir

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA BİLİM DALI POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN OBEZ HASTA ÖZELLİKLERİ

Characteristics of Obese Patients Who Apply to
Department of Endocrinology and Metabolism

Anahtar Sözcükler:

Obezite, prevalans, beden kitle indeksi, HOMA-IR

Key Words:

Obesity prevalans, BMI, HOMA-IR

ÖZET

Bu çalışmada; Aralık 2003 ve Haziran 2005 tarihleri arasında, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Obezite polikliniğimize başvuran 1503 obez vakanın; demografik ve biyokimyasal özellikleri değerlendirildi. Obez vakaların 151'i (%9.4) erkek, 1352'si (%90.6) kadındır. Ortalama beden kitle indeksi (BKİ)'i, kadınlarda $39.2 \pm 1.5 \text{ kg/m}^2$ bulunurken, erkeklerde $32.8 \pm 1.6 \text{ kg/m}^2$ bulundu. Sistolik kan basıncı; kadınlarda $127.7 \pm 17.4 \text{ mmHg}$, erkeklerde $130.3 \pm 16.0 \text{ mmHg}$ olarak ölçüldü. Diyastolik kan basıncı ortalaması; kadınlarda ve erkeklerde, sırasıyla $55.7 \pm 16.26 \text{ mmHg}$, ve $64.6 \pm 12.2 \text{ mmHg}$ olarak saptandı. Tüm obez bireylerde HOMA-IR ortalaması 3.21 ± 0.98 olarak ölçüldü. Kadınlarda ortalama HOMA-IR düzeyi 3.01 ± 1.20 , bulunurken, erkeklerde 2.95 ± 0.61 bulundu. LDL kolesterol, trigliserid, açlık, tokluk kan glikozu ve açlık insülin değerleri arasında kadınlarda erkekler arasında bir farklılık gözlenmedi. Sonuçta, kadınlarda obezite polikliniğine daha fazla oranda başvurmaktadır. İnsülin direnci obez kadın ve erkeklerde benzerdir. Obez kadınlarda, erkeklerle karşılaştırıldığında; yeni tanı tip 2 DM daha az görülürken, bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı daha fazla görülür.

SUMMARY

Demographic and biochemical characteristics of 1503 (151 (%9.4) men, 1352 (%90.6) women) obese patients who had resort to Ege University Obesity Clinic were evaluated in the study. Mean levels of body mass indexes (BMI) were $39.2 \pm 1.5 \text{ kg/m}^2$ in women and $32.8 \pm 1.6 \text{ kg/m}^2$ in men. Mean systolic blood pressures of women and men were $127.73 \pm 17.4 \text{ mmHg}$ and $130.3 \pm 16.05 \text{ mmHg}$, respectively. Diastolic blood pressures of women and men were found to be $55.7 \pm 16.2 \text{ mmHg}$ and $64.6 \pm 12.2 \text{ mmHg}$, respectively. Mean level of HOMA-IR in all obese patients was measured 3.21 ± 0.98 . Mean levels of HOMA-IR in women and men were 3.01 ± 1.20 and 2.95 ± 0.61 respectively. There was no differences related to LDL-Cholesterol, triglyceride, fasting glucose, 2nd hour glucose and fasting insulin levels between women and men. In conclusion, obese women apply to obesity clinics more than men. Insulin resistance is similar between women and men. Obese women have type 2 diabetes more less men. And, also they have impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance more than men.

Yazışma adresi Dr. Pelin TÜTÜNCÜOĞLU
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Birimi İzmir
0-232-2444444-2476
E-mail: aptaskin@yahoo.com

GİRİŞ

Obezite vücut yağ oranının artması, endokrin ve metabolik değişikliklerle karakterize kompleks ve multifaktöryel bir hastalıktır. Etiyolojisi tam olarak açıklığa kavuşturulamamış olmakla beraber genetik ve çevresel etkenlerin büyük rol oynadığı artık bilinmektedir. Son yıllarda obezite dünyanın pek çok ülkesinde sağlık sorunları arasında ilk sıralara yerleşmeye başladı (1- 3). Kilo artışı toplumların önemli ve üzerinde en çok çalışılan ilerleyici bir sorundur (3). Diyabet ve bugün prediyabet olarak kabul edilen, bozulmuş glukoz toleransı ve bozulmuş açlık glisemisi gibi glukoz metabolizma bozuklukları, uyku apne sendromu, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, karaciğer yağlanması, gastroözefagial reflü hastalığı ve depresyon gibi çağımızın birçok rahatsızlığından sorumlu tutulan en önemli risk faktörlerinin başında obezite gelmektedir (1, 5, 6).

Gıda maddelerine ulaşma, satın alma ve tüketim hızı artarken, fiziksel aktivitenin belirgin olarak azalmasıyla obezite gelişimi hızlanmaktadır. Ancak toplumun, bu soruna karşı duyarlı davranmasıyla, obezite polikliniklerine başvuran hasta sayıları önemli oranda artmıştır. Obezlerde mortalite ve morbitenin yüksek olması ve kilo vermekle bu risklerin azalması, mutlaka tedavi edilmesi gerekliliğini göstermiştir (3-6). Bu bilgilerin ışığında; obezitenin nedeninin araştırılması ve tedavisinin yapılması amacıyla, polikliniklere başvurma oranında belirgin artış vardır.

Bu çalışmada; Aralık 2003 ve Haziran 2005 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Obezite polikliniğimize başvuran 1503 obez vakanın; demografik, fiziksel muayene ve laboratuvar özellikleri değerlendirildi.

GEREÇ YÖNTEM

Obezite polikliniğimize başvuran; yaşları 20-65 yaş (43.9±12.5) arasında, beden kitle indeksi (BKİ)'i 30 kg/m² ve üzerinde olan 1503 vaka seçilmiştir. Çalışmaya, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Obezite polikliniğine, yeni başvuran hastalar alınmıştır. Vakaların anamnez ve fizik muayeneleri tamamlandıktan sonra, çeşitli antropometrik ölçüm-

ler yapıldı (boy, ağırlık, Beden kitle indeksi (BKİ), bel ve kalça çevresi, bel/kalça oranları). Bel çevresi; arkus kostarum ile processus spina iliaca anterior superior arasındaki en dar çaptır. Kalça çevresi ise; arkada gluteus maksimusların ve önde simfiz pubis üzerinden geçen en geniş çap kabul edildi. BKİ, ağırlık (kg)/boy² (m) formülü ile bel/kalça çevresi oranı (BKO) bel çevresi (cm)/kalça çevresi (cm) formülü ile elde edildi.

Obezite belirleyicisi olarak kullanılan beden kitle indeksi (BKİ), Obesity Task Force Adult'un tarif ve tayin ettiği rakamlara göre değerlendirildi. Buna göre BKİ<18.5 kg/m²: zayıf, BKİ=18.5-25 kg/m²: normal kilolu, BKİ=25-30 kg/m²: kilolu, BKİ=30-40 kg/m²: obez, BKİ>40 kg/m²:aşırı obez olarak kabul edildi (7).

Kan basıncının sistolik ≥130 ve/veya diyastolik ≥85 mmHg saptanması, hipertansiyon varlığı olarak tespit edildi. Abdominal obezite olarak bel çevresinin erkeklerde >102, kadınlarda >88 cm değerleri kabul edildi. Bu değerlerin üzerindeki ölçümler kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkili kabul edildi. Tüm obez bireylerde ve birinci derecedeki akrabalarında, kalp hastalığı, damar sistemi bozukluğu, dislipidemi, hipertansiyon ve glukoz metabolizması bozuklukları sorgulandı.

Sorgulama ve fizik muayene sonrası tüm bireylerin biyokimyasal ve hormon düzeyleri değerlendirildi. Açlık total kolesterol >200 mg/dl, trigliserid >150 mg/dl ve HDL-K düşüklüğü olarak erkekte <40, kadında <50 mg/dl düzeyler dislipidemi olarak kabul edildi. Tüm vakalarda insülin direnci, Homeostasis Model Assesment (HOMA-IR) yöntemiyle hesaplandı. HOMA-IR = insülin x akş / 22. 5 (AKŞ mmol/l).

İnsülin duyarlılığı, HOMA-IR değeri arttıkça azalmaktadır. Endokrinoloji laboratuvarımızda, normal kişilerle karşılaştırılarak elde edilen HOMA-IR düzeyleri 2.70 ve üzerindeyse insülin direnci olarak kabul edildi.

Düzenli egzersiz yapıp yapmadıkları, egzersiz sıklığı ve süresi soruldu. Hastaların en az haftada 3 kez 35 dakika süreli tempolu yürüyüş, bisiklete binmek veya yüzme gibi egzersizleri düzenli olarak yapmaları,

düzenli fiziksel aktivite olarak değerlendirildi. Ayrıca, hareketlilik oranı, bir günde yürünen yol miktarı ve çıkılan merdiven basamağının sorulmasıyla değerlendirildi. Yürüyüş mesafesi, bir günlük sürede; metre (m) cinsinden alınan yol olarak ifade edildi. Eğitim düzeyi; okuryazar ve okuryazar olmayan olarak ayrıldı.

İstatistiksel değerlendirmede sürekli değişkenlere ilişkin değerler ortalama \pm standart sapma; nitelikli değişkenlere ilişkin değerler yüzde olarak verildi.

BULGULAR

Çalışmaya katılan erkeklerin sayısı 151 (%9.4), kadınların sayısı 1352 (%90.6)'di. Başvuran hastaların; %21.6'sı ev hanımı, %27.1'i emekli bireyledir.

Vakaların yaş, cins, boy, ağırlık, bel çevresi, kalça çevresi, BKİ ve BKO ortalamaları Tablo 1'de gösterildi. Kadınların, ortalama BKİ'i $39.2 \pm 1.5 \text{ kg/m}^2$, erkeklerin ortalama BKİ'i $32.8 \pm 1.6 \text{ kg/m}^2$ olarak hesaplandı. Kadınlarda; sistolik kan basıncı ortalaması $127.7 \pm 17.4 \text{ mmHg}$, diastolik kan basıncı ortalaması $55.7 \pm 16.2 \text{ mmHg}$ 'dir. Erkeklerde; ortalama sistolik kan basıncı $130.3 \pm 16.0 \text{ mmHg}$, diastolik kan basıncı $64.6 \pm 12.2 \text{ mmHg}$ 'dir. Erkeklerin diastolik kan basıncı düzeyleri kadınlardan daha yüksekti.

Ortalama boy ve bel çevresi değerleri erkeklerde, kadınlara göre anlamlı derecede yüksektir. Ancak kalça çevresi ölçümü, kadınlarda daha fazla bulundu. Ortalama BKİ değerleri bakımından ise kadınlarla erkekler arasında yine oldukça anlamlı bir farklılık tespit edildi. Kadınlarda; ortalama olarak bel çevresinin ölçümü $101.2 \pm 12.4 \text{ cm}$, erkeklerde; $104.3 \pm 17.8 \text{ cm}$ saptandı. Erkeklerde bel ölçümü biraz daha yüksek olmakla birlikte, istatistiksel anlamlılık yoktur. Ortalama kalça çevresi; kadınlarda $111.2 \pm 12.4 \text{ cm}$, erkeklerde $107.3 \pm 16.4 \text{ cm}$ olarak saptandı. Bel kalça oranı; kadınlarda 0.78 ± 0.09 olarak hesaplandı. Erkeklerde bu oran biraz daha yüksek saptandı (0.80 ± 0.02), istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Biyoelektrik empedans ölçümüyle, tüm vücut yağ miktarı ölçüldü (12). Total vücut yağı ortalaması; kadınlarda $35.8 \pm 2.5 \text{ kg}$, erkeklerde $30.8 \pm 2.07 \text{ kg}$ 'dir ($p=0.03$).

Tablo 1. Obez Olguların Demografik Özellikleri.

	Kadın	Erkek	<i>p</i>
Yaş (yıl)	38.2 ± 10.0	41.3 ± 7.1	0.890
Kilo (kg)	89.2 ± 11.5	97.8 ± 17.6	0.04*
Boy (cm)	159.1 ± 16.5	168.3 ± 15.9	0.05*
Beden Kitle indeksi (kg/m^2)	39.2 ± 7.5	32.8 ± 3.6	0.03*
Bel (cm)	101.2 ± 12.4	111.3 ± 17.8	0.008*
Kalça (cm)	111.2 ± 12.4	107.3 ± 16.4	0.96
Bel/Kalça	0.78 ± 0.09	0.80 ± 0.02	0.72
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	127.7 ± 17.4	130.3 ± 16.0	0.40
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	55.7 ± 16.2	64.6 ± 12.2	0.001*

* $p < 0.005$

Obezite polikliniğine başvuran 1503 hastanın %28'i 50-59 yaş grubundadır. Aynı yaş grubunda, bel çevresi sınır değerlerin üzerinde olanların oranı % 45.8'dir. Hastaların %23.4'ü 40-49 yaş grubundadır. Aynı yaş grubunda, bel çevresi sınır değerlerin üzerinde olanların oranı % 34.7'dir (Tablo 2).

Tablo 2. Yaşa göre obezite ve yüksek bel çevresi oranları.

Yaş Grubu	obez (%)	Yüksek Bel çevresi % E>102 cm K>88 cm
20-29 (n:165)	11.6	20.1
K: 145 E: 20	K:10.7 E:1.3	K:%14.3 E:%16.5
30-39 (n:301)	20.1	25.8
K:280 E:21	K:16.5 E:13.9	K:%18.1 E:%24.1
40-49 (n:345)	23.4	34.7
K:320 E:25	K:23.6 E:16.5	K:%23.1 E:%26.9
50-59 (n:420)	28.5	45.8
K:359 E:61	K:26.5 E:40.3	K:%34.0 E:%30.0
60 ve + (n:269)	17.9	46.7
K:248 E:24	K:18.3 E:15.8	K:%40.5 E:%41.1

Çalışmaya giren 46 (%17.2) erkekte ve 212 (%15.6) kadında kardiyovasküler sistem ile ilgili hastalık tespit edildi. Bunlardan 13 (%8.6) erkek ve 300 (%22.1) kadın hastada kardiyovasküler hastalıklar bakımından risk faktörü kabul edilen, bel çevresi sınırlarını aşan değerler mevcuttur. Erkeklerden 5 (%3) hastada tedavi edilmekte olan koroner arter hastalığı ve 41 (%27.1) hastada hipertansiyon saptandı. Kadınlardan 280 (%20.7) kişide hipertansiyon gözlemlendi. Erkeklerde 45 kişide (%29.8), kadınlarda 478 (%35.3) kişide dislipidemi bulundu.

Tablo 3. Obez Hastaların Biyokimyasal Özellikleri.

Biyokimyasal Testler	Kadın	Erkek	p
Açlık kan glikozu (mg/dl)	85.6±10.0	91.2±11.7	0.90
2. saat kan glikozu (mg/dl)	95.7±16.9	108.3±23.1	0.86
Açlık plazma insülini (mU/L)	9.5±5.4	8.1±3.9	0.52
2.saat plazma insülini (mU/L)	60.1±10.6	70.7±19.7	0.1
HOMA-IR	3.01±1.2	2.95±0.61	0.56
Total Kolesterol (mg/dl)	189.0±21.9	213.5±33.5	0.04*
LDL-Kolesterol (mg/dl)	138.8±34.1	140.1±21.1	0.06
HDL-Kolesterol (mg/dl)	46.5±7.1	39.5±5.3	0.01*
Trigliserid (mg/dl)	165.0±33.4	171.5±35.3	0.09
SGOT (U/L)	19.4±3.5	28.7±5.0	0.90
SGPT (U/L)	20.1±3.9	25.0±5.3	0.99
K (mEq/L)	4.3±0.28	4.0±0.43	0.74
Na (mEq/L)	141.4±2.7	139.7±2.0	0.56
Ca (mg/dl)	8.9±1.9	9.81±2.0	0.34
Kreatinin (mg/dl)	0.90±0.3	0.99±0.31	0.45
Ürik asit (mg/dl)	4.9±0.1	4.89±1.46	0.08
Hematokrit (%)	33.8±5.78	40.0±4.2	0.03*
Lökosit (x10 ³ /mm ³)	7.09±1.6	8.10±1.6	0.65
Trombosit (x10 ³ /mm ³)	343.6±29.4	390.8±38.1	0.60

Kadınlarla erkekler arasında diyabet ve kalp hastalığı bakımından önemli bir farklılık bulunmadı. Buna karşılık hipertansiyon erkeklerde biraz daha yüksek oranda ($p<0.05$) görüldü. Ortalama HDL-Kolesterol düzeyleri; erkeklerde, kadınlara göre daha düşük saptandı. Bulgular, istatistiksel olarak anlamlıydı.

Polikliniğe başvuran tüm obez bireylere, 75 gram glikoz tolerans testi uygulanarak glikoz metabolizması değerlendirildi. Tüm obez bireylerde; HOMA-IR ortalaması 3.21 ± 0.98 olarak hesaplandı. HOMA-IR ve bel çevresi arasında pozitif korelasyon vardı ($r=0.850$, $p=0.025$). Ortalama HOMA-IR düzeyi; kadınlarda 3.01 ± 1.20 , erkeklerde 2.95 ± 0.61 olarak bulundu. HOMA-IR düzeyleri; kadın ve erkeklerde benzer saptandı. Obezite nedeniyle polikliniğe başvuran kadınlardan, 76 (%5.6) vakada yeni tanı Tip 2 diabetes mellitus, 121 (%8.9) vakada bozulmuş glikoz toleransı (BGT), 131 (%9.6) vakada bozulmuş açlık glikozu (BAG) saptandı. Erkeklerden 10 (%6.6) vaka yeni tanı Tip 2 diabetes mellitus, 9 (%5.9) vaka BGT, 7 (%4.6) vakada BAG bulundu.

Tüm obez bireyler; birinci derecedeki yakınlarında (annesi, babası ve kardeşlerinde) aşağıda belirtilen metabolik bozuklukların görülme sıklığı açısından sorgulandı. Tüm bireyler birinci derecede akrabaları açısından değerlendirildi. Kadınların 256'sında (%19.1) dislipidemi, 96'sında (%7.1) diyabet, 112'sinde (%8.2) kalp hastalığı. 130'ında (%9.6) hipertansiyon öyküsü, birinci dereceden yakınlarında vardır. Erkeklerin 25'inde (%16.5) dislipidemi. 27'sinde (%17.8) diyabet, 6'sında (%3.5) kalp hastalığı, 12'sinde (%7.9) hipertansiyon öyküsü, birinci dereceden yakınlarında saptandı.

LDL kolesterol, trigliserid, açlık, tokluk kan glikozu ve açlık insülin değerleri arasında kadınlarla erkekler arasında bir farklılık gözlenmedi. Ancak, erkeklerde total- Kolesterol düzeyi yüksek, HDL-Kolesterol düşüktü..

Tüm obez bireylerin günlük aktiviteleri ve beslenme düzenleri değerlendirildi. Obez bireyler, ortalama olarak 5.15 ± 2.1 saat/gün süreyle televizyon izlemektedir. Televizyon izlenmesi, erkeklerde ortalama olarak 3.75 ± 1.0 saat/gün civarındayken, kadınlarda 6.15 ± 2.9 saat civarındadır. Günlük ekmek tüketimi

genel olarak ortalama 10.75 ± 3.0 dilim/gün olarak hesaplandı. Kadınların ekmek tüketimi günde ortalama 10.10 ± 3.5 dilim bulunurken, erkeklerde 15.85 ± 4.5 dilim/gün saptandı. Tüm bireylerin yağ tüketimi değerlendirildiğinde; sıvı yağ kullanımı %66.2, nebati margarin kullanımı %30.1, tereyağı kullanımı %3.7 oranında saptandı.

Düzenli fiziksel aktivite yapan kişi sayısı 126'ydı (%8.6). Hareketlilik; bir günde yürünen yol miktarı ve çıkılan merdiven basamağının belirlenmesiyle değerlendirildi. Tüm obez bireylerin, ortalama olarak 924.14 ± 189.5 metre (m)/gün yol yürüdüğü saptandı. Erkekler, kadınlara göre, daha fazla yol yürüdüklerini belirtti (1213.50 ± 156.90 m ve 756.90 ± 198.90 m). Ayrıca, tüm bireylerin bir günde, ortalama olarak 17.25 ± 5.3 merdiven basamağı çıktığı öğrenildi. Kullanılan merdiven basamağı sayısı; kadınlarda 15.34 ± 5.3 , erkeklerde 19.2 ± 7.2 olarak saptandı.

Tüm obez bireylerin % 7.1'i okur-yazar değildi. Okuryazar grup içinde; %36.7 ilkokul mezunu, %39.1 ortaokul mezunu, %24.2 lise ve üniversite mezunuydu.

TARTIŞMA

Toplumda obezite yaygın bir sağlık sorunudur (8). Obezite hem bağımsız olarak hem de diğer hastalıklarla birlikte çok sayıda sağlık sorununa neden olur. Endüstrileşmiş ülkelerde daha yaygın olmakla birlikte, daha çok gelir seviyesi düşük kesimlerde görülür. Gelişmekte olan ülkelerde ise orta ve yüksek gelir düzeyli kesimlerde daha sıktır (8, 9). Bunun nedeni ucuz, enerjiden yüksek gıdaların yenmesi, hareket azlığı ve gıdalara ulaşmanın daha kolay olmasıdır. Kadınlarda erkeklere göre daha sıktır. Nedeni doğumlar ve gebelik süresince alınan kilolardır (10- 13).

Obezite prevalansı, TURDEP çalışmasına göre, ortalama %22.3 bulundu. Kadınlarda obezite %30, erkeklerde %13 oranında saptandı. Prevalansın, yılların artışıyla doğru orantılı olarak arttığı gözlemlendi. Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Taraması (TOHTA) çalışmasında; obezite sıklığı, kadınlarda %36.1, erkeklerde %21.5 oranına arttığı bulundu

(15). Ülkemizde, obezite sıklığındaki artışla birlikte, obez bireylerin polikliniğe başvurma oranları artmıştır. Obezite polikliniğimize başvurma oranı; kadınlarda, erkeklerle karşılaştırıldığında belirgin yüksek olarak bulundu. Bunun nedenleri; kadınlarda obezite sıklığının erkeklerde daha yüksek olması ve tedavi alma ihtiyacını kabul etmesidir.

Kilo fazlalığı nedeniyle, kentsel alanlarda yaşayanlar, kırsal alana göre daha fazla oranda, sağlık kuruluşuna başvurmaktadır (16). Bizim çalışmamızda da; kentsel alandan başvuru %69.7, kırsal alandan %31.3 oranında başvuru belirlendi. Kentsel yaşamın, sedanter yaşama yöneltmesi, kentte yaşayanların daha bilinçli olması, fiziksel yönünü daha çok sorun etmeleri veya polikliniğe ulaşımın kentsel bölgeden daha kolay olması nedeniyledir.

Obez bireylerde; çok çeşitli lipid/lipoprotein anormallikleri tanımlanmıştır. Yüksek total-Kolesterol, trigliserid ve düşük HDL-Kolesterol düzeyleri sıklıkla görülmektedir. Santral obezitenin, genel obeziteyle karşılaştırıldığında daha kuvvetli oranda lipid düzeyleriyle doğru orantılı ilişkisi vardır (17). Daha önceden yapılan çalışmalarda; obezite, kadın ve erkeklerde düşük HDL-Kolesterol ile ilişkili bulunmuştur. Erkeklerde trigliserid düzeyi ile obezite arasında pozitif bir ilişki vardır (18). Bu çalışmada da; Total-Kolesterol ve LDL-Kolesterol düzeyleri; erkeklerde kadınlardan daha yüksek bulundu. Ortalama HDL-Kolesterol düzeyleri; erkeklerde, kadınlara göre daha düşük saptandı. Bulgular, istatistiksel olarak anlamlıydı. Sonuçlar, önceden tanımlanan çalışmalarla benzerdi (19- 22). Obezite ve kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişki birçok çalışmada (23- 25) ve özellikle Framingham Çalışmasında kapsamlı olarak kanıtlarıyla ortaya konmuştur (25).

Vücut yağ dağılımı, insülin direnci için önemli bir risk faktörüdür. Konuyla ilgili ilk sistematik değerlendirme 1956 yılında Vague ve arkadaşları tarafından yapıldı. Obezitenin "android" ve "jinoid" tip olarak sınıflandırıldığı bu çalışmada, android obezitenin diyabet ve koroner arter hastalığı ile jinoid tip obeziteye kıyasla daha fazla ilişkili olduğu saptanmıştır. İzleyen çalışmalar bunu desteklemiştir (26- 29). Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edildi. Tüm obez bireylerde; ortalama HOMA-

IR düzeyleri 3.21 ± 0.98 olarak hesaplandı. Ayrıca HOMA-IR ve bel çevresi arasında pozitif korelasyon vardır ($r=0.850$, $p=0.025$). Ortalama HOMA-IR düzeyi; kadınlarda 3.01 ± 1.20 , erkeklerde 2.95 ± 0.61 olarak bulundu. HOMA-IR düzeyleri; kadın ve erkeklerde benzerdir. Obezlerde, bel çevresiyle plazma insülini ve insülin direnci arasında anlamlı korelasyon vardır.

Obezitede tip 2 diyabet riskinin 3- 10 kat arttırdığını (30- 32) ve obezitenin azaltılmasıyla %50- 75 oranında düzelme olduğu gösterilmiştir (33). Obezite nedeniyle polikliniğe başvuran kadınlarda, %5.6 oranında yeni tanı Tip 2 diabetes mellitus, %8.9 vakada bozulmuş glikoz toleransı (BGT), ve %9.6 oranında bozulmuş açlık glikozu (BAG) saptandı. Obez erkeklerde, kadınlarla karşılaştırıldığında; yeni tanı tip 2 DM daha fazla görülürken, BAG ve BGT daha az görüldü.

Obezitenin bu hızlı artışından çevre faktörlerindeki değişiklikler sorumludur. Sedarer yaşam şeklinin artışı, fizik aktivite azalması, televizyon ve bilgisayar önünde fazla zaman kaybetme, karbonhidratlarla ve yağlı gıdalarla aşırı beslenme obezite gelişimini kolaylaştırıcıdır. Yapılan bir çalışmada günde 2 saatten fazla televizyon seyreden çocukların %52'sinde aşırı kilo ve %28'inde obezite saptanmıştır. Televizyon vücut ağırlığını hem enerji sarfını azaltarak hem de enerji alımını arttırarak etkiler (34). Çalışmamızda; obez bireylerin, bir günde 5 saatten fazla televizyon izledikleri görülmüştür. Ayrıca fiziksel aktivite azlığının görülmesi (%8.6) dikkat çekicidir. Obez kişilerin diyetinin normal kilolu kontrollerine göre %5-8 daha çok yağ içerdiği bulunmuştur (35). Bizim bulgularımızda; sıvısal yağ kullanımı yüksek orandadır.

Sonuçta, toplumda obezite sıklığı giderek artmaktadır. Toplumun, obeziteyi önemli bir sağlık sorunu olarak kabul etmesiyle birlikte, başvuru sıklığı artmıştır. İnsülin direnci obez kadın ve erkeklerde benzerdir. Obez kadınlarda, erkeklerle karşılaştırıldığında; yeni tanı tip 2 DM daha az görülürken, bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı daha fazla görülür.

KAYNAKLAR

1. Damcı T: Kim obezdir? Obezite Çalışma Grubu Bült. Temmuz, 1999.
2. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Pugh J, Patterson JK. Do upper body and centralized adiposity measure different aspects of regional body fat distribution? Relationship to non-insulin dependent diabetes mellitus, lipids and lipoproteins. Diabetes 1987; 36: 43.
3. Goldstein D. Beneficial health effects of modest weight loss. Int J Obesity 1992; 16: 397-415.
4. Despres JP, Prudhomme D, Pouliot MC, Tremblay A, Bouchard C. Estimation of deep abdominal adipose tissue accumulation from simple anthropometric measurements in men. Am J Clin Nutr 1991; 54: 471.
5. Onal AE, Erbil S, Özel S, Açıkarsı K, Tumerdem Y. The Prevalance of and risk factors for hypertension in adults living in İstanbul. Blood Pressure 2004; 13 (1): 31-36.
6. Houmard JA, Wheeler WS, McCammon MR, Weel JM, Truitt N, Israel RG, Barakat HA. An evaluation of waist to hip ratiomeasurment methods in relation to lipid and carbohydrate metabolism in men. Int J Obes 1991; 15: 181.
7. WHO Expert Committee. Physical Status: The Use and Interpretation of antropometry, WHO Technical Report Series no.854. Geneva: WHO (1995).
8. Daniels SR, Morrison JA, Sprecher DL, Khoury P, Kimball TR. Association of body fat distribution and cardiovascular risk factors in children and adolescents. Circulation 1999; 99: 541- 545.
9. Barbosa -Silva MC, Barros AJ, Post CL, Waitzberg DL, Heymsfield SB. Can bioelectrical impedance analysis identify malnutrition in preoperative nutrition assessment? Nutrition 2003; 19: 422- 426.
10. Edefonti A, Picca M, Damiani B. Prevalence of malnutrition assessed by bioimpedance analysis and anthropometry in children on peritoneal dialysis. Perit Dial Int 2001; 21: 172-179.
11. Wickelgren I. Obesity: how big a problem? Science 1998; 280: 1364- 1367.
12. Nakanishi N, Nakamura K, Suzuki K, Matsuo Y, Tataru K. Associations of body mass index and percentage body fat by bioelectrical impedance analysis with cardiovascular risk factors in Japanese male office workers. Ind Health 2000; 38: 273- 279.
13. Howard BV. Obesity, lipoproteins, and heart disease. Proc Soc Exp Biol Med 1992; 200: 202- 205.
14. Satman I, Yılmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tutuncu Y, Sargin M, Dinccag N, Karsıdag K, Kalaca S, Ozcan C, King H. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care. 2002; 25 (9): 1551- 1556.

15. Freedman DS, Serdula MK, Perye CA, Ballew C, Whitle L. Obesity, levels of lipids and glucose, and smoking among Navajo adolescents. *J Nutr*. 1997; 127: 2120- 2127.
16. Onat A, Uyarel H, Hergenc G, Karabulut A, Albayrak S, Can G. Determinants and definition of abdominal obesity as related to risk of diabetes, metabolic syndrome and coronary disease in Turkish men: A prospective cohort study. *Atherosclerosis*. 2006 May 5
17. Hannah D, Gray S, Jablonski K, Henderson J, Robbins D, Lee E, Welty T, Howard B. Effects of obesity and body fat distribution on lipids and lipoproteins in nondiabetic American Indians: The Strong Heart Study. *Obesity Research* 200; 8: 411- 421.
18. Singh PN, Lindsted KD. Body mass and 26-year risk of mortality from specific disease among women who never smoked. *Epidemiology* 1998; 9: 246- 254.
19. Depres JP. Obesity and lipid metabolism: relevance of body fat distribution. *Curr Opin Lipidol* 1991; 2: 7- 15.
20. Depres JP, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 497-511.
21. Maki KC, Kritsch K, Foley S, Soneru I, Davidson MH. Age-dependence of the relationship between adiposity and serum low density lipoprotein cholesterol in men *J Am Coll Nutr* 1997; 16: 578- 583.
22. Folsom AR, Burke GL, Ballew C,----- . Relation of body fatness and its distribution to cardiovascular risk factors in young blacks and whites: the role of insulin. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 911- 924.
23. Gillum RF, Mussolino ME, Madans JH. Body fat distribution and hypertension incidence in women and men. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 127- 134.
24. Sandquist J, Winklebey MA. Cardiovascular risk factors in Mexican American adults: a transcultural analysis of NHANES III, 1988- 1994. *Am J Public Health* 1999; 89: 723- 730.
25. Wilson PW. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study. *Am J Hypertens* 1994; 7: 7- 12.
26. Vague J. The degree of maculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculos disease. *Am J Clin Nutr* 1956; 4: 20- 34.
27. Maffei C, Corciulo N, Livieri C, Rabbone I, Trifirò G, Falorni A, Guerraggio L, Peverelli P, Cuccarolo G, Bergamaschi G, Di Pietro M, Grezzani A. Waist circumference as a predictor of cardiovascular and metabolic risk factors in obese girls. *European Journal of Clinical Nutrition* 2003; 57: 566- 572.
28. Haffner SM, D'Agostino R Jr, Mykkänen L, Tracy R, Howard B, Rewers M, Selby J, Savage PJ, Saad MF. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. Relationship to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 1999; 22: 562- 568.
29. Insulin sensitivity and acute insulin response in African-Americans, non-Hispanic whites, and Hispanics with NIDDM: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes*. 1997 Jan; 46 (1): 63-9.
30. Haffner SM, Howard G, Mayer E, Bergman RN, Savage PJ, Rewers M, Mykkänen L, Karter AJ, Hamman R, Saad MF, Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity, fat distribution, and weight gain as a risk factors for clinical diabetes in man. *Diabetes Care* 1994; 17: 961- 969.
31. Faisy C, Rabbat A, Kouchakji B, Laaban JP. Bioelectrical impedance analysis in estimating nutritional status and outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2000; 26: 518- 525.
32. Zimmet P, Alberti K. Leptin: Is it important in diabetes? *Diabet Med* 1996; 13: 501- 503.
33. Manson J, Spelsberg A. Primary prevention of non-insulindependent diabetes mellitus. *Am J Prev Med* 1994; 10: 172-184.
34. Goldfield GS, Mallory R, Parker T, Cunningham T, Legg C, Lumb A, Parker K, Prud'homme D, Gaboury I, Adamo KB. Effects of open-loop feedback on physical activity and television viewing in overweight and obese children: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2006; 118(1): 157- 66.
35. Astrup A, Raben A. Obesity: a inherited metabolic deficiency in the control of macronutrient balance ? *Eur J Clin* 1992; 46: 611- 620.

Nurten BARAN
Rahim ÖZDEMİR
Nükhet KURULTAY
Hakan ER

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarı,
İzmir

İZMİR ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİNDE KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN CANDİDA TÜRLERİ

Candida sp. Isolated From Blood Culture in İzmir
Atatürk Training and Research Hospital

Anahtar Sözcükler:

Kan kültürü, kandida

Key Words:

Blood culture, candida

ÖZET

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarlarında, Ocak 2006-Nisan 2007 tarihleri arasında kan kültürlerinden izole edilen kandida türleri retrospektif olarak incelendi. Hemokültürler Bactec 9120 otomatize kan kültürü sistemi ile değerlendirildi.

Belirtilen tarih aralığında 6036 hemokültür incelenmiş olup 24 (%0.39) hemokültürde Candida türleri üretildi. Bu mayaların 9'u (%37) *C. albicans*, 8'i (% 33) *C.tropicalis*, 4'ü (%17) *C. parapsilosis*, 2'si (%9) *C.glabrata*, 1'i (%4) *C. krusei* olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada hemokültürlerde nonalbicans türlerinin artışı gösterdiği ve bu konunun antifungal tedavinin başarısı için önemli olduğu sonucuna varıldı.

SUMMARY

The Candida sp which were isolated from blood cultures during 2006 January to 2007 April in Microbiology Laboratory of Atatürk Training and Research Hospital of İzmir were investigated retrospectively. A total of 6036 blood cultures were investigated by using the Bactec 9120 Automatized blood culture system. during this period 6036 blood culture were studied, in 24 of them Candida sp. were isolated. These yeast were identified as 9 (%37) *C.albicans*, 8 (%33) *C.tropicalis*, 4 (%17) *C. parapsilosis*, 2 (%9) *C. glabrata*, 1 (%4) *C. krusei*. In this study there is an increase at the incidens of non albicans candida in blood cultures and this is important for success of antifungal therapy.

GİRİŞ VE AMAÇ

Kandida türleri doğada yaygın olarak bulunan fırsatçı patojenler olup, yüzeysel ve sistemik mikozlara neden olabilmektedir (1). İmmünyetmezlik, malignite ve immüniteyi etkileyen HIV/AIDS gibi rahatsızlıkların artması ve tedavilerinde medyana gelen ilerlemeler nedeniyle, fungal infeksiyonlar, klinik uygulamalarda daha önemli hale

Yazışma adresi: Dr. Nurten BARAN
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Mikrobiyoloji Kliniği
Basın Sitesi / İzmir
Tel: 0.532.443 96 62
e-mail: nurtenbaran62@hotmail.com

gelmiştir (2). Kandidalara bağlı insan enfeksiyonları mukokütanöz kandidiazisten invaziv kandidiyaza kadar değişen klinik şekillerde seyredebilir. En ağır şekil olan kandidemi kanda kandida türlerinin varlığını gösteren terimdir. Organ tutulumlarıyla giden invaziv kandidiyaza yol açması ve ölümcül olması nedeniyle ayrı bir öneme sahiptir (3). Kan kültürlerinde kandida üremesi basite alınacak kontaminasyon olarak değerlendirilecek bir durum olmayıp dissemine kandidiyaz ya da katater kolonizasyonunu gösteren, her durumda mutlaka dikkate alınması gereken bir durumdur (3). Bu nedenlerden dolayı biz de hastanemizde kandidemi sıklığını ve tür dağılımlarının saptanması amacıyla bu çalışmayı yaptık.

GEREÇ YÖNTEM

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarında Ocak 2006-Nisan 2007 tarihleri arasında kan kültürlerinden izole edilen kandida türleri retrospektif olarak incelendi.

Hastanede bu dönemde yatan hastalardan alınan hemokültürler Bactec 9120 otomatize kan kültürü sistemi ile değerlendirildi. Pozitif sinyal veren örneklerde üreyen maya izolatları mısır unlu Tween 80 Agarda morfolojik görünümünün yanı sıra şeker fermentasyonu gibi konvansiyonel yöntemlerle identifikasyona gidildi.

BULGULAR

Belirtilen tarih aralığında laboratuvarımızda 6036 hemokültür incelenmiş olup, bunların 23'ünde (%0.38) Kandida türleri üredi.

Tablo 1. Üreyen Kandidaların Türlerine göre Dağılımı

Kandida Türleri	Sayı	Yüzde (%)
<i>C. albicans</i>	9	37
<i>C. tropicalis</i>	8	33
<i>C. parapsilosis</i>	4	17
<i>C. glabrata</i>	2	9
<i>C. krusei</i>	1	4
Toplam	24	100

Üreyen mayaların 9'u (%37) *Candida albicans*, 8'i (%33) *Candida tropicalis*, 4'ü (%17), *C. parapsilosis*, 2'si (% 9) *C. glabrata*, 1'i (% 4) *C. krusei* olarak tespit edildi (Tablo 1).

Kandida üreyen örnekleri geldikleri servislere göre dağılımı; Anestezi yoğun bakım 7 hasta, dahiliye 6 hasta, nefroloji 3 hasta, genel cerrahi 3 hasta, kalp damar cerrahisi 2 hasta, intaniye 1 hasta, kadın doğum 1 hasta, nöroloji bir hasta idi (Tablo 2).

Tablo 2. Üreyen Kandidaların Kliniklere Göre Dağılımı

Hastanın Servisi	Hasta Sayısı
Anestezi Yoğun Bakım	7
Dahiliye	6
Nefroloji	3
Genel Cerrahi	3
Kalp Damar Cerrahisi	2
İntaniye	1
Kadın Hastalıkları ve Doğum	1
Nöroloji	1
Toplam	24

TARTIŞMA

Candidemilerin en önemli özelliği hematojen yayılımlı derin kandidozun tanısında önemli bir gösterge olmasıdır (4). Prematürite, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi, hiperalimentasyon, malignensi, kateter yerleştirilmesi, kortikosteroid tedavisi, nötropeni, abdominal cerrahi, diyabet, ısı yaralanmaları ve parantral ilaç kullanımı kandidemi kolaylaştıran faktörlerdir (5).

Kandidemilerin sıklığı değişik araştırmalarla saptanmaya çalışılmıştır. Ankara Numune ve Araştırma Hastanesinde yapılan bir çalışmada 407 hemokültür sonucu gözden geçirilmiş ve 10 tanesinde kandida türleri üremiştir. (%2.3) (6) Febril ve afebril nötropenik hastaların kan kültürlerinin değerlendirildiği bir başka çalışmada ise 67 hastadan alınan 107 kan kültüründe 2 (%6.9) vakada kandida türlerinin ürediği bildirilmiştir (7). Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesinde yapılan çalışmada 22.426 kan kültürü değerlendirilmiş ve bunlardan 241 (%1.07) tanesinde kandida türleri üretilmiştir. Yalnız bu çalışmada üretilen 241 örnek 136 hastaya aittir.(4) İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin retrospektif bir çalışmasında ise 4186 kan kültürü incelenmiş ve 18 (% 1.8) vakada kandida türlerinin ürediği bildirilmiştir (8). Öksüz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 12.422 kan örneği incelenmiş

211 (%1.69) vakada kandida türlerinin ürediği bildirilmiştir (9). Bu çalışmada bu oran %0.39 olarak bulundu.

Kandidemilerde en sık üreyen *Candida albicans* olmasına rağmen yapılan son çalışmalarda *Candida albicans* dışı türlerin oranlarında belirgin artış gösterilmektedir (11).

Üreyen kandida suşlarının türlere göre dağılımı ayrıca incelendi. Arslan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 136 kandida suşunun dağılımı *C.albicans* 70 (%51.5), *C. sake* 17 (%12.5), *C.inconspicua / norvegensis* 12 (%8.8), *C.tropicalis* 7 (% 5.1), *C.dublinsiensis* 4 (%2.9), diğer kandida türleri 17 (%12.5) olarak bildirilmiştir (4). Kanada da yapılan çok merkezli bir çalışmada türlerin dağılımı *C. albicans* %54, *C.glabrata* % 15, *C. parapsilosis* %12, *C. tropicalis* %9, *C. lusitaniae*, *C.krusei* % 3 *Candida sp* %3 olarak bildirilmiştir (10).

İspanya da yapılan bir çalışmada *Candida albicans* %51, *Candida parapsilosis* %23, *Candida tropicalis* %10, *Candida glabrata* %8, *Candida krusei* %4 diğer tipler ise %3 olarak bulunmuştur (11).

Bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak en sık bulunan tür % 37 ile *Candida albicans*tır. Ancak diğer çalışmalara göre non-albicans türler daha fazladır. Tür dağılımı bu çalışmada (%33) *Candida tropicalis*, (%17) *C.parapsilosis*, (% 9) *C. glabrata*, (% 4) *C. krusei* olarak tesbit edildi.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 1999-2001 ve 2002-2003 yılları arasında yapılan iki çalışmadan birincisinde *Candida albicans* sıklığı %68.8 iken ikinci çalışmada bu oran %48.9 olarak bulunmuştur (12).

Gerek bu çalışmada elde edilen bulgular, gerekse literatür bilgileri *C. albicans* dışı kandida türlerinde belirgin artış olduğunu göstermektedir. Kandidemilerdeki yüksek mortalite ve antifungal ilaçlara karşı direnç artışı ve dirençli türlerin daha sık görülmesi, yoğun bakım hastalarının sayısının artması ve daha sık kateterizasyon gereği göz önünde bulundurul-

duğunda kandida enfeksiyonlarının gelecekte de ciddi sağlık problemleri arasında yer alacağı açıktır.

KAYNAKLAR

1. Tümbay E. Maya ve Maya Benzeri Mantarlar In: Pratik Tıp Mikolojisi 1983; (45)
2. Ulusoy S, Arman D, Uzun Ö.Fungemiler In: Fungal Enfeksiyonlar. 2006; (117).
3. Willke A. Kandidemi: Nasıl değerlendirilmeli ve Ne Yapılmalı? Enfeksiyon Dergisi 2007; 21: 117.
4. Arslan U., Uysal B.E., Işık F., Tuncer İ., Fındık D. 2002-2005 Yılları Arasında Kan Örneklerinden Soyutlanan Kandida Türleri. Enfeksiyon Dergisi 2006; 20(3): 171-181.
5. Kandemir Ö. Önemli Fungal Patojenler In: Fungal Enfeksiyonlar. 2003; (65-73).
6. Erbay E., Sayılır K., Çolpan A., Akıncı E., Balaban N., Bodur H. Kan Kültürlerinde Üreme Saptanan 380 Olgunun Değerlendirilmesi. Klimik Dergisi. 2003;Cilt 16 Sayı:1, S. 25-30.
7. Savaş L., Yıldırım T., Önen Y., Çetmeli T., Savaş N., Nur E. İ., Şimşek F. Febril ve Afebril Nötropenik Hastalarda Kan Kültürlerinin Değerlendirilmesi, Klimik Dergisi. 2005: Cilt 19, Sayı:1, s: 32-35.
8. Yurtsever S., Baran N., Avcı İ., Yalçın M. A., Kurultay N., Türker M. İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Kan Kültürlerinden İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotiklere Karşı Duyarlılıkları. Klimik Dergisi, 2006; Cilt 19 Sayı: (2) s: 56-59.
9. Öksüz İ., Gürler N., Erturan Z., Öngen B., Yeğenoğlu Y. Kan Kültürlerinden İzole Edilen Mantarlar. 3. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi Kongre Kitabı 2003; 348.
10. G. St-Germain, M. Laverdière, R. Pelletier, A.-M. Bourgault, M. Libman, C. Lemieux, G. Noël. Prevalance and Antifungal Susceptibility of 442 Candida Isolates From Blood and Other Normally Sterile Sites: Results of 2-Year (1996-1998) Multicenter Surveillance Study in Quebec. J Clin Microbiol. 2001 March; 39 (3): 949-953.
11. Almirante B, Rodríguez D, Park J B, Cuenca-Estrella M, Planes A M. et al. Epidemiology and Predictors of Mortality in Cases of Candida Bloodstream Infection: Results from Population-Based Surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. J Clin Microbiol. 2005 April; 43(4): 1829-1835.
12. Kuştimur S.Hastane Enfeksiyonlarına Neden Olan Mantarların Dünya'da ve Türkiye'de Dağılımı.3.Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi Kongre Kitabı. 2003: 47-58.

Pelin TÜTÜNCÜOĞLU**
Fulden SARAÇ*
Mehmet TÜZÜN*
Candeğer YILMAZ*

* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma
Bilim Dalı, İzmir

** Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Endokrinoloji ve
Metabolizma Bilim Dalı, İzmir

SUBKLİNİK HİPOTİROİDİDE TİROKSİN TEDAVİSİYLE İNSÜLİN DİRENCİ VE HOMOSİSTEİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

The Evaluation of Insulin Resistance and Homocystein Levels in Subclinical Hypothyroid Patients with L-thyroxine Treatment

Anahtar Sözcükler:

Subklinik hipotiroidi,
homosistein, insülin direnci

Key Words:

Subclinical hypothyroid,
homocysteine, insulin
resistance

ÖZET

Subklinik hipotiroidi olan hastalarda L-tiroksin tedavisiyle; homosistein ve insülin direnci düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlandı. Subklinik hipotiroidi tanısı yeni konulmuş 30 premenapozal kadın (ort. yaş 39.7±12.6) çalışmaya alındı. Hipotiroidi nedeni, anti-TPO antikoru pozitif olan kronik otoimmün tiroidittir. Homosistein düzeyleri immunoassay methoduyla; insülin direnci, Homeostasis Model Assesment (HOMA-IR) yöntemiyle hesaplandı. Tüm hastalara sabahları aç olarak 100 µg L-tiroksin verildi. 6 aylık tedavinin sonrasında, tiroid fonksiyon testleri normal düzeye ulaşıncaya; insülin direnci ve homosistein düzeyleri tekrar değerlendirildi. Bazal düzeyler ve 6. ayın sonundaki değerler karşılaştırıldı. Tedavi öncesinde, serum homosistein düzeyi 13.4±3.1 µmol/L bulunurken, 6. ayın sonunda 12.1±2.7 µmol/L saptandı (p>0.05). HOMA-IR düzeyi 2.3±0.9'dan 2.4±0.7'ye değişti. İstatistiksel bir farklılık bulunmadı. Subklinik hipotiroidili hastalarda; homosistein düzeyleri ve insülin direnci, 6 ay süreyle L-tiroksin tedavisiyle değişmemiştir. Daha uzun süreli, takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.

SUMMARY

Homocysteine levels and insulin resistance were evaluated in subclinical hypothyroid patients (30 premenapausal (mean age 39.7±12.6)) before and after L-T4 replacement therapy. The cause of hypothyroidism was chronic autoimmune thyroiditis with positive anti-TPO antibody. Homocysteine was measured by immunoassay method. Insulin resistance was determined by using Homeostasis Model Assesment (HOMA-IR). All patients received replacement therapy with 100 µg of L-thyroxine daily. Six months later, all patients were evaluated for demographic, biochemical and hormonal parameters. Mean level of serum homocysteine changed from 13.4±3.1 µmol/L to 12.1±2.7 µmol/L (p>0.05). Mean level of HOMA-IR was measured 2.3±0.9 before therapy. It was measured 2.4±0.7 after 6 months. Homocysteine and insulin resistance no change with 100 µg of L-thyroxine daily during 6 months.

Yazışma adresi Dr. Pelin TÜTÜNCÜOĞLU
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma
Bilim Dalı, İzmir
E-mail: aptaskin@yahoo.com

GİRİŞ

Subklinik hipotiroidi (SH); serum serbest T3 (fT3), serbest T4 (fT4)'ün normal, tiroid stimulan hormon (TSH)'ın hafif yüksek olduğu durumdur. Subklinik tiroid yetmezliği sıklıkla asemptomatiktir; yaklaşık hastaların %30'unda, tiroid hormon yetmezlik bulguları gösterir (1- 3). Hastaların takibinde, aşikar hipotiroidi geliştiğinde ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık gelişiminin belirgin olduğu görülmüştür (4).

Yapılan çalışmalarda; plasma homosistein konsantrasyonları hipotiroidizmde artmış; hipertiroidizmde azalmış olarak bulunmuştur. Plasma fT₄ düzeyleri, homosistein konsantrasyonlarından bağımsızdır. Hipotiroidizmde düşük folat düzeyleri ve kreatinin klirensi; hipertiroidizmde yüksek kreatinin klirensi homosistein düzeyindeki değişikliği kısmen açıklayabilir. *Luboshitzky ve ark.*ları sağlıklı kontrollerle karşılaştırdıkları SH'li hastalarda serum homosistein düzeylerini yüksek bulmamıştır (5). Benzer sonuçlar, *Atabek ve ark.*ları tarafından da bildirilmiştir (6). *Deicher ve ark.*ları, yeni tanı konmuş SH'li hastalarda bazal ve L-tiroksin tedavisinin 3 ay sonrasında plazma homosistein düzeylerini değerlendirmiştir. Plazma homosistein düzeylerinde değişiklik saptanmamıştır (7).

Tirotoksikozda anormal glukoz metabolizması varlığı bilinmektedir. Ancak, mekanizması tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (8). Beta hücrelerinin disfonksiyonu, insülin direnci ve glukoneogenezdeki artış ile açıklanmaktadır (9). Ancak, tiroid yetmezliği ve tedavisi sonrasındaki durumlarda glukoz metabolizması değişikliğiyle ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır.

Bu çalışmada; yeni tanı konulmuş, subklinik hipotiroidi olan hastalarda L-tiroksin tedavisiyle homosistein ve insülin direnci düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

HASTALAR VE YÖNTEM

Subklinik hipotiroidi tanısı yeni konulmuş 30 premenapozal (ort. yaş 39.7±12.6) kadın çalışmaya alındı. Hipotiroidi nedeni, anti-TPO antikoru pozitif

olan kronik otoimmün tiroidittir. Subklinik hipotiroidi tanısı; bazal serum TSH düzeylerinin 5-20 mIU/L ve normal fT3 ve fT4 seviyeleriyle konuldu. Hasta grupları önceden geçirilmiş miyokard infarktüsü, obezite, diyabet, hipertansiyon ve herhangi bir kronik hastalığı bulunmayan, alkol, sigara veya sürekli ilaç kullanım öyküsü olmayan kişilerden oluşturuldu. Çalışma öncesinde, T4 replasman tedavisi almamayan hastalar seçildi.

Sorgulama ve fizik muayene sonrası tüm bireylerin biyokimyasal ve hormon düzeyleri değerlendirildi. Yapılacak analizler için 10-12 saat açlık sonunda polipropilen ve EDTA içeren tüplere 5 ml venöz kan alınıp santrifüj edilerek plazma ve serumları ayrıldı. Serum tiroid hormon düzeyleri (TSH: µIU/ml, FT₄:ng/dl, FT₃:pg/ml) IMMULITE 2000 marka (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA) hormon analizöründe orijinal kitler kullanılarak kemiluminesans yöntemi ile tayin edildi. Laboratuvarımızda normal sınırlar sırasıyla; TSH, 0.34-5.6 µIU/ml; FT₃, 2.5-3.9 pg/ml; FT₄, 0.61-1.12 ng/dl; anti Tg antikor, 0-40 IU/ml; anti TPO antikor 0-35 IU/ml'dir.

Homosistein düzeyleri DPC brand "Immulate 2000 Homocysteine" kit (referans aralık 5.0-12 µmol/L), kullanılarak immunoassay metodu ile ölçüldü.

Tüm vakalarda insülin direnci, Homeostasis Model Assesment (HOMA-IR) yöntemiyle hesaplandı. HOMA-IR = insülin x akş / 22. 5 (AKŞ mmol/l) (10).

İnsülin duyarlılığı, HOMA-IR değeri arttıkça azalmaktadır. Endokrinoloji laboratuvarımızda, normal kişilerle karşılaştırılarak elde edilen HOMA-IR düzeyleri 2.70 ve üzerindeyse insülin duyarlılığında azalma olarak kabul edildi.

Tüm hastalara sabahları aç olarak 100 µg L-tiroksin verildi. Doz titrasyonu tedavinin 2. ayında TSH düzeyi bakılarak yapıldı. 6 aylık tedavinin sonrasında, tiroid fonksiyon testleri normal düzeylere ulaşıncaya; insülin direnci ve homosistein düzeyleri tekrar değerlendirildi. Bazal ve 6. ayın sonundaki değerleri karşılaştırıldı.

İSTATİSTİK

Sonuçlar; ortalama±STD olarak belirtildi. Tedavi öncesindeki ve sonrasındaki değerler; Paired t-Test kullanılarak değerlendirildi. Korelasyon analizleri Pearson'a göre yapıldı. Sonuçların tümünde $p<0.05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı 39.7 ± 12.6 yıldır. Demografik özellikler, bazal ve tedavinin 6 ayında verilmek üzere Tablo 1.'de gösterildi. Tedavi öncesinde; ortalama beden kitle indeksi (BKI)'i 24.2 ± 4.6 kg/m^2 , tedavinin 6 ayında ortalama BKI'i 22.9 ± 3.1 kg/m^2 olarak hesaplandı

($p=0.07$). Tedaviyle, BKI'de azalma görüldü, fakat istatistiksel anlamlılık yoktu. Başlangıçta bakılan; sistolik kan basıncı ortalaması 129.9 ± 24.9 mmHg, diastolik kan basıncı ortalaması 59.9 ± 15.7 mmHg'dır. Sonrasında; ortalama sistolik kan basıncı 119.3 ± 16.0 mmHg, diastolik kan basıncı 57.5 ± 14.1 mmHg saptandı. Sistolik kan basıncı L-tiroksin tedavisiyle azaldı. Ancak diastolik kan basıncı L-tiroksin tedavisiyle değişiklik göstermedi.

Hormonal ve biyokimyasal özellikler Tablo 2.'de gösterildi. Tedavi öncesinde yüksek olan TSH düzeyi 6 ayın sonunda normal düzeylere azaldı (11.7 ± 2.6 $\mu\text{IU}/\text{ml}$ 'den 3.3 ± 0.6 $\mu\text{IU}/\text{ml}$ 'ye değişti). FT3 ve FT4 düzeyleri tedaviyle artış gösterdi.

Tablo 1. Subklinik Hipotiroidili Hastalarda L-tiroksin Tedavisi öncesi ve sonrasındaki Demografik Özellikleri.

	L-tiroksin öncesi	L-tiroksin sonrası	<i>p</i>
Yaş	39.7±12.6		
Kilo (kg)	65.2±9.3	62.6±10.1	0.07
Beden Kitle indeksi (kg/m^2)	24.9±4.6	22.9±3.1	0.08
Bel (cm)	75.7±14.3	73.2±19.1	0.75
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	129.9±24.9	119.3±16.0	0.40
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	59.9±15.7	57.5±14.1	0.90

 $p<0.05$ **Tablo 2.** Subklinik Hipotiroidili Hastalarda Biyokimyasal ve Hormonal Testlerin Değerlendirilmesi

	L-tiroksin öncesi	L-tiroksin sonrası	<i>p</i>
Açlık kan glikozu (mg/dl)	91.5±13.9	95.1±12.8	0.85
Açlık plazma insülini (mU/L)	7.0±1.1	8.3±1.0	0.50
HOMA-IR	2.3±0.9	2.4±0.7	0.08
Total Kolesterol (mg/dl)	245.0±31.9	199.5±30.5	0.03*
LDL-Kolesterol (mg/dl)	152.7±30.7	99.5±24.7	0.01*
HDL-Kolesterol (mg/dl)	42.7±6.3	40.5±7.1	0.01*
Trigliserid (mg/dl)	205.0±30.1	151.1±37.1	0.05*
Homosistein ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	13.4±3.1	12.1±2.7	0.40
TSH ($\mu\text{IU}/\text{ml}$)	11.7±2.6	3.3±0.6	0.01*
fT3 (pg/ml)	2.9±0.9	3.3±1.1	0.06
fT4 (ng/dl)	0.7±0.5	0.9±0.2	0.90
anti Tg antikor (IU/ml)	360.5±77.2	342.5±65.9	0.70
anti TPO antikor (IU/ml)	435.0±49.9	421.51±53.3	0.09

TSH; Tiroid Stimulan Hormon, FT3, serbest T3; serbest triiyodotironin
FT4, serbest T4; serbest tiroksin, Anti Tg antikor; anti-tiroglobulin antikor
Anti TPO antikor; anti-tiroid peroksidaz antikor

* $p<0.05$

Tedavi öncesinde, serum homosistein düzeyi 13.4 ± 3.1 $\mu\text{mol/L}$ bulundu. Altıncı ayın sonunda L-tiroksin tedavisiyle 12.1 ± 2.7 $\mu\text{mol/L}$ saptandı. Homosistein düzeylerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Tiroksin tedavisiyle, homosistein düzeylerinde belirgin azalma gözlenmedi. Ayrıca, tedavinin 6. ayında Total-Kolesterol, LDL- Kolesterol ve trigliserit düzeylerinde azalma tespit edildi (Tablo 2).

İnsülin direnci HOMA-IR düzeyleri ile değerlendirildi. Bazal insülin düzeyi başlangıçta 7.0 ± 1.1 mIU/ml saptanırken, 6 ayda 8.3 ± 1.0 mIU/ml bulundu. HOMA-IR düzeyi 2.3 ± 0.9 'dan 2.4 ± 0.7 'ye değişti. İstatistiksel bir farklılık bulunmadı.

Tedavi öncesinde FT3 ve homosistein düzeyleri arasında negatif bir korelasyon saptandı ($r = -0.567$, $p = 0.009$). Diğer tiroid fonksiyon testleriyle, homosistein arasında böyle bir korelasyon görülmedi. Tedavinin 6. ayında; hiçbir tiroid fonksiyon testiyle, homosistein düzeyleri arasında korelasyon bulunmadı. Tedavi öncesinde ve sonrasında HOMA-IR düzeyi ile homosistein düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmadı.

TARTIŞMA

Yapılan Homosistein serbest radikaller gibi etki gösteren ve son yıllarda oksidatif sisteme dahil olduğu kabul edilen, protein yapısına girmeyen bir amino asittir (10). Hiperhomosisteinemi vücutta bir çok zararlı etkilere yol açmaktadır. Bunlardan bazıları arasında serbest radikaller gibi davranıp endotel hasarı oluşturması ve bu olayın sonucunda da trombosit aktivasyonu, pıhtılaşma faktörlerinin modifikasyonu, trombüs formasyonu gibi koagülasyonu artırıcı etkiler meydana getirmesi, biyolojik membranlarda oksidasyon yapması, LDL oksidasyonu yaparak ateroskleroza artırıcı etkiler ortaya çıkarılması sayılabilmektedir (11- 14). Homosistein düzeylerinin artmasının bir sonucu da endotelde bulunan ve lipid peroksidasyonunu engelleyen glutatyon peroksidaz aktivitesinin baskılanmasıdır (15). Yapılan çalışmalarda; tiroid hormon seviyesinin, plazma homosistein düzeylerinin önemli bir belirleyicisi olduğu iddia edilmektedir (16, 17).

Hiper ve hipotiroidi olgularda plazma homosistein düzeylerinin araştırılmasına yönelik son zamanlarda bir çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların bir kısmında; hipo ve hipertiroide plazma homosistein düzeylerinin değişmediğini savunulmuştur. Bazılarında; hipotiroidide plazma homosistein düzeylerinin arttığı belirtilmiştir (15- 18). *Diekman ve ark.*'ları, hipotiroidik hastalarda hiperhomosisteinemi, hipertiroidli hastalarda ise hipohomosisteinemi olduğunu göstermiştir (19). Ancak SH olan hastalarda, homosistein düzeyleri fazla çalışılmamıştır. Son yıllarda yapılan bir çalışmada; SH olan hastalarla kontrol grubu arasında homosistein düzeyleri açısından fark bildirilmemiştir (20).

Tiroid hormonlarının homosistein metabolizması üzerine ikincil etkileri vardır. Riboflavin metabolizmasında, flavokinazı stimüle ederek, flavin mononükleotid ve flavin adenin dinükleotid (FAD) sentezini uyarır (21). Flavın mononükleotid ve FAD, vitamin B12, kobalamin ve folat metabolizmasıyla ilgili enzimler için kofaktör görevi yapar. Hipotiroidizmde, flavoprotein metilentetrahidrofolat redüktaz aktivitesinin azalmasına bağlı olarak dolaşımdaki homosistein düzeyleri artar (22).

Aşık hipotiroidisi olan kişilerde, normal grupla karşılaştırıldığında; homosistein düzeyleri daha yüksek bulunmaktadır. L-tiroksin tedavisiyle, homosistein düzeylerinde azalma gözlenmiştir. Ancak, SH olan hastalarda; L-tiroksin tedavisiyle, homosistein düzeylerinde azalma saptanmamıştır (23). Benzer olarak, *Özcan ve ark.*'ları, SH'li kişilerde homosistein konsantrasyonu, tiroksin tedavisiyle değişmemiştir (24). Bizim çalışmamızda da; 6 ay süreyle L-tiroksin tedavisiyle, homosistein düzeylerinde anlamlı değişiklik görülmedi. Sonuçlarımızın tersine, *Sengul ve ark.*'ları, SH'li hastalarda; L-tiroksin tedavisiyle, homosistein düzeylerinde azalma bildirilmiştir (25).

Artmış TSH düzeyiyle, SH'de azalmış tiroid fonksiyonları mevcuttur. Tiroid fonksiyonlarındaki azalma, bir yandan kolesterol sentezinde ve yıkımında yavaşlamaya neden olup, öte yandan reseptör sayısındaki azalma nedeniyle-kolesterolün karaciğer tarafından eliminasyonunun yavaşlamasıyla, serum kolesterol düzeyinde artışa yol açması beklenebilir

(26). Aynı şekilde lipoprotein lipaz aktivitesinde yavaşlamayla trigliserid yıkımı azalmaktadır. Tiroksin hormonun kullanılmasıyla, lipid metabolizması düzelme gösterir (27- 30). Bizim çalışmamızda da; L-tiroksin tedavisiyle LDL-Kolesterol ve trigliserid düzeyleri azalmış bulundu.

Glukoz ve insülin metabolizması üzerine tiroid hormonlarının etkisi tartışmalıdır. İn vivo, HOMA-IR model ile insülin direncinin araştırıldığı bir çalışmada; hipertiroidinin etkisinin olmadığı saptanmıştır (30). Bununla birlikte, insülin duyarlılığı üzerinde de hipotiroidizmin etkisinin olmadığı gösterilmiştir (31). Subklinik hipotiroidinin insülin direnci üzerine etkisini araştıran az sayıda çalışma vardır. *Al Sayed ve ark.*ları, kontrollerle karşılaştırıldığında; SH'li hastalarda; insülin düzeylerini yüksek bulmalarına rağmen, HOMA-IR düzeylerinde farklılık saptamamıştır (32). Başka çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (33, 34). Ancak, *Toruner ve ark.*ları, SH'li hastalarda, normallerle karşılaştırıldığında; açlık insülin ve HOMA-IR düzeylerinde farklılık saptamamıştır (35). Bu çalışmada, SH'li hastalarda, açlık insülini ve HOMA-IR düzeyleri sırasıyla, 7.0 ± 1.1 mIU/ml ve 2.3 ± 0.9 bulunmuştur. L-tiroksin tedavisiyle; açlık insülin ve HOMA-IR düzeylerinde değişiklik bulunmamıştır.

Sonuçta; subklinik hipotiroidili hastalarda, homosistein düzeyleri ve insülin direnci, 6 ay süreyle L-tiroksin tedavisiyle değişmemiştir. Daha uzun süreli, takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Mc Demott MT, Ridgeway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4585- 90.
2. Canalis GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgeay EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 16: 526- 34.
3. Cantürk Z, Cetinarslan B, Tarkun I, Cantürk NZ, Ozden M, Duman C. Hemostatic system as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2003 Oct; 13 (10): 971-7.
4. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women. *Ann Intern Med* 2000; 132: 270- 8
5. Luboshizky R, Aviv A, Herer P, Lavie L. Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002; 12: 421-5.
6. Atabek ME, Pirgon O, Erkul I. Plasma homocystein concentrations in adolescent with subclinical hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 1245-8.
7. Deicher R, Vierhapper H. Homocystein: a risk factor for cardiovascular disease in subclinical hypothyroidism? *Thyroid* 2002; 12: 733-6.
8. Handisurya A, Pacini G, Tura A, Gessl A, Kautzky-Willer A. Effects of thyroxine replacement therapy on glucose metabolism in subjects with subclinical and overt hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 21.
9. Dimitriadis GD, Raptis SA. Thyroid hormone excess and glucose intolerance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001; 109: 225-39
10. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274: 1049-1057.
11. Miner SE, Evrovski J, Cole DE. Clinical chemistry and molecular biology of homocysteine metabolism: an update. *Clin Biochem* 1997; 30: 189-201.
12. Brattstrom L, Israelsson B, Tengborn L, Hultberg B. Homocysteine, factor VII, and antithrombin III in subjects with different gene dosage for cystathionine β -synthase. *J Inher Metab Dis* 1989; 12: 475-482.
13. Upchurch GR, Welch GN, Freedman JE, Loscalzo J. Homocysteine attenuates endothelial glutathione peroxidase and thereby potentiates peroxide-mediated cell injury. *Circulation* 1995; 92: 1-28.
14. Stampfer MJ, Osborn JA, Jaraki M. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest* 1993; 91: 308- 318.
15. Nedrebo BG, Nygard O, Ueland PM, Lien EA. Plasma total homocystein in hyper- and hypothyroid patients before and during 12 months of treatment. *Clin Chem* 2001; 47: 1738-41.
16. Cadarevin R, Bruckert E, Leenhardt L, Giral P, Ankri A, Turpin G. Components of the fibrinolytic system are differently altered in moderate and severe hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 732-7.
17. Nedrebo BG, Ericsson UB, Nygard O.ve ark. Plasma total homocysteine levels in hyperthyroid and hypothyroid patients. *Metabolism* 1998; 47: 89-93.
18. Atabek ME, Pirgon O, Erkul I. Plasma homocysteine concentrations in adolescents with subclinical hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003; 16: 1245-8.
19. Diekman MJ, van der Put NM, Blom HJ. ve ark. Determinants of changes in plasma homocysteine in

- hyperthyroidism and hypothyroidism. *Clin Endocrinol.* 2001; 54: 197-204.
20. Demirbas B, Ozkaya M, Cakal E. ve ark. Plasma homocysteine levels in hyperthyroid patients. *Endocr J.* 2004; 51: 121-125.
21. Çakal B, Çakal E, Demirbaş B, Özkaya M, Karaahmetoğlu S, Serter R, Aral Y. Homocysteine and fibrinogen changes with L-thyroxine in subclinical hypothyroid patients. *J Korea n Med Sci* 2007; 22: 431-5.
22. Barbe F, Klein M, Chango A, Fremont S, Gerard P, Weryha G, Gueant JL, Nicolas JP. Homocysteine, folate, vitamin B12 and transcobalamins in patients undergoing successive hypo- and euthyroid status. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1845-6.
23. Morris MS, Bostom AG, Jacques PF, Selhub J, Rosenberg IH. Hyperhomocysteinemia and hypercholesterolemia associated with hypothyroidism in the third US National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2001; 155: 195-200.
24. Ozcan O, Çakır E, Yaman H, Akgül EO, Ertürk K, Beyhan Z, Bilgi C, Erbil MK. The effects of thyroxine replacement on the levels of serum asymmetric dimethylarginine (ADMA) and other biochemical cardiovascular risk markers in patients with subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 2005; 63: 203-6.
25. Sengul E, Çetinarslan B, Tarkun I, Canturk Z, Turemen E. Homocysteine concentrations in subclinical hypothyroidism. *Endocr Res* 2004; 30 351-9.
26. Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid* 2002; 12: 287-93.
27. Vierhapper H, Nardi A, Grosser P, Raber W, Gessl A. Low-density lipoprotein cholesterol in subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2000; 10: 981-4.
28. Meier C, Staub JJ, Roth CB, Guglielmetti M, Kunz M, Miserez AR et al. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism. A double blind, placebo controlled trial (Based Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4860-6.
29. Tanis BC, Westendorp RG, Smelt HM. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolemia in patients with subclinical hypothyroidism. A reanalysis of intervention studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 1999; 44: 643-9.
30. Owecki M, Nikisch E, Sowiński J. Insulin resistance assessed with HOMA-IR in hyperthyroid patients. *Pol Merkuri Lekarski.* 2005; 19(113): 617-20.
31. Owecki M, Nikisch E, Sowiński J. Hypothyroidism has no impact on insulin sensitivity assessed with HOMA-IR in totally thyroidectomized patients. *Acta Clin Belg.* 2006; 61 (2): 69-73
32. Sayed AI, Bo Abbas Y, Alfadhli E. Subclinical hypothyroidism is associated with early insulin resistance in Kuwaiti women. *Endocr J* 2006; 53(5):653-7.
33. Tuzcu A, Bahceci M, Gokalp D, Tuzun Y, Gunes K. Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive c-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia. *Endocr J* 2005; 52 (1): 89-94.
34. Brenta G, Berg G, Arias P, Zago V, Schnitman M, Muzzio ML, Sinay I, Schreier L. Lipoprotein alterations, hepatic lipase activity, and insulin sensitivity in subclinical hypothyroidism: response to L-t(4) treatment. *Thyroid.* 2007; 17 (5): 453-60.
35. Toruner F, Altinova AE, Karakoc A, Yetkin I, Ayvaz G, Cakir N, Arslan M. Risk factors for cardiovascular disease in patients with subclinical hypothyroidism. *Adv Ther.* 2008; 25 (5).

Rahim ÖZDEMİR
Nurten BARAN
Hakan ER
Nükhet KURULTAY
Cevdet ÇELİK

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Mikrobiyoloji
Laboratuvarı, İzmir

İZMİR ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ'NDE ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN DERMATOFİT TÜRLERİ

Dermatophytes Spp, Isolated From Different Clinical
Specimens in İzmir Atatürk Training and Research
Hospital

Anahtar Sözcük:

Dermatofit

Key Word:

Dermatophytes

ÖZET

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarına 2006-2007 yıllarında gönderilen çeşitli örneklerden izole edilen dermatofit türleri retrospektif olarak incelendi.

1641 kazıntı örneğinde 142(%8.6) dermatofit üredi. Bu dermatofitlerin 131'i (%92.3) *T. rubrum*, 4'ü (%2.8) *T. mentagraphytes*, 4'ü (%2.8) *M.canis*, 2'si (%1.4) *T.erinacei*, 1'i (%0.7) *M. audouinii* idi.

Kazıntı örneklerinden 569'unda (%34.6) direkt bakı pozitif bulunmuştur. Mikolojik kültürle tür belirlenmesi tedaviyi yönlendirme açısından, direkt bakıda erken tanı açısından önem taşımaktadır.

SUMMARY

Dermatophytes spp. which are isolated from different clinical specimens sent to Clinical Microbiology Laboratory of İzmir Atatürk Training and Investigation Hospital during 2006-2007 were studied retrospectively.

In 142 (%8.6) of 1641 scraping specimens, dermatophytes were isolated. The strains were identified as 131 (%92.3) *T. rubrum*, 4 (%2.8) *T.mentagraphytes*, 4(%2.8) *M.canis*, 2 (%1.4)

T.erinacei, 1(%1.4) *M.audouinii*.

569 scraping specimens were positive in microscopic examination for fungi. Micologic culture is important on managment of treatment and direct microscopic examination is important for early diagnosis.

GİRİŞ VE AMAÇ

Dermatofitler insan ve hayvanların deri, saç, kıl ve tırnak gibi yüzeyel keratinize dokularını enfekte eden küf mantarlarıdır. Oluşturduğu enfeksiyona dermatofitoz denir (1). Dermatofit infeksiyonları (tinea) ringworm olarak da adlandırılmaktadır (2). Dermatofitler mikroskopik yapıları ve sporlanma biçimine göre *Microsporum*, *Trichophyton*, *Epidermophyton* olmak üzere üç genusa ayrılır (3).

Yazışma adresi: Dr. Nurten Baran
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Mikrobiyoloji Laboratuvarı,
Basın Sitesi, İzmir
Tel: 0.532.443 96 62
e-mail: nurtenbaran62@hotmail.com

Dermatofit florası, coğrafi durum ve iklime bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Bölgesel flora zaman içinde o yörede yaşayan kişilerin sosyo-ekonomik durumları, yaşam tarzı ve göçlerin etkisi ile değişmektedir. Türkiye de bölgelere göre yerleşik dermatofit floralarının belirlenmesi ve zaman içinde izlemi etkili tedavi ve korunma yöntemlerinin uygulanması için zorunludur (4).

Biz de bu çalışmada yukarıda belirtilen nedenle İzmir ve çevresinden hastanemize başvuran olgulardan izole edilen dermatofit türlerin belirlenmesini amaçlandı.

GEREÇ YÖNTEM

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma hastanesi Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarında 2006-2007 yıllarında alınan kazıntı örneklerinden üreyen dermatofit türleri retrospektif olarak incelendi.

Kazıntı örnekleri, örnek alınacak bölge %70 etil alkolle temizlendikten sonra steril petri kabına alındı. %15 KOH ile hazırlanan preparatlar numunenin türüne göre oda ısısında en az on beş dakika nemli ortamda bekletildikten sonra direkt mikroskopik inceleme yapıldı.

Ayrıca Sabouraud-dekstroz-agar (SDA), sikloheksimidli SDA, Patates-dekstroz-agar (PDA) besiyerlerine çift ekim yapıldı. Bir tanesi oda ısısında, bir tanesi de 37 derecede üç hafta enkübe edildi. Üreme olanlar üreme hızı, koloni morfolojisi, pigment yapımı yönünden incelendi. Morfolojileri selofan bant yöntemi ile laktofenol pamuk mavisi kullanılarak incelenip identifikasyona gidildi.

BULGULAR

Belirtilen sürede 1641 kazıntı örneği incelendi. Örneklerin dağılımı: 1342 (% 81.8) tırnak, 288 (%17.5) deri, 11 (%0.7) saçlı deri şeklinde idi (Tablo:1).

1641 örneğin 142'sinde üreme olmuştur. Bunların 131'i T.rubrum, 4'ü T. mentagraphytes, 4'ü M.canis, 2'si T. erinacei, 1'i M. audouinii idi (Tablo 2).

1641 örneğin 569'unda (% 34.6) direkt bakı pozitif, üreyen 142 örneğin 133'ünde (%93.6) direkt bakı pozitif bulundu (Tablo 3) (p=0,000 ve (p<0,05).

Toplanan veriler Tablo 3'te özetlendi. Spss for Windows 15.0 istatistik programında analiz edildi. Chi-square istatistiksel analizi kullanıldı.

Tablo 1. Örneklerin alındığı yere göre dağılımı.

Alındığı yer	Sayı	Yüzde (%)
Tırnak	1342	81.7
Deri	288	17.6
Saçlı deri	11	0.7
Toplam	1641	100

Tablo 2. Üreyen dermatofitlerin dağılımı.

Dermatofit	Sayı	Yüzde (%)
T. rubrum	131	% 92.3
T. mentagraphytes	4	% 2.8
M. canis	4	% 2.8
T. erinacei	2	% 1.4
M. audouinii	1	% 0.7
Toplam	142	100

Tablo 3. Direkt mikroskopik bakı ile dermatofit üremesi arasındaki ilişki.

	Üreyen örnekler	Klinik örnekler
Direkt bakı (+)	133 (%93.6)	569 (%34.6)
Direkt bakı (-)	9 (% 6.4)	1082 (% 66.4)
Toplam	142 (%100)	1641 (%100)

<0,05*

TARTIŞMA

Derinin yüzeysel mantar enfeksiyonları etken mantarların epidermisin boynuzsu katmanlarında kolonize olduğu veya kıl foliküllerinin en üst bölümünü tuttuğu enfeksiyonlardır (5). Enfeksiyonun tanısında klasik olarak direkt mikroskopi ve mikolojik kültür kullanılmaktadır. Mantar enfeksiyonlarının saptanmasında çabuk, ucuz ve etkin yöntemlerden birisi uygun örneğin direkt incelenmesidir. Klinik örneklerdeki mantar hücrelerinin direkt mikroskopik incelenmesi tanısal değeri oldukça yüksek olan bir işlemdir (6). Arslan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kültürde üreme saptanan 200 örnekten 179'unda (%89.5) direkt bakı pozitif bulunmuştur (2). Eren ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada direkt bakısı pozitif bulunan örneklerden %61'inde, direkt bakı negatif olan

örneklerden % 11’inde üreme saptanmıştır (7). Bu çalışmada kültürde üreme olan 142 örneğin %93.6’sında direk bakı pozitif, %6.4’ünde direk bakı negatif bulundu.

Ülkelerin dermatofit florası; iklim, hijyen ve coğrafi konum gibi etkenlere bağlı olarak değişmektedir. Türkiye’de, dermatofit olgularında sıklık sırası değişmekle birlikte en sık saptanan türler saçlı deri dermatofitozlarında; *Microsporum canis*, *Trichophyton violaceum*, *Trichophyton mentagrophytes*, saçsız deri ve tırnak infeksiyonlarında ise; *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* ve *Epidermophyton floccosum*’dur (5).

Dicle Üniversitesinde yapılan bir çalışmada *T. rubrum* (%69.2), *T. mentagrophytes* (%8), *T. violaceum* (%8) olarak bulunmuştur (5).

Selçuk Üniversitesi Mikrobiyoloji laboratuvarınca yapılan bir çalışmada ise en sık üreyen türler *T. rubrum* (%89.5), *T. mentagrophytes* (%8), *Trichophyton spp* (%0.25) olarak sıralanmıştır (2).

Eskişehir de Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesinde yapılan bir çalışmada klinik örneklerde üreyen dermatofitlerin dağılımı *T. rubrum* (%47.46), *T. mentagrophytes* (%43.22), *E. floccosum* (% 5.08), *T. verrucosum* (%1,69), *T. tonsurans* (%0.85), *M. canis* (%0.85), *M.nanum* (%0.85) olarak bulunmuştur (8).

Selçuk Üniversitesi Mikoloji Laboratuvarında yapılan başka bir çalışmada ise *T. rubrum* (%65), *T. mentagrophytes* (%18.8), *E.floccosum* (%6.4), *M. canis* (% 3.6), *T. tonsurans* (%2.4), *T. verrucosum* (%2), *M.audouinii* (%0.8), *T.schoenleinii* (%0.4), *T. violeceum* (%0.4) oranında bulunmuştur (9).

Süleyman Demirel Üniversitesi Dermatoloji Kliniğinde yapılan çalışmada ise sıklık sırasına göre *T. rubrum* (%64.5), *T.mentagrophytes* (%20.4), *E. floccosum* (%3.3), *M. audouinii* (%2.5), *T.tonsurans* (%2.5), *M.gypseum* (%0.8), *M.nanum* (%0.8), *T. verrucosum* (%0.4), *M. ferrugineum* (%0.4), *T. violeceum* (%0.4) olarak bulunmuştur (10).

Özkütük ve arkadaşlarının İzmir de yaptığı bir çalışmada dematofit suşlarının dağılımı %72 *T. rubrum*,

%23 *T. mentagrophytes*, %5 *Microsporum canis* şeklinde bulunmuştur (11).

Sürücüoğlu ve arkadaşlarının daha önce hastanemizde yaptıkları benzer çalışmada Dermatofit türlerinin dağılımı; *Trichophyton rubrum* (% 75.1), *Trichophyton mentagrophytes* (% 12.9), *i Microsporum canis* (% 8.7), *Epidermophyton floccosum* (% 2.4), *Microsporum audounii* (% 0.2) ve *Trichophyton verrucosum* (% 0.2) olarak bulunmuştur (12).

Bu çalışmada saptanan türlerin sıklığına bakıldığında en sık üreyen türler sırasıyla *T. Rubrum* (%92.3), *T. Mentagrophytes* (%2.8), *M. Canis* (%2.8), *T. Erinacei* (%1.4), *M. audouinii* (%0.7) bulunmuştur. Bu çalışmada *T. rubrum* üreme sıklığı diğer çalışmalara oranla daha yüksek bulunmuştur. Bu da başta belirtilen bölgesel farklılıkların dermatofit türlerinin farklı oranlarda görülmesine neden olabileceği bilgisi ile uyumludur. Ayrıca Sürücüoğlu ve arkadaşlarını yaptığı çalışma ile bu çalışma arasında tür dağılımlarında belirgin bir fark bulunması zamanla bölgesel florada da değişiklikler olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bulgunun doğrulanabilmesi için aynı merkezlerde ve daha geniş kapsamlı olarak yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Saniç A. Dermatofitler In Temel ve Klinik Mikrobiyoloji; Ustaçelebi S. Güneş Kitabevi. 1999; 1031-1043.
2. Arslan U., Kalem F., Fındık D., Tuncer İ. Yüzeysel Mantar İnfeksiyonu Düşünülen Hastalardan Alınan Örneklerden İzole Edilen Dermatofit Etkenleri: Kültür ve Direkt Mikroskopik Sonuçlarının Karşılaştırılması. İnfeksiyon Dergisi; 2007; 21 (2): 245.
3. Identification of the dematophytes In Koneman’s Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2006: 1187.
4. Tümbay E., İnci R. Derinin Mantar İnfeksiyonları. İnfeksiyon Hastalıkları. Topçu Wilke A., Söyletir G., Doğanay M.. Nobel Tıp Kitabevleri. 1996; 826-31.
5. Özekinci T., Özbek E., Gedik M., Topçu M., Tekay F., Mete M. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına Başvuran Hastalarda Dermatofitoz Etkenleri. Dicle Tıp Derg. 2006; 33 (1), 19-22.
6. Toraman A.Z., Doğrudan Tanı Yöntemleri ve Önemi. 3.Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi, Kongre Kitabı 2003; 166-175.

7. Eren A., Cömert A., Özyaral O., Johansson C. Onikomikoz Tanısı Alan Hasta Örneklerinin Mikolojik Açıdan Değerlendirilmesi. 3.Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi, Kongre Kitabı 2003; 349.
8. Bilgili M.E., Sabuncu İ., Saracoğlu N.Z., Üner M.S., Kiraz N., Akgün Y. Kliniğimize Başvuran Dermatofitozlu Olgulardan İzole Edilen Dermatofit Türleri. T. Klin. J. Dermatol. 2001; 11 185-189.
9. Fındık D.,İnci M., Kaya M., Arslan U., Yüksel A. 1994-2000 Yılları arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikoloji Laboratuvarında Dermatofitoz Ön Tanılı Olgulardan İzole Edilen Etkenler. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2001; 2 (2): 19-22.
10. Ergin Ç., Ergin Ş., Yaylı G., Baysal V. Süleyman Demirel Üniversitesi Dermatoloji Kliniğine Başvuran Hastalarda Dermatofitoz Etkenleri.Türk Mikrobiol. Cem. Derg. 2000; 30: 121-124.
11. Özkütük A., Göller S., Yuluğ N. Yüzeysel Mikoz Etkenlerinden Dermatofit ve Candida'ların Çeşitli Antifungal Ajanlara Duyarlılıkları.; İnfeksiyon Dergisi 2001; 15 (1): 03-96.
12. Sürücüoğlu S., Türker M., Üremek H., Ellidokuz H., Kıpıcı A. İzmir Bölgesinde Yüzeysel Mantar Enfeksiyonuna Neden Olan 660 Dermatofit ve Maya Türünün değerlendirilmesi. İnfeksiyon Dergisi 1997; 11 (1): 63-65.

Serap URAL
Nejat Ali COŞKUN
Süreyya Gül YURTSEVER

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

CERRAHI ALAN İNFEKSİYONLARI

Surgical site infections

Anahtar Sözcükler:

Cerrahi alan infeksiyonları,
Cerrahi alan
infeksiyonlarında risk
faktörleri

Key Words:

Surgical site infections,
Risk factors of surgical
site infections

ÖZET

Cerrahi alan infeksiyonları (CAİ) cerrahinin en önemli problemlerinden birisidir. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) sistem sonuçlarına göre CAİ'leri, %14-16 oranı ile hastaneye yatan tüm hastaların nozokomiyal infeksiyonları içinde üçüncü sırada yer alır. Bu infeksiyonlar morbiditeyi, mortaliteyi, hastanede kalış süresini ve maliyeti artırması bakımından önemlidir. Cerrahi girişimi takiben, eğer implant kullanılmamış ise 30 gün içinde, implant kullanılmış ise bir yıl içinde ortaya çıkan infeksiyonlara CAİ denir. Bu infeksiyonlar insizyonel ve organ/alan CAİ olmak üzere iki gruba ayrılır. İnsizyonel olanlar da yüzeysel ve derin olmak üzere iki grupta incelenirler. İnfeksiyonlarda mikroorganizmaların kaynağı %65 hastanın kendi cilt, müköz membran, intestinal sistem endojen florası, %31 sağlık personelinin florası, %4 te çevre florasıdır. Bu çalışmanın amacı CAİ'nin risk faktörlerini ve korunma tedbirlerini güncel literatür eşliğinde tartışmaktır.

SUMMARY

Surgical site infections (SSI) are the most important problems of surgery. Based on National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system reports, SSIs are the third most frequently reported nosocomial infection, accounting for 14% to 16% of all nosocomial infections among hospitalized patients. They increase morbidity, mortality, hospital stay and hospital costs. Infection occurring within 30 days after the operation if no implant is left in place or within 1 year if implant is in place is described as surgical site infection. In SSIs, the source of microorganisms are 65% the endogenous flora of the patients' skin, mucous membranes or hollow viscera, 31% health care personel's flora and 4% the environment flora. The aim of this study was to discuss the risk factors and prevention measures of SSIs in the lightening of current literature.

GİRİŞ

Öndokuzuncu yüzyıldan önce cerrahi hastalarında sıklıkla post-operatif ateşi takiben insizyon yerinden pürülan direnaja gelmekte, bunu sepsis ve hatta ölüm takip etmekte idi. 1867 yılında Joseph Lister'in antisepsi prensiplerini uygulamaya koymasıyla birlikte operasyon sonrası infeksiyöz morbidite giderek azaldı. Hastalıkları

Yazışma adresi: Dr. Serap URAL
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,
Basın Sitesi / İzmir
Tel: 244 44 44 / 2561

kontrol ve Önleme Merkezi (CDC: Centers for Disease Control and Prevention)'nin 1970 te kurulan National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) sistem sonuçlarına göre CAİ'ları hospitalize hastalardaki tüm nozokomiyal enfeksiyonlar içinde %14-16 oranı ile üçüncü sırada yer almaktadır. Cerrahi hastaları arasında da CAİ'ları %38 oranı ile nozokomiyal enfeksiyonlar içinde ilk sırada yer alır. Bu enfeksiyonların üçte ikisi insizyonel, üçte biri organ/alan enfeksiyonu şeklindedir (1). Ameliyathanelerin ventilasyonu, sterilizasyon metodları, bariyer kuralları, cerrahi teknik ve antimikrobiyal profilaksidedeki gelişmiş enfeksiyon kontrol önlemlerine rağmen CAİ'ları hala hastalarda önemli morbidite ve mortalite sebebi olmaya devam etmektedir. Bunun nedeninin antimikrobiyal rezistan patojenlerin ortaya çıkması, yaşlı, kronik veya immünoşüpre hastaların daha fazla opere edilir olması, protektif implant ve organ transplantasyonlarındaki artış olduğu düşünülmektedir (2).

CERRAHİ ALAN İNFEKSİYONLARINDA TANI KRİTERLERİ

Cerrahi alan enfeksiyonları insizyonel ve organ/alan CAİ, insizyonel olanlar da yüzeysel ve derin insizyonel CAİ olmak üzere iki gruba ayrılır. Deri ve derialtı dokusunu içerenler yüzeysel insizyonel CAİ, derin yumuşak dokuları (fasya ve kaslar) içerenler derin insizyonel CAİ olarak adlandırılır (1-3).

Yüzeysel insizyonel CAİ için tanı kriterleri

İnfeksiyon insizyon yeri ile ilişkili cilt ve cilt altı dokusunu ilgilendirir.

Operasyonu izleyen 30 gün içinde ortaya çıkar.

Ek olarak aşağıdakilerden birinin var olması gereklidir:

1. Pürülan direnaj (laboratuvar tarafından teyid edilmiş veya edilmemiş)
2. Yara yerinden gelen ve aseptik şartlarda alınan sıvının veya yara yeri dokusunun kültüründe mikroorganizma izole edilmesi
3. Lokalize şişlik, hassasiyet, ağrı, kızarıklık ve ısı artışı gibi enfeksiyon belirtilerinden en az birinin eşlik etmesi ve cerrah tarafından yaranın enfeksiyon tanısı ile açılmasının gerek görülmesi

4. Cerrah veya hastanın sorumlu doktorunun enfeksiyon düşünmesi

Derin insizyonel CAİ için tanı kriterleri

İnfeksiyon cerrahi insizyon ile ilişkili fasya, kas veya derin yumuşak dokuları ilgilendirir.

Operasyonu takiben 30 gün içinde veya operasyon yerinde implant var ise bir yıl içinde ortaya çıkar.

Ek olarak aşağıdakilerden birinin var olması gereklidir:

1. Fasya katları arasından pürülan direnaj olması
2. Hastanın ateşi, lokalize duyarlılık ve ağrısı nedeniyle cerrah tarafından kültürde üteme olmaksızın yaranın açılması
3. Cerrahi müdahale sırasında veya histopatolojik olarak apse varlığının gösterilmesi
4. Cerrahin enfeksiyon düşünmesi

Organ/alan CAİ için tanı kriterleri

İnfeksiyon, operasyon sırasında açılan veya manüple edilen herhangi bir anatomik bölgeyi (organ veya boşluk) ilgilendirir.

Operasyondan sonra 30 gün içinde veya implant varsa bir yıl içinde ortaya çıkar.

Ek olarak aşağıdakilerden birinin olması gereklidir:

1. Organ veya alan içine konmuş direnden pürülan direnaj olması
2. Organ/alandaki dokudan veya sıvının kültüründen mikroorganizma izole edilmesi
3. Fizik muayene, reoperasyon, histopatolojik veya radyolojik incelemede organ/alanda enfeksiyon veya apse delili
4. Cerrah veya konsültan hekim tarafından organ/alan CAİ tanısı konulması

MİKROBİYOLOJİ

NNIS verilerine göre son on yıl içinde CAİ'larında etken olan patojenlerin dağılımında fazla bir değişiklik olmamıştır. Staphylococcus aureus, koagülaz negatif stafilokoklar, enterokoklar ve Escherichia coli halen en sık görülen patojenlerdir. Giderek artan oranda metisilin dirençli Staphylococcus aureus

(MRSA) ve *Candida albicans* gibi ajanlar da bildirilmeye başlamıştır. Bunun sebebi daha ciddi ve immun-baskılanmış hastaların opere edilmesi ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı olabilir (1-4).

Beklenmeyen patojenlerle (*Rhizopus oryzae*, *Clostridium perfringens*, *Rhodococcus bronchialis* gibi) ortaya çıkan salgınlarda yaraları kapatmak için kullanılan kotamine materyel, elastik bandaj, kolonize cerrahi personel, kontamine dezenfektan solüsyonlar sorumlu olabilir. Böyle bir durumda derhal epidemiyolojik araştırma yapılmalıdır (1).

Cerrahi alan infeksiyonlarından sıklıkla izole edilen mikroorganizmalar:

Staphylococcus aureus

%9 - %50.3

Koagülaz negatif stafilokoklar

%12 - %25

Enterococcus spp

%13 - %12

Escherichia coli

%8 - %10

Pseudomonas aeruginosa

%8 - %9

Enterobacter

%8 - %27

Proteus mirabilis

%4 - %6

Klebsiella pneumonia

%3

Candida albicans

%13

PATOGENEZ

Cerrahi bölgenin mikrobiyal kontaminasyonu CAİ'ları gelişiminde gerekli bir prekürsördür. İnfeksiyon riskinin hesaplanmasında aşağıdaki formül kullanılabilir:

$$\text{CAİ riski} : \frac{\text{Bakteriyel kontaminasyonun dozu} \times \text{virulans}}{\text{Konakçı direnci}}$$

Gram dokuda 10^5 'ten fazla mikroorganizma ile kontaminasyon varlığında CAİ riski önemli oranda artar, ancak yabancı materyel varlığında daha az sayıdaki organizma enfeksiyona neden olabilir (örnek olarak ipek sütür uygulanmış dokunun her gramında 100 adet stafilokok). Mikroorganizmalar konakçıya tutunabilmeyi arttıran, dokuda hasar oluşturan veya yaşam süresini uzatan ürünler veya toksinleri ihtiva edebilir veya üretebilirler. Birçok gram olumsuz bakteri sitokin üretimini stimüle eden endotoksin üretir. Sitokinler de sistemik inflamatuvar cevap sendromunu tetikleyerek multipl organ yetmezliğine yol açabilirler. Buna yol açan en önemli sebep intraabdominal infeksiyonlardır. Polisakkarid kapsül gibi bazı bakteriyel yüzey komponentleri erken konakçı defansında önemli bir adım olan fagositozu inhibe ederler. Bazı klostridya ve streptokok suşları hücre membranını bozan veya metabolizmasını değiştiren potent ekzotoksinler salgırlar. Koagülaz negatif stafilokoklar gibi bazı gram olumlu bakteriler onları fagositozdan koruyan ve antimikrobiyal ajanların penetrasyonunu engelleyen "Slime faktör" adı verilen glikokaliks yapısında maddeler üretirler. Bu virulans faktörleri iyi tanımlanmalarına rağmen CAİ gelişimindeki rolleri tam anlaşılamamıştır.

Birçok CAİ'da patojenlerin kaynağı hastanın kendi deri, müköz membran ve iç organlarında bulunan endojen floradır. Müköz membran veya derinin insizyonu sonucu etkilenen dokular endojen flora ile kontaminasyon riski altındadır. Bu organizmalar genellikle aerobik gram olumlu koklardır, ancak insizyon perine veya kasık bölgesine yakınsa fekal flora da etkili olabilir. Protez ya da implant takılan olgularda bu bölge patojenlerin tutunması için bir çekirdek teşkil edebilir. Cerrahi alan infeksiyonlarının eksojen kaynakları ise sağlık personelinin florası ve çevredir. Eksojen flora primer olarak aerobları, özellikle stafilokok, streptokok gibi gram olumlu organizmaları içerir. Endojen ya da eksojen kaynaklı funguslar da nadiren CAİ'na neden olurlar, patogenezleri tam anlaşılamamıştır (1-5).

NNIS RİSK İNDEKSİ

Cerrahi alan infeksiyon riskini belirlemek ve hastaneler arası infeksiyon oranlarını karşılaştırabilmek

amacıyla CDC tarafından NNIS risk indeksi geliştirilmiştir. İndeksi belirleyen üç faktör vardır: Yaraların kontaminasyon derecesi (Kontamine veya kirli yaralar), operasyonun süresi (1 saatten uzun), ASA (American Society of Anesthesiologists) skoru (3 veya daha üzeri). The Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control (SCENIC) projesinde bu faktörlere ilave olarak hastaya ait faktörler (polimorbidite) ve operasyonun tipi (abdominal operasyon) de değerlendirilmeye alınır (1,2,6).

YARAYA AİT ÖZELLİKLER

Cerrahi alan infeksiyonu için en önemli faktörlerden birisi yaranın kontaminasyon derecesidir. National Research Council'in 1984 yılında modifiye edilmiş tanımlarına göre cerrahi yaralar temiz, temiz-kontamine, kontamine ve kirli yara olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) verilerine göre infeksiyon oranları temiz cerrahi yaralarda %1-3, temiz-kontamine yaralarda %3-10, kontamine yaralarda %5-15, kirli yaralarda %7 ve üzeri olarak bildirilmiştir. Kirli yaralarda infeksiyon oranı %40'lara kadar çıkabilmektedir (1,2,7,8).

Kontaminasyon derecesine göre yaraların sınıflandırılması:

Temiz yaralar

- Elektif şartlarda primer olarak kapatılmış
- Direnaj uygulanmamış
- Travma ve infeksiyon olmayan
- Asepsi tekniğinin bozulmadığı durumlar
- Solunum, gastrointestinal, genitoüriner ve orofaringeal sistemlere girilmediği durumlar

Temiz-kontamine yaralar

- Appendektomi, orofarinks ve vajen operasyonları
- İdrar kültürü pozitifliği olmaksızın genitoüriner sistem girişimleri
- İnfeksiyon olmayan safra yolları girişimleri
- Aseptik teknikte minör aksaklıklar
- Mekanik direnaj uygulanan yaralar
- Gastrointestinal, solunum veya genitoüriner sisteme kontrollu olarak girildiği ve alışılmışın dışında bir kontaminasyonun olmadığı durumlar

Kontamine yaralar

- Açık ve yeni travmatik yaralar
- Gastrointestinal sistemden büyük kaçak olduğu durumlar
- Biliyer ve genitoüriner sisteme infeksiyon varlığında girilmesi
- Aseptik teknikte majör aksaklıklar olması
- Pürülan olmayan akut inflamasyonun olduğu insizyonlar

Kirli ve infekte yara

- Ölü doku ve yabancı cisim bulunması
- Fekal kontaminasyon
- Gecikmiş travmatik yara
- Organ perforasyonlarının olması
- Operasyon sırasında akut bakteriyel infeksiyon veya püy ile karşılaşılmış olması

CERRAHİ ALAN İNFEKSİYONU GELİŞİMİNİ ETKİLEYEN RISK FAKTÖRLERİ

Cerrahi alan infeksiyonlarının insidansında azalma sağlayabilmek için infeksiyona neden olan risk faktörlerinin bilinmesi ve yeterli önlemlerin alınması gereklidir. Risk faktörleri hastaya ve operatif süreçle ilgili olmak üzere iki grupta incelenir.

1. Hastaya ait risk faktörleri:

a. Diyabet: Diyabetik hastalarda CAİ insidansının arttığını bildiren çalışmalar olmasına rağmen diyabetes mellitusün tek başına risk faktörü olması hala tartışmalıdır. Perioperatif ve poatoperatif ilk 48 saatlik periyot içinde kan glikoz seviyesinin 200 mg/dl'nin üzerinde olmasının CAİ insidansını arttırdığı bildirilmiştir. Ameliyat öncesi dönemde hipergliseminin kontrolü ile infeksiyon oranının azaldığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (9,10).

b. Sigara kullanımı: Sigara kullanımı primer yara iyileşmesini geciktirir ve CAİ riskini arttırabilir. Geniş çaplı yapılan birçok prospektif çalışmada sigara içiminin CAİ riskini arttırdığı bildirilmiştir. Elektif operasyonlardan en az 30 gün önce sigaranın bırakılması ile infeksiyon riski belirgin oranda azalmıştır. Ancak sigara içicisi tanımı net olarak yapılmadığı için standardize edilememektedir (9).

c. Steroid kullanımı: Steroid ve diğer immüno-supresif ilaç kullanımının CAİ riskini arttırabileceği bildirilmiş olmakla birlikte hala tartışmalıdır (1,11).

d. Malnütrisyon: Bazı tip operasyonlarda şiddetli protein-kalori malnütrisyonu yara iyileşmesini bozarak CAİ insidansını ve mortaliteyi artırır. Serum albümin düzeyindeki düşüklüğün de infeksiyon gelişiminde risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Bazı iyi planlanmış randomize ve kontrollü çalışmalarda preoperatif nütrisyonel desteğin CAİ riskini azalttığı gösterilememiştir. Yine de preoperatif ve postoperatif nütrisyonel destek pekçok cerrah ve yoğun bakım uzmanınca önerilmektedir (9,12).

e. Uzamış hastanede kalma süresi: Operasyon öncesi hastanede kalış süresinin uzamasının CAİ riskini arttırdığı bildirilmiştir. Ancak bunların incelenmesinde hastanın hastanede kalış süresinin uzunluğundan ziyade yandaş hastalıkları ve bunların sorunları ile ilgili olduğu görülmüştür. Hastanede uzun süre yatan olgularda cilt florasındaki mikroorganizmalarda artış gözlenir. Bu flora hastanede rastlanan dirençli patojenleri içerebilir. Bu nedenle elektif operasyonlarda tüm tedavi edilebilir sorunlar hastaneye yatış öncesi tedavi edilmeli, operasyon öncesi hastanede yatış süresi mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır (2,13).

f. Operasyon öncesi nazal *Staphylococcus aureus* kolonizasyonu: Sağlıklı insanların %20-30'unun burunlarında *S.aureus* kolonizasyonu mevcuttur. Kardiyotorasik operasyon geçirenlerde taşıyıcılığın infeksiyon gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Preoperatif dönemde mupirocin kullanılması ile infeksiyon insidansının azaldığı bazı çalışmalarda bildirilmiş olmasına rağmen kesin olarak kanıtlanamamıştır (1,14).

g. Perioperatif transfüzyon: Perioperatif kan transfüzyonlarının immünosüpresif etki yaptığı bildirilmiştir. Elektif kolon kanser rezeksiyonu uygulanan hastalar üzerinde yapılan beş adet randomize çalışmanın üçünde kan transfüzyonu alan hastalarda CAİ gelişme riski iki kat fazla bulunmuştur. Ancak transfüzyonun zamanı, CAİ tanımlarının standardize edilememesi gibi sebepler yüzünden mevcut bilgilerin yorumu sınırlı kalmaktadır (9,15).

h. Yandaş infeksiyon varlığı: Cerrahi girişim nedeni ile cerrahi kliniklerine yatan hastalarda yandaş infeksiyonlar olarak en sık akciğer, üriner sistem, deri ve yumuşak doku infeksiyonları görülür. Cerrahi alan infeksiyonu riskinin bu durumlarda iki üç kat arttığı gösterilmiştir. Cerrahi girişim mutlaka bu infeksiyonların tedavisinden sonraya ertelenmelidir (1,9).

i. Yaş: Yenidoğan dönemi ve yaşlı hastalarda CAİ riski daha fazladır. Bu dönemlerde doğal savunma mekanizmaları zayıftır (2,16,17).

j. Obesite: İdeal kilonun %20'sinden fazlasının CAİ riskini arttırdığı, cilt altı yağ dokusunun kalınlığı ile infeksiyon gelişimi arasında direkt bir ilişki bulunduğu bildirilmiştir. Ancak genellikle operasyon öncesi hastanın kilo vermesini sağlamak mümkün olmamaktadır (1,2).

2. Operatif süreçle ilgili risk faktörleri:

a. Preoperatif antiseptik duş: Operasyon öncesi antiseptik solüsyonlarla duş almak derideki mikrobiyal kolonizasyonu azaltmaktadır. Yara kontaminasyonun en önemli kaynaklarından birisi hastanın kendi deri florasıdır. Preoperatif klorheksidin ile duş alındığında CAİ insidansında düşme olduğunu bildiren yayınlar yanında aksini iddia eden yayınlar da vardır (2,18).

b. Operasyon alanının kıllardan temizlenmesi: Operasyondan önceki günün akşamı cerrahi bölgenin traş edilmesi yüksek bir cerrahi alan infeksiyon riski taşır. Traş esnasında deride oluşacak minik yaraların bakteriyel kolonizasyonu arttırdığı saptanmıştır. Kıl dökücü krem, traş makinesi kullanılması veya hiç traş yapılmaması tavsiye edilmektedir. Ayrıca mutlaka kılların temizlenmesi gerekiyorsa cerrahi işlemden hemen önce yapılmalıdır, süre uzadıkça infeksiyon riski artmaktadır (9,19).

c. Operasyon sırasında cilt hazırlığı: İnsizyon bölgesindeki derinin operasyona hazırlanması için birçok antiseptik solüsyon mevcuttur. İyodoforlar, alkol bazlı ürünler ve klorheksidin glukonat bu iş için en çok kullanılan ajanlardır. Alkol kolay bulunabilmesi, ucuzluğu ve hızlı etki etmesi nedeniyle tercih edilen bir antiseptiktir. %70-92'lik solüsyon-

ları bakteri, virüs ve mantarlar üzerine etkilidir (1,2,20).

d. Cerrahi aletlerin sterilizasyonu: Cerrahi aletlerin yetersiz sterilizasyonu CAİ salgını ile sonuçlanır. Basınçlı buhar, kuru sıcak hava, etilen oksid gibi değişik sterilizasyon yöntemleri mevcuttur. Biyolojik indikatörlerle sterilizasyonun yeterli olup olmadığı kontrol edilmelidir. Her hastane kendi sterilizasyon ünitesinin çalışma kurallarını ve programını net bir şekilde belirlemelidir (2,9).

e. Havalandırma: Operasyon odasının içerdiği mikroorganizma düzeyi bu odaya girip çıkan insan sayısı ile direkt ilişkilidir. Bu yüzden en az sayıda personel ile çalışılmaya özen gösterilmelidir. Operasyon odalarında koridor ve diğer bölgelere göre daimi pozitif hava basıncı sağlanmalıdır. Ventilasyon sistemleri saatte minimum 15 kez hava değişimi yapmalı ve 3 kez temiz hava olmalıdır. Laminar air flow sisteminde vertikal veya horizontal olarak resirküle olan hava yüksek etkili partikül hava filtresinden ‘HEPA=high efficiency particulate air’ geçerek ultra temiz hava temin eder. Özellikle protez takılan ortopedik operasyonlarda bu sistem tavsiye edilmektedir (1,2).

f. Cerrahi kıyafetler: Operasyon odasının içinde giyilen rutin giysilerin, kep, maske, galoş kullanımının CAİ açısından risk faktörü olması tartışmalıdır. Cerrahi maskeler konuşma ve aksırma esnasında saçılan mikroorganizmaların yaraya ulaşmasını, başa takılan kepler saçlı derideki mikroorganizmaların yayılımını engeller. Eldiven de hem hastayı hem cerrahi ekibi korur (9,10).

g. Cerrahi el yıkama: Uygun süre ve teknik ile el yıkamanın CAİ açısından önemi büyüktür. Cerrahi ekibin dermatit gibi deri hastalığının olması infeksiyon için risk faktörüdür. Cerrahi el yıkama sırasında cildin fırçalanması mikrotravma ve kolonizasyona neden olduğu için önerilmemektedir. El antiseptisi için alkol, klorheksidin, iyot veya triklosan gibi ajanlar kullanılabilir. Bu ajanların seçimi kadar el yıkamanın süresi ve tekniği de önemlidir. Son yapılan çalışmalar en az iki dakika yıkanmanın eldeki bakteri koloni sayısını azaltmada geleneksel on dakikalık yıkanma kadar etkili olduğunu göstermiştir (9,21).

h. Enfekte veya kolonize cerrahi personel: Aktif infeksiyonları olan veya belli bazı mikroorganizmaları taşıyan cerrahi personelin CAİ’nın ortaya çıkmasına hatta salgınlara neden olabildiği bildirilmiştir. HBV ve HIV ile enfekte personelden eksüdatif lezyonları olanların hastada kullanılacak malzemelerle direkt teması önlenmelidir. HbeAg pozitif olan taşıyıcıların kanla temas ihtimali olan invaziv işlemlerden kaçınması önerilmektedir (22).

i. Asepsi ve cerrahi teknik: Cerrahi ekibin ve anestezi personelinin asepsi kurallarına tam ve mutlak uyması zorunludur. İyi bir cerrahi teknik, cerrahi alan infeksiyon riskini önemli ölçüde azaltmaktadır. Cerrahi girişim esnasında etkin hemostazın sağlanması, hipotermi önlenmesi, dokulara nazik davranılması, uzun süren operasyonlarda hava ile temas eden organların üzerinin ıslak antiseptikli kompreslerle örtülmesi, ölü dokuların cerrahi alandan uzaklaştırılması, uygun diren ve cerrahi dikiş malzemelerinin kullanımı cerrahi tekniğin esaslarıdır (5,9,10).

j. Operasyon süresi: Operasyon süresinin uzaması CAİ riskini artırır. Sürenin uzaması sonucu yarayı kontamine eden mikroorganizmaların sayısında artma, doku hasarında artış, konakçı savunma mekanizmalarında daha fazla süpresyon ve operasyon ekibinde yorgunluğun artması sonucu asepsi tekniğinde aksaklıklar görülebilir. Cerrahi girişim grupları için saptanan standart T süreleri vardır. Bu süre saat olarak National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) sisteminde bildirilen girişimlerin 75. persantilini yansıtır. Operasyon mümkün olduğu kadar bu süreleri aşmamalıdır (1,2,23).

k. Profilaktik antibiyotik kullanımı: Antibiyotik profilaksisi, antibiyotiklerin preoperatif dönemde, henüz infeksiyon gelişmeden önce, dokularda yeterli antibiyotik düzeyleri oluşturarak infeksiyon gelişmesini önlemek amacıyla kullanımı olarak tanımlanır. Burada amaç dokuları sterilize etmek değil, mikroorganizma sayısını konakçının immun sisteminin başa çıkabileceği seviyeye indirmektir. Cerrahi profilaksi (CP), post-operatif dönemde kontaminasyon sonucu gelişen CAİ’larının profilaksisi ile ilgili değildir. Profilakside kullanılacak olan antibiyotik ucuz, yan etkisi en az olan, muhtemel mikroorganiz-

maların hepsini spektrumunda içeren bir ajan olmalıdır. Cilt insizyonunun başladığı anda serum ve dokularda bakterisidal konsantrasyona erişmesi için operasyondan 30-60 dakika önce intravenöz infüzyon şeklinde tek doz verilmelidir. Operasyon dört saatten uzun sürecekse veya kullanılan ajanın yarı ömrü kısa ise ikinci doz uygulanmalıdır. Temiz-kontamine ve kontamine operasyonlarda CP endikedir. Temiz operasyonlarda profilaksi önerilmemekle birlikte infeksiyon varlığının çok ciddi sonuçlar doğurabileceği açık kalp operasyonları, kalp pili takılması, intravasküler prostetik materyel veya eklem protezi operasyonlarında da CP endikedir. Kirli operasyonlarda ise profilaksi değil tedavi planlanmalıdır. Birçok gram olumlu ve olumsuz mikroorganizmalara etkili olan sefalosporinler CP'de ençok üzerinde çalışılan antibiyotiklerdir. Özellikle sefazolin temiz operasyonlarda antibiyotik verileceği zaman ilk tercih edilen ajandır. Penisilin ve sefalosporin allerjisi olanlarda gram olumlu mikroorganizmalar için klindamisin veya vankomisin verilebilir. Sefazolin aynı zamanda temiz-kontamine operasyonlarda da ilk tercih edilen ajandır. Ancak intestinal sistemin distal bölümü olaya karıştıysa sefoksitin anaerobik özelliği nedeniyle tercih edilebilir. Sefalosporin allerjisi varsa klindamisin+metronidazol kullanılabilir. Vankomisin rutin kullanımı hiçbir operasyonda tavsiye edilmez. Ancak metisiline dirençli stafilokokların yaygın olduğu hastanelerde kalp cerrahisinde tercih edilmelidir. Kolorektal cerrahide mekanik barsak temizliği peroral ve/veya parenteral antibiyotik profilaksisi birlikte kullanılır (1, 2, 24, 25, 26).

l. Yararın kapatılması ve pansuman: Kapatılan cerrahi yaraların iyileşmesi uygulanan teknik ve uygulayıcıların deneyimlerine bağlıdır. Cerrahi alan infeksiyonlarının sıklığı değişik tip kapama tekniklerine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Uygun malzeme ile ve aseptik koşullarda yapılmayan pansumanlar infeksiyon riskini artırır. Pansuman yapılmadan önce ve sonra bu işlemi yapan kişinin ellerinin mekanik temizliği çok önemlidir (1, 2, 9).

m. Operasyon sonrası takip: Günümüzde hastaların büyük çoğunluğu birkaç gün içinde taburcu edilmekte, eve çıktıktan sonra gelişen CAİ'nin takibi

zorlaşmaktadır. Bu yüzden hasta ve hasta yakınlarının bu konuda bilgilendirilmesi, operasyonlardan sonra bir ay, protez ve implantlardan sonra bir yıl boyunca hastanın infeksiyon yönünden poliklinik takibi çok önemlidir (10).

KAYNAKLAR

1. Mangram AJ, Horan TC, Pearson, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection 1999. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 1999; 20: 247-278.
2. Uzunköy A. Cerrahi alan enfeksiyonları: risk faktörleri ve önleme yöntemleri. *Ulus Travma Acil Cerrahi Dergisi* 2005; 11: 269-281.
3. Culver DH, Horan TC, Gaynes RP. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure and patient risk index. *Am J Med* 1992; 91: 152-7.
4. Dokuzoğuz B. Cerrahi alan infeksiyonlarında mikrobiyoloji ve epidemiyoloji. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2001; 5: 84-87.
5. Bozfakioğlu Y. Cerrahi alan infeksiyonlarında patogeneze ve sınıflandırma. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2001; 5: 91-94.
6. Kalafat H. Cerrahi profilakside cerrahin beklentisi nedir? Bugün kullanılan profilaksi protokolleri beklentileri karşılıyor mu? XII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongre Kitabı 2005; 18: 97-99.
7. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emory TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections 1992; A modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Am J Infect Cont* 1992; 20: 271-274.
8. Santos KR, Foaseca LS, Bravo Neto GP, Gontijo Filho PP. Surgical site infection: Rates, etiology and resistance patterns to antimicrobials among strains isolated at Rio de Janeiro University Hospital. *Infection* 1997; 25: 217-220.
9. Baskan S. Cerrahi alan infeksiyonlarında risk faktörleri ve cerrahi alan infeksiyonlarını önlemek için önerilen antibiyotik dışı uygulamalar. XII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Kitabı 2005; 18: 88-90.
10. Malone DL, Genuit T, Tracy JK, Gannon C, Napolitano LM. Surgical site infections: Reanalysis of risk factors. *J Surg Res* 2002; 103: 89-95.
11. Ziv Y, Church JM, Fazio VW, King TM, Lavery IC. Effect of systemic steroids on ileal pouch-anal anastomosis in patients with ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 504-508.
12. Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, Mogl M, Langrehr JM, et al. Effect of enteral nutrition and synbiotics on bacterial infection rates after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy. *Ann Surg* 2007; 246: 36-41.

13. Taşbakan MI, Arda B, Yamazhan T, Pullukçu H, Ulusoy S. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği'nde ameliyat sonrası gelişen hastane infeksiyonlarının risk faktörlerine göre değerlendirilmesi. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2004; 8: 292-298.
14. Munoz P, Hortal J, Giannella M, Barrio JM, Rodriquez-Creixems M, et all. Nasal carriage of S. aureus increases the risk of surgical site infection after major heart surgery. *J Hosp Infect* 2007;
15. Vamvakas EC, Carven JH, Hibberd PL. Blood transfusion and infection after colorectal cancer surgery. *Transfusion* 1996; 36: 1000-1008.
16. Fiorio M, Maryaso A, Vigano F, Marchetti F. Incidence of surgical site infections in general surgery in Italy. *Infection* 2006; 34: 310-4.
17. Huchcroft SA, Nicolle LE, Cruse PJ. Surgical wound infection and cancer among the elderly. *J Surg Oncol* 1990; 45: 250-256.
18. Garibaldi RA. Prevention of intraoperative wound contamination with chlorhexidine shower and scrub. *J Hosp Infect* 1988; 11: 5-9.
19. Mishriki SF, Law DJ, Jeffery PJ. Factors affecting the incidence of post-operative wound infection. *J Hosp Infect* 1990; 16: 223-230.
20. Iarson E. Guideline for use of topical antimicrobial agents. *Am J Infect Control* 1988; 16: 253-266.
21. O'Shaughnessy M, O'Malley VP, Corrbert G, Given HF. Optimum duration of surgical scrub-time. *Br J Surg* 1991; 78: 685-686.
22. Uzunköy A. Cerrahi alan infeksiyonlarında ameliyathanenin rolü. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2004; 1: 38-48.
23. Özdemir M, Yensel U, Baykan M. Uzamış ameliyat sürelerinin cerrahi alet bakteriyel kirlenmesine etkileri. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2004; 8: 23.
24. Kılıç D. Cerrahi antibiyotik profilaksisi. XII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Kitabı 2005; 18: 91-96.
25. Sayek İ, Wittmann. Cerrahi antibiyotik profilaksisi. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2001; 5: 95-102.
26. Barnas GP. Suggested recommendations and guidelines for surgical prophylaxis. *MCV & FMLH Antibiotic Guide-Froedtert Medical College* 2000.