

Sibel EL
Figen KAPTAN
Nesrin TÜRKER
Bahar ÖRMEN

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

LYME HASTALIĞI

LYME DISEASE

Anahtar Sözcük: Lyme Hastalığı.

Key Words: Lyme Disease

ÖZET

Lyme hastalığı (LH), kene ısırığı ile bulaşan *Borrelia burgdorferi*'nin (Bb) neden olduğu bir enfeksiyon hastalığıdır. Hastalık genellikle Eritema Kronikum Migrans (EKM) olarak adlandırılan, kenenin ısırığı bölgede ortaya çıkan, karakteristik olarak genişleyen deri lezyonları ile yaz aylarında başlar (Evre I). Birkaç gün ile haftalara varan bir süre içinde (Evre II) spiroket özellikle diğer deri bölgeleri, sinir sistemi, kalp ve eklemler olmak üzere vücudun diğer sistemlerine yayılım gösterebilir. Aylar, yıllar sonra (EVRE III), bazen uzun bir latend periyodu takiben spiroket sıklıkla eklem, sinir sistemi veya deriyi etkileyen persistan hastalığa sebep olabilir. Tanı; karakteristik klinik seyir, endemik bölgede bulunma, EKM'li hastalar dışında Bb'ye karşı pozitif antikor cevabının tanımlanmasıyla konur. Hastalığın tüm evreleri genellikle uygun antibiyotiklerle tedavi edilebilir.

SUMMARY

Lyme disease is an infection which is caused by the tick-borne spirochete *Borrelia burgdorferi*. The illness usually begins in summer with characteristic expanding skin lesion called erythema chronicum migrans (ECM), which occurs at the site of the tick bite (Stage I). Within several days to weeks (Stage II), the spirochete may spread to many other systems, particularly to other skin sites, the nervous system, the heart or the joints. After months to years (Stage III) sometimes following long periods of latent infection, the spirochete may cause persistent disease, most commonly affecting the joints, nervous system, or skin. Diagnosis is usually based on the recognition of characteristic clinical picture, exposure in an endemic area, and except in those with ECM, a positive antibody response to *B. Burgdorferi*. All stages of the disorder are usually curable by appropriate antibiotic therapy.

MİKROBİYOLOJİ

Bornelia burgdorferi bakterisi, silindirik bir protoplazma, onu çevreleyen hücre membranı, flagella ve dış membrandan oluşan bir spirokettir. 11-30 nm uzunluğunda, 0,2-0,3 nm enindedir. 7-11 tane flagellası vardır. En iyi 33 c° de Borbour- Kelly denilen kompleks bir sıvı ortamında ürer. Bugün bilinen tek virulans faktörü spiroketin memeli hücrelerine bağlanmasını sağlayan dış yüzeydeki lipoproteinleridir (1,2).

B. burgdorferi'nin (sensu lato) kompleksinin 3 patojenik grubu vardır;

1. grup: *B. burgdorferi*

2. grup: *B. garinii*

Yazışma Adresi:

Uz. Dr. Sibel EL

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

GSM: 0 532 623 40 96

3.grup: *B. afzeli* (1)

EPİDEMİYOLOJİ ve KLİNİK

B-burgdorferi ile olan zoonotik enfeksiyonlar yaygındır. Kuzey yarımkürenin ılıman bölgelerinde, ABD, Rusya, İskandinav ülkelerinde, Çin ve Japonya'da görülmektedir.

Vahşi hayvanlarda geliştiği bilinmemekle beraber köpek, at, sığır gibi evcil hayvanlarda hastalık yapmaktadır. Vakalar daha çok Mayıs başı Ekim sonu döneminde görülmektedir.

Lyme hastalığı, remisyon ve ekzezbasyonlarla giden evrelerden oluşur. Bu evreler kişilerde çok farklı seyredebilir. Yalnızca bir sistemin kısa süreli tutulumu olabileceği gibi kronik olarak deri, sinir sistemi ve eklemler gibi çoklu tutulumlu klinik tablolar da olabilir (1).

Evre 1 (Erken = Lokalize Enfeksiyon)

Eritema kronikum migrans Lyme hastalığının ilk ve aynı zamanda tanıyı tek başına düşündürecek tek bulgusudur (1,3,4,5). % 70-80 kene ısırığı bölgesindedir. Isırıkta 3-32 gün (ortalama 7) sonra ısırık çevresinde kızarıklık, kırmızının değişik tonlarında yama şeklinde genişleme başlar. En sık sırt, uyluk, kasık, koltuk altı bölgelerinde bulunur. Genişleyen kenar deriden kabarık, kırmızı mavimsi sıcak bir lezyondur. Orta kısım, ısırık bölgesini içerir. Zamanla deri normal rengine dönebilir, periferde eritem halkası kalabilir veya orta kısım nekrotik ve sert hale gelebilir. Yanma, kaşıntı veya ağrı tanımlanır (1). Bu raşlar klasik olarak 5-6cm çaplı homojen halkalar (% 59), ortası eritemli (% 30), ortası silik görünümde (% 9) ya da ortada purpura (% 2) şeklinde görülebilir (6).

Bir çalışmada 1991-2002 yılları arasında Lyme hastalığı olan 1343 olgunun klinik bulguları incelendiğinde %77'sinde EKM tespit edildiği bildirilirken (7), nörolojik bulgusu olan 25 olgunun izlendiği bir başka çalışmada % 64 olarak tespit edilmiştir (8).

Avrupa'da görülen enfeksiyonda tek bulgu EKM olurken, ABD'de lezyon daha yoğun bir inflamasyonla seyretmekte buna ek olarak grip benzeri bulgular, ishal, fotofobi, splenomegali, hepatomegali, lenfadenopati, ılımlı ensefalopati gibi bulgular da sıklıkla eşlik etmektedir.

Erken dönemde kan kültürü ve kültür alınan materyal sayısının (deri gibi) arttırılması ile etken daha yüksek oranlarda üretilebilmektedir (9).

Tedavi edilme bile EKM ve sekonder lezyonlar 3-4 haftada (1 gün- 14 ay) kaybolurlar. Ancak 20

gün süre ile peroral (PO) alınan doksisisiklin, amoksisilin veya sefuroksim aksetil'e iyi yanıt verir, birkaç günde kaybolurlar (1,4,6). Bu dönemde baş ağrısı, ense sertliği olabilir, ancak beyin omurilik suyunda (BOS) hücre saptanmaz.

Evre 2 (Yayılmış Enfeksiyon)

EKM'dan haftalar ya da aylar sonra iskelet – kas bulguları, nörolojik ve kardiyak bulgular ya da bunların çeşitli kombinasyonları ortaya çıkabilir. Bazı hastalarda yalnızca bir tek sistemin kısa süreli tutuluşu veya subklinik enfeksiyon görülürken bazılarında ise aynı anda deri, eklem, kalp ve sinir tutulumu birlikte görülebilir veya 3. evreye kadar asemptomatik kalabilir (1, 7, 10).

İskelet – Kas Bulguları

Hastalığın başlangıcından birkaç hafta ile 2 yıl arasında değişen sürelerde ortaya çıkabilir. Eklemlerde aralıklı artrit ataklarından kronik eroziv sinovite kadar farklı tablolar görülebilirken daha az sayıda hastada ise osteomyelit, myozit, pannikülit, eozinofilik fasiit gelişebilir. Artrit sıklıkla dizde görülür. Dizde efüzyon çok fazla olursa popliteal kistlerin gelişip rüptüre olmasına yol açabilir. Kronik artrit nadirdir (1, 11).

Nörolojik Bulgular

Değişik menenjit bulguları ve üzerine eklenmiş kraniyal veya periferik radikülönöropati en sık rastlanılan bulgulardır. En çok görülen kraniyal nöropati fasiyal paralizidir. Tek veya iki taraflı olabilir, nadiren tek nörolojik bulgu olarak karşımıza çıkabilir.

Menenjitli hastalarda BOS bulguları genellikle şu şekildedir: Hücre: 100/mm³, Hücre tipi: mononükleer, Protein: yüksek Şeker: normal (1). Lyme hastalığının nörolojik bulguları ile seyreden 25 hastalık bir çalışmada menenjit tanısı 5'inde klinik, 22'sinde ise BOS incelenerek konulmuştur. Bu hastaların BOS incelemelerinde Hücre: ortalama 132/mm³ lenfosit ağırlıklı, Protein: ortalama 1,2g/Lt, Şeker: normal saptanmıştır. Sekiz hasta ile fasiyal nöropati en çok görülen kraniyal nöropati olmuştur. Bunu 2 hasta ile 6. sinir tutulumu, birer hasta ile de 3, 4 ve 8. sinir tutulumu izlemiştir (8).

Spirokete karşı BOS'da spesifik Ig M, G ve A antikorları ve Bb'ye ait spesifik oligoklonal bant gösterilebilir (1). Bahsedilen çalışmada da 25 hastanın 11'nin BOS'unda oligoklonal bant içeren Ig G'ler saptanmıştır (8). Bu hastaların Lyme hastalığı tanısı; 17 hastada indirek

immünflorasans testi ile anlamlı olarak artmış antikor titreleri, 11 hastada ise BOS'da 1/4 ve üzerindeki antikor titreleri ile konulmuştur (8).

EKM'dan haftalar, aylar sonra gelişebilen menenjit, kraniyal ve periferik radikülanöropatilerin dışında ensefalit, kore, myelit, mononöritis multipleks de görülen tablolar arasındadır. 25 hastalık seride EKM'dan sonra en geç 6 ay (2 hasta) içinde ortaya çıkmıştır. Menenjitin yanı sıra 16 hastada çok ağrılı radikülit, 6 hastada atipik poliradikülanörit, 2 hastada da beyaz cevher demyelinizasyonu ile giden ensefalit saptanmıştır (8).

İkinci evrede görülen meningo-radikülanöritis (Garin-Bujadoux-Banwarth sendromu) Lyme hastalığı için tanımlanmıştır. Ağrılı radikülit, başağrısı olmadan BOS'da lenfosit hücre artışı, kraniyal nörit mevcuttur (1,3).

Kardiyak Bulgular

Hastalığın başlangıcından sonraki birkaç hafta içinde ve en sık olarak da atrioventriküler blok şeklinde karşımıza çıkmaktadır (1, 3, 7, 10). Birinci derece Wenckebach veya tam kalp bloğu şeklindedir. Tutulum süresi genellikle kısa sürelidir (3 gün – 6 hafta). Kalp pili takılması gereksizdir.

Diğer Sistem Bulguları

Bu evrede en sık rastlanılan göz bulgusu konjoktivittir (1, 3, 10). Daha nadir iritis bunu takiben panoftalmi, eksüdatif retina dekolmanı ile beraber koroidit ve sifilisteki gibi interstisyel keratitli hastalar da bildirilmiştir.

Bu dönemde orta dereceli hepatit de karşımıza çıkabilir. Karaciğer fonksiyon testleri yükselir ve tekrarlayan hepatit atakları olabilir (1).

Bazı hastalarda sıklıkla kulak memesi, meme başı bölgesi ve genital bölgede olan yumuşak, elastik kıvamlı, mavimsi-kırmızı tümörlere benzeyen miliyer yayımlı lenfadenozis beninga kutis olarak adlandırılan lezyonlar da görülebilir (1,5).

Üçüncü Evre (Geç= Persistent Enfeksiyon= İnataç Enfeksiyon)

Hastalığın başlangıcından 1 yıl ya da daha uzun bir süre sonra başlar. Hastada Lyme hastalığının bir dönemi veya bütün dönemlerin bulguları bulunabilir. Ya da 2. veya 3. döneme kadar herhangi bir bulgu görülmez. Bu nedenle hastalığın tüm dönemlerini iyi tanımak gerekir.

Üçüncü dönemde artrit, santral sinir sistemi ve deri belirtileri görülebilir. Artrit, çoğunluğu büyük eklemlerde, özellikle dizdedir. Tek ya da iki taraflı olabilir. Şişlik, sıcaklık ön plandadır. Nadiren kırmızıdır. Eklem sıvısında lökosit sayısı mm³ de 500-110.000 arasındadır. Tekrarlamalarla nüks sayıları giderek azalarak sürer. Hastaların % 10'unun da eklem enfeksiyonu tedaviye rağmen inatçı bir şekilde sürebilir. Ancak kronikleşme gösterilmemiştir. (1,6,11).

Başlangıçta etkenin direk kendisine bağlı olarak oluşan artrit, vücutta bulunduğu sürece dış membran proteinlerinin antijenik varyasyon göstermesi ile yeni immün yanıtlar başlatarak yeni artrit ataklarına neden olur (1).

Tedaviye dirençli Lyme artritinde genetik duyarlı bireylerde bakteri Osp A'nın (outer surface protein) 164-175 peptidinin T hücre epitopi ile konak organizma proteinleri arasında moleküler benzerlik nedeniyle otoimmünite gelişerek inflamasyon olmaktadır.

Nörolojik Bulgular

İkinci döneme ait nörolojik bulgular, haftalar, aylar sonra düzeler, tekrarlar veya kronikleşir. Nörolojik defisit kalıcı ve progresif olması 3. döneme ait olduğunu düşündürür. Tek başına ortaya çıktığında tanı koymak zordur.

Progresif ensafalomyelit geç sendromlardan en iyi bilinendir. Spastik paraparezi, mesane disfonksiyonu, ataksi, 7. ve 8. sinir tutulmuşu veya demans dahil bilme ve kavramayla ilgili bozukluklar vardır.

En büyük tanı problemi; Lyme hastalığının bilinen klinik semptomları kaybolduktan sonra beliren santral sinir sisteminin hafıza kaybı, somnolans, davranış değişiklikleri ile seyreden sinsi semptomlu hastalarda ortaya çıkmaktadır. Beyin tomografisi ve beyin manyetik rezonans (MR) incelemeleri normal olabilir, non-spesifik bulgular saptanabilir. BOS'da B.burgderferi' ye karşı Ig G antikorları pozitifdir.

Tekrarlayan hepatitler Lyme hastalığının 2. dönem bulgusu olmakla beraber 6 yıl sonra bile gelişebilmekte, hastada ateş, karın ve ekstremitelerde makülopapüler eritematöz lezyonlar da görülebilmektedir. Kanda Bb'ye karşı Ig M negatif ve Ig G titleri artan dilüsyonlarla tespit edilmektedir. KC biyopsisinde spiroketler gösterilebilmiştir.

Cilt lezyonu olarak persistan enfeksiyonu en iyi gösteren Akrodermatitis kronika atrofikans'tır (1,

5). Sinsi başlayan, ağrılı, donuk kırmızı renkte nodül ve plaklar şeklindedir. Tek veya daha fazla, sıklıkla ayak ve alt ekstremitelerde, bazen tüm vücutta yaygın olabilir. Başlangıçtan 10 yıl sonra bile bu lezyonlarda B. burgdorferi soyutlanabilmiştir.

TANI

- 1- Anamnez ve klinik tanı
- 2- B. burgdorferi izolasyonu
- 3- Non – spesifik laboratuvar bulguları
- 4- Serolojik testlerKene ısırığı öyküsü araştırılmalıdır. Hastaların ancak üçte biri ısırığı hatırlayabilir. EKM Lyme için özgül bir bulgudur.

Tanısı klinik olarak konulur.

Etken, Borbour -Steenner – Kelly adlı selektif besilerinde 33 °C ürer. Hastalığın başlangıcında primer lezyonun kenarından iğne ile alınan aspirasyon mayisinde ve kandan üretilir (1, 2).

Gelecekte otomatize edilmiş kültür metotları ile üreme moleküler yöntemlerle saptanabilecektir (9). EKM'li hastaların % 50'sinde kanda üretililebileceği belirtilirken (1), Nadelman ve arkadaşlarının erken Lyme hastalığı olarak belirlediği grupta kan kültürü pozitifliği % 68 olarak bulunmuştur (2). Ancak deri dışı bulguları olan hastalarda kültür sonuç vermez (1, 9).

Erken dönemde sedimantasyon hızında artış, AST'de yükselme, hafif anemi görülebilir.

Serolojik testler Lyme hastalığında çok önemlidir. Anamnez, klinik tablo ve EKM'li olanlar dışında tanı antikor yanıtının olması ile konulur.

Hastalık kontrolü ve önleme merkezi, serolojik testler için örneklerin önce ELİSA ile test edildiği ve daha sonra pozitif veya şüpheli olanların Western blot ile test edildiği iki test yaklaşımını önerir.

İnfeksiyonun ilk 1-2 haftasında hastaların ancak % 20-30'unda IgM pozitifliği saptanır. 2-4 hafta ve sonrasında ise hastaların % 70-80'i pozitifdir (1,2). Antibiyotik tedavisi sonucu değiştirmez. İnfeksiyon bir aydan daha uzun süreli ise Ig M baktırlmaz, Ig M'leri negatif olsa bile hem kanda hem de BOS'ta serolojik testleri araştırmak gerekir. Bir çalışmada izlenen hastaların % 40'ında hem kanda yüksek spesifik IgM, hem de BOS da spesifik Ig G titreleri gösterilirken % 40'ında ise kanda IgM negatif, BOS' da Ig G pozitif bulunmuştur. % 20 sinde ise kanda yüksek spesifik IgM titrelerine karşın BOS'

da Ig G saptanamamıştır (12). Bu çelişkilere karşın nöroborrelioziste tanıda BOS'da B.burgdorferi'ye karşı Ig G saptamak hala altın standarttır (1, 12). Ancak kronik nöroborrelioziste daha az sıklıkta pozitifdir (1). Avrupa'da nöroborreliozis tanısı için anti-Borrelia antibody index (AI) kullanılmaktadır. Daha önceki çalışmalar bu indeksin sensitivitesinin % 55-80 arasında olduğunu göstermiştir (13).

Nöroborreliozisli ve BOS'da antikor bulunan 123 hastanın incelendiği bir çalışmada hastaların tümünde AI bakılmış ve bu testin sensitivitesi % 75, spesifitesi % 97 olarak belirlenmiştir (13).

Bu çalışma sonucunda nöroborrelioziste kesin tanı kriterleri konusunda hala belirsizliklerin olduğu ve tanı için günümüzdeki mevcut veriler eşliğinde aşağıda belirtilen 5 koşuldan 4' ünün aranması gerektiği önerisi getirilmiştir.

- 1- Geçmişte nöroborreliozis öyküsünün olmaması
- 2- BOS' da pozitif seroloji (ELİSA ile)
- 3- Pozitif anti- Borrelia antibody index (AI)
- 4- Spesifik antibiyotik tedavisinden yarar görme
- 5- Farklı tanıların olmaması

Bu tanı kriterlerin prospektif olarak geniş çaplı araştırmalarla test edilmeye ihtiyacı olduğu da belirtilmektedir (13).

Bir başka çalışmada ise semptom süresinin 6 haftadan daha kısa olduğu hastalarda AI' in sensitivitesi % 74, semptom süresi 6 hafta ve daha uzun süreli olduğunda ise % 100 olarak belirlenmiştir AI negatif tespit edilen hastalar AI pozitif olan hastalar ile kıyaslandığında BOS' da hücre sayısı ve protein düzeyi düşüktür (14).

Lyme artritinde ise PCR (polymerase chain reaction) ile özellikle tedavi edilmemiş olgularda % 80'lere varan oranlarda sinovyal membran örneklerinde ve eklem sıvısında B- burgdorferi DNA'sı tespit edilebilir. Ancak rutin ve yaygın olarak kullanılması yakın gelecekte mümkün olabilecektir. Halen kullanılan en önemli test B- burgdorferi için olan serolojik testlerdir. Negatif sonuç Lyme artritini ekarte ettirir. Ancak tek başına pozitif seroloji Lyme hastalığına ait belirtiler yoksa klinik semptomlar eşliğinde çok dikkatli yorumlanmalıdır (11).

PCR'ın sensitifliği deri dışı bölgelerden elde edilen materyallerde oldukça düşük olmakla beraber sinovyal sıvıda % 90'nın üzerine çıkmaktadır. Dolayısı ile tedavi edilmemiş ve kısmen tedavi edilmiş ve immunoblot ile Ig G (+)

olan Lyme artritli hastalarda klinik tanıyı doğrulamak için uygun bir testtir (9). Seroprevelansı araştırmak üzere yapılan çalışmalarda seropozitif olguların yarısından fazlası hastalık belirtilerini hatırlamamıştır. Eğer geçmiş veya asemptomatik enfeksiyonlu hastalar başka bir hastalığın sebep olduğu belirtilere sahipse tehlikeli olan nokta belirtilerin yanlış bir şekilde Lyme hastalığına bağlanmasıdır. Rekombinant spirotekal proteinler ve spesifik sentetik peptitler kullanılarak hazırlanan 2. kuşak serolojik testler tanıda olumlu sonuç vaat etmektedir (1,9).

Tedavi :

Lyme hastalığında oral penisilin V, amoksisilin, sefuroksim aksetil, seftriakson ve tetrasiklinler erken dönemde ilk tercih edilecek antibiyotiklerdir. Oral makrolidlerin etkisi bu antibiyotiklere göre daha azdır (1, 5, 15, 16).

Lyme hastalığının bütün evrelerinde antibiyotik ile tedavi yararlı olabilmekle beraber en iyi yanıt erken dönemde alınır (1,3).

Lyme artritinde tedavide oral yol tercih edilirken nöroborrelioziste genellikle parenteral tedavi uygulanır(15).

Erken İnfeksiyonda (Lokal veya Yayılmış) Tedavi

Yetişkinler

1-Doksisiklin	2x100mg P.O	14-21 gün
2-Amoksisilin	3x500mg P.O	14-21 gün

Doksisiklin veya amoksisiklin alerjisinde alternatif:

3-Sefuroksim aksetil	2x500mg P.O	14-21 gün
4-Eritromisin	4x250mg P.O	14-21 gün

Hamile kadınlar ve 8 yaş ve altı çocuklar

1-Amoksisilin	3x250 mg P.O	14-21 gün
Penisilin alerjisi varsa		
2- Sefuroksim aksetil	2x125mg	14-21 gün
3- Eritromisin	250mg x 3 veya 30 mg /kg	14-21 gün

Artrit (Kronik veya İntermitant)

Doksisiklin	2x100mg P.O	30-60 gün
Amoksisilin	4x500mg P.O	30-60 gün
Seftriakson	2gr /gün IV	14-28 gün
Penisilin (+ 20 milyon IV/ 4' e bölünmüş doz larda /gün		14-28 gün.

Nörolojik Bozukluklar

Seftriakson 2gr /gün / Tek /IV	14-28 gün
	14-28 gün

Penisilin G 20 milyon /4'e bölünmüş dozlarda /gün IV

Seftriakson veya penisilin alerjisinde: 14-28 gün

Doksisiklin 3x100mg /gün/P.O 14-28 gün

Kardiyak Bozukluklar

- A) 1° AV blok (P-R aralığı >0.3 sn)
Erken enfeksiyondaki gibi oral tedavi
B) Yüksek derecedeki A.V blok

Seftriakson 2gr /gün / tek doz /IV 14-21 gün

Kardiyak moniterizasyon önerilir. Kalp pili takılması gerekli değildir. Penisilin G 20 milyon /4' e bölünmüş dozlarda / gün IV 28 gün. Verilen tedavilerin herhangi birinde başarısızlık olursa 2. tedavi kürü gerekebilir.

KAYNAKLAR

- 1- Stere A-C. Borrelia burgdorferi (Lyme disease) In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R(Eds) Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases Sixth Ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 2798-2807.
- 2- Nadelman RB, Nowakowski J, Forseler G ,Goldberg NS, Bittkars, at all. The clinical spectrum of early Lyme borreliosis in patients with culture confirmed erythema migrans. American Journal of Medicine 1996; 100: 502-508.
- 3- Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis. Lancet 2003; 362: 1639-1647.
- 4- Edlow JA. Erythema migrans. Medical Clinics of North America 2002; 86: 239.
- 5- Scarpa C, Trevison G, Stinco G. Lyme Borreliosis. Dermatol Clin 1994; 12(4): 669-685.
- 6- Feder HM, Abeles M, Bernstein M, Whitaker- Worth D, Grant Kels JM. Diagnosis, treatment and prognosis of erythema migrans and Lyme arthritis. Clinics in Dermatology 2006; 24: 509-520.
- 7- Vorob' eva NN, Sumliavaia ON. Clinical manifestations in acute Lyme diseases Med Parazitol 2003; Oct-Dec(4): 3-7.
- 8- Ragnaud JM, Mortat P, Buisson M, Ferrer X, Orgogozo JM, at all. Neurological features of Lyme disease in 25 cases. Revue de Medecine Interne 1995; 16: 487-494.
- 9- Aguero- Rosenfeld ME, Wang GO, Schwartz I, Wormser GP. Diagnosis of Lyme borreliosis. Clinical Microbiology reviews 2005; 18: 484.
- 10- Schnarr S, Franz JK, Krause A, Zeidler H. Infection and musculoskeletal conditions: Lyme borreliosis. Best Pract Res Clin Rheum 2006; 20: 1099-1118.
- 11- Krause A, Herzer P. Early diagnosis of Lyme arthritis. Zertsch hrift Fur Rheumatologie 2005; 64: 531-537.
- 12- Roux F, Boyer E, Jaulhac B, Dernis E, Closs- Prophette F, at all. Lyme meningoradiculitis: prospective evaluation of biological diagnosis methods. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2007; 26: 685-693.
- 13- Blanc F, Jaulhac B, Fleury M, de Seze J, de Martino SJ, at all. Relevance of the antibody index to diagnose Lyme neuroborreliosis among seropositive patients. Neurology 2007; 69: 953-958.
- 14- Ljostad U, Skarpaas T, Mygland A. Clinical usefulness of intrathecal antibody testing in acute Lyme neuroborreliosis. European Journal of Neurology 2007; 14: 873-876.
- 15- Mohseni Zadeh M. Treatment and follow up disseminated and late Lyme disease. Med Mal Infect 2007; 37: 368-380.
- 16- Loewen PS, Marra Ca, Marra F. Systematic review of the treatment of early Lyme disease. Drugs 1999; 57: 157-173.

N. Ersöz İNCE*
M. Lütfi ÇAMLI*
Ferit SOYLU*
Levent ERKAN*
F.Demet İNCE**
Didem ÖZTÜRK*
Fatih GÜNDOĞDU*

*II.Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İzmir

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

SERUM HOMOSİSTEİN, FOLAT VE VİTAMİN B12 DÜZEYLERİNİN ABORTUS İLE İLİŞKİSİ

Correlation of SERUM HOMOCYSTEİN, FOLAT, VİTAMİN B12 levels and abortion

ÖZET

A bortus etiyolojik nedenleri arasında maternal trombofilinin ve hiperhomosisteineminin yer aldığı varsayılmaktadır. Gebeliğin ilk üç ayı içerisinde homosistein seviyesine bakılarak gebeliğin seyri konusunda öngörü sağlanıp sağlanamayacağı halen araştırılmakta olan bir konudur. Çalışmamızın amacı hemostaz parametreleri, serum homosistein, folat ve vitamin B12 düzeyleri ile abortus arasındaki ilişkiyi araştırmak ve komplikasyonlu gebeliğin seyrini belirleyebilecek serum homosistein düzeylerini saptamaktır. Çalışmamıza 5-13. gebelik haftaları arasındaki abortus imminens, inkomplet abortus ve fetal kalp atımı izlenmeyen missed abortus tanısı alan toplam 102 hasta ve 5-12. gebelik haftaları arasındaki sağlıklı 33 gebe dahil edildi. Kontrol grubu ve abortus imminens grubu 20. gebelik haftasına kadar izlendi. Missed abortus ve inkomplet abortus gruplarına gerekli tıbbi girişimler yapıldı. Tüm abortus gruplarında serum homosistein düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek, serum folat ve vitamin B12 düzeyleri anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$). Yapılan ROC analizine göre, gebeliğin ilk üç ayında abortus tanısı alan gebeleri, normal seyreden gebeliklerden ayırmak için serum HCY eşik değeri 9.37 $\mu\text{mol/L}$ olarak saptandı. Çalışmamızda serum homosistein düzeylerinin, gebeliğin seyrini belirlemede yol gösterici olabileceği sonucuna varıldı. Ayrıca abortus imminens, inkomplet abortus ve missed abortus tanısı alan gebelerde folik asit ve B12 vitamininin hiperhomosisteinemi için kullanılabileceği düşünüldü. Gelecekte serum homosistein düzeylerinin obstetrikte önemini belirleyecek daha çok sayıdaki klinik çalışma ile bu konunun aydınlatılabileceği düşünülmektedir.

ABSTRACT

Maternal thrombophilia and hiperhomocysteinemia are thought to be situated in etiology of abortion. By looking to the homocystein level in the first trimester, a prescience about progress of pregnancy can be provided or not is still a researching subject. Our study's target is to research the relation between abortion and blood homocystein, folat, vitamin B12, hemostatic parameters and to determine the blood homosistein levels that can show the progress of pregnancy with complication. In all 102 patients which have taken diagnosis of abortion imminens, incomplete abortion and missed abortion between 5-13 weeks' gestation and 33 healthy pregnant between 5-12 weeks gestation are included to our study. Control group and abortion imminens group are observed to the 20th week of pregnancy. Necessary medical processes are done to the missed abortion and incomplete abortion groups. In all abortion groups blood homocystein levels are found meaningful higher, blood folat and vitamin B12 levels are found meaningful lower than the levels of control group ($p<0.05$). According to ROC analysis to discriminate normal pregnancy from abortion in the first trimester blood HCY cutoff value is determined as 9.37 mmol/l . As a result; the level of blood homocystein can help us to determine the progress of pregnancy. Also folic acid and vitamin B12 can be used to prevent hiperhomocysteinemia in abortion imminens incomplete abortion and missed abortion.

Anahtar Kelimeler: Abortus, folik asit, homosistein, vitamin B12

Key Words: Abortion, folic acid, homocystein, vitamin B12

Yazışma Adresi:

M.Lütfi Çamlı
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2.Kadın
Hastalıkları ve Doğum Kliniği
Tel:0532 3428691

GİRİŞ

Abortus çok eskiden beri bilinen, tanımlanmış bir klinik olgudur. Antenatal dönemin, birinci ve ikinci trimesterinde kanama yapan nedenler arasında ilk sırayı alır. Kanama yapmasının dışında oluşturduğu birçok komplikasyonla da önemli bir obstetrik patoloji niteliğini taşır. Abortus insidansı, klinik tanısı konmuş gebeliklerde, yaklaşık %15'tir. Buna karşılık çok erken ve sıklıkla fark edilmemiş abortus insidansının ise, bu orandan iki-üç kez fazla olduğunu gösterilmiştir.

Abortusların etyolojik faktörleri oldukça fazladır. Maternal trombofili, etken olduğu plasental perfüzyon bozukluğundan dolayı ilk trimesterde erken gebelik kayıplarının önemli nedenlerinden biridir(1). Maternal trombofili nedenleri arasında yer alan hiperhomosisteinemi ise genel populasyonda % 2-3 sıklıkla görülmektedir (2). Hiperhomosisteinemide zararlı etkiler başlıca iki şekilde meydana gelebilir. Birincisi; homosistein (HCY)' nin oksidasyonu ile oluşan serbest radikaller damar endoteli üzerine toksik etki yapabilir, ikincisi; HCY' nin pıhtılaşma mekanizması üzerine yaptığı bozucu etki nedeniyle normalde antitrombotik etkisi baskın olan damar endotelini trombotik hale getirerek damar içinde pıhtı oluşma eğilimini artırabilir. HCY' in damar endoteli üzerine diğer olumsuz etkisi nitrik oksit üretimi ve üretilen nitrik oksitin biyoyararlılığını azaltma olasılığıdır. Nitrik oksit, vücudun tüm sistemlerinde (örneğin damar direnci, trombosit agregasyonu, bağışıklık sistemi, sinir iletimi ve çeşitli hormonların üretilmesi) yaşamsal dengenin korunmasında anahtar rol oynamaktadır(3).

Normal bir gebelikte, uygun plasental perfüzyonun gelişmiş olması en önemli faktörlerden biridir. Hiperhomosisteineminin hem plasental vasküler yapıyı hem de trombolitik aktiviteyi etkileyerek plasental yetmezlik yapabileceği ve abortusa neden olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızın amacı serum homosistein ve homosistein metabolizmasında rol oynayan serum folat ve vitamin B12 düzeyleri ile abortus arasındaki ilişkiyi araştırmak ve komplikasyonlu gebeliğin seyrini belirleyebilecek serum homosistein düzeylerini saptamaktır.

MATERYAL ve METOD

Çalışmamıza 2004-2006 tarihleri arasında, hastanemiz Kadın Doğum Acil Servisine vajinal kanama ve/veya karın ağrısı şikayet ile başvuran

5-13. gebelik haftaları arasındaki 121 hasta dahil edildi. Tüm vakaların demografik özellikleri (yaş, gravida, parite, abortus, küretaj), son adet tarihi, daha önceden geçirilmiş bir uterin operasyon olup olmadığı, daha önceki doğum şekli, gebelikte ilaç (folik asit, vitamin B12 v.s.) kullanımı kaydedildi.

Tüm hastalara dorsolitotomi pozisyonunda pelvik muayene uygulandı. Vajinal kanamaya neden olabilecek servikal karsinom, ülser, polip, erezyon, vajinal laserasyon, vajinit gibi faktörler ekarte edildi. Transvajinal ultrasonografik inceleme ile gebelik haftası, fetal kalp aktivitesi değerlendirildi. Adneks ve uterus (uterin anomaliler v.s.) ait patolojik bulgular kaydedildi. Pelvik muayene ve ultrasonografik inceleme sonucu trofoblastik hastalık, anembriyonik gebelik, ektopik gebelik tanısı konan gebelikler ve çoğul gebelikler çalışmadan çıkarıldı. Abortus imminens ve incomplet abortus tanısı alanlar ile fetal kalp atımı izlenmeyen missed abortus olan toplam 102 hastadan çalışma grubu oluşturuldu. Antenatal takipleri için Obstetrik Polikliniğine başvuran 5-12. gebelik haftaları arasındaki, sağlıklı 33 gebeden kontrol grubu oluşturuldu. Kontrol grubu ve abortus imminens grubu 20.gebelik haftasına kadar izlendi. Kontrollerini aksatan gebeler aranarak gebeliklerinin akibeti öğrenildi ve bulgular kaydedildi. Missed abortus ve incomplet abortus gruplarına gerekli tıbbi girişimler yapıldı.

Abortus imminens, incomplet abortus ve missed abortus olan hastalardan tanı konulduktan hemen sonra serum homosistein, B12 vitamin ve folat düzeyleri için vakumlu jelli tüplerine; protrombin zamanı, aktive parsiyel protrombin zamanı ve fibrinojen analizleri için sitratlı tüplere venöz kan alındı. Düz kan ve sitratlı kan örnekleri 1500g de 10 dk santrifüj edildikten sonra serum ve plazma ayrılıp çalışma gününe kadar -20°C'de dondurularak saklandı.

Numunelerdeki serum homosistein, B12 vitamin ve folat düzeyleri Advia Centaur (Bayer Diagnostics, Germany) cihazında kemilüminesan yarışmalı immünölçüm tekniği ile ölçüldü. Serum homosistein, B12 vitamin ve folat için referans düzeyleri sırasıyla 3.7-13.9 µmol/L, 211-911 pg/ml ve >5.38 ng/ml idi. Numunelerdeki protrombin zamanı ve aktive parsiyel protrombin zamanı ve fibrinojen analizleri ACL Advance (Beckman Coulter Diagnostic, USA) cihazında çalışıldı. Protrombin zamanı ve aktive parsiyel

protrombin zamanı ve fibrinojen analizleri için referans değerler 11.26-14.84 sn, 21.8-33.5 sn ve 212-488 mg/dl idi.

Toplanan verilerin istatistiksel değerlendirilmesi, Windows XP altında çalışan SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 11.0 programı kullanılarak yapıldı.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (ortalama, standart sapma) yanı sıra PTZ, APTZ, fibrinojen düzeyleri, serum homosistein, folat ve vitamin B12 düzeyleri açısından kontrol grubu ile her bir abortus grubu arası karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizinin Dunett Testi, abortus grupları arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizinin Tukey çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Normal devam eden gebelerle düşük yapanların ve folik asit kullananlarla kullanmayanların karşılaştırılmasında Student T test kullanıldı. Sonuçlar, $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı olarak değerlendirildi. Abortus ve normal gebelerin serum HCY değerleri için eşik noktası, duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif olabirlik değerleri ve görel risk (rölatif risk) hesaplandı.

BULGULAR

Olguların tanımlayıcı özellikleri Tablo 1' de gösterildi. Çalışmamıza göre grupların dağılımı açısından, gruplar arasındaki maternal yaş, gebelik haftası, gravida, parite ve abortus sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Tablo 1: Olguların tanımlayıcı özellikleri

	Abortus imminens	Abortus inkompletus	Missed abortus	Kontrol grubu	F	P
N(%)	35 (25.9)	34 (%25.2)	33 (24.4)	33 (24.4)	0.85	>0.05
Yaş	26.6±5.4	26.3±6.1	26.9±6.8	25.0±5.1	0.63	>0.05
Gebelik haftası	7.5±1.9	7.9±1.3	7.9±1.2	7.3±1.9	0.96	>0.05
Gravida	2.6±1.8	2.4±2.2	2.2±1.6	2.0±1.3	0.50	>0.05
Parite	1.2±1.2	0.7±1.1	0.9±1.1	0.9±1.1	0.70	>0.05
Abortus	0.4±0.8	0.6±1.1	0.3±0.7	0.1±0.3	1.52	>0.05

Abortus gruplarının her biri ayrı ayrı kontrol grubu ve diğer abortus grupları ile "Çoklu karşılaştırma testi" ile değerlendirildi. Tablo 2'de görüldüğü gibi kontrol grubu ile her bir abortus grubu arasında serum homosistein, folat ve vitamin B12 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanırken ($P < 0.05$), abortus grupları içinde anlamlı fark bulunmadı ($P > 0.05$). PTZ, APTZ ve fibrinojen ölçümleri açısından tüm gruplar karşılaştırıldığında anlamlı

bir fark olmadığı gözlemlendi.

Tablo 2: Çoklu karşılaştırma testi ile grupların değerlendirilmesi

Çoklu karşılaştırma testi (P değeri)	Homosistein	Folat	Vitamin B12
Kontrol ve Abortus Imminens	< 0.05	< 0.05	< 0.05
Kontrol ve Abortus Inkompletus	< 0.05	< 0.05	< 0.05
Kontrol ve Abortus Missed	< 0.05	< 0.05	< 0.05
Abortus Imminens ve Abortus Inkompletus	> 0.05	> 0.05	> 0.05
Abortus Imminens ve Abortus Missed	> 0.05	> 0.05	> 0.05
Abortus Inkompletus ve Abortus Missed	> 0.05	> 0.05	> 0.05

Kontrol grubunun serum homosistein değerlerinin tüm abortus gruplarından anlamlı derecede düşük olduğu; serum folat ve vitamin B12 değerlerinin tüm abortus gruplarından anlamlı derecede yüksek olduğu Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3: Kontrol grubu ile abortus gruplarının PTZ, APTZ, fibrinojen düzeyleri, serum homosistein, folat ve vitamin B12 düzeyleri

	Abortus imminens	Abortus inkompletus	Missed abortus	Kontrol grubu	F	P
PTZ (sn)	10.88±2.75	10.56±2.17	10.36±2.04	10.26±0.61	0.59	> 0.05
APTZ (sn)	26.89±3.37	27.49±3.78	27.96±3.69	28.82±2.39	1.97	> 0.05
Fibrinojen (mg/dl)	364±38	367±37	366±35	383±48	1.67	> 0.05
Homosistein (µmol/L)	12.14±2.33	11.47±3.35	11.83 ±2.90	9.44±2.92	5.88	< 0.05
Folat (ng/ml)	6.00±1.58	7.17±2.09	6.99 ±2.49	10.82±6.73	5.50	< 0.05
Vitamin B12 (pg/ml)	227±86	251±92	244±70	306±86	10.43	< 0.05

Missed abortus ve abortus inkompletus grubunda gebelik kaybı kesin olmakla birlikte kontrol grubu içinde abortuslar, abortus imminens grubu içinde de sağlıklı devam eden gebelikler vardı. Normal seyreden gebeliklerin sayısı 46, abortus ile sonuçlanan gebeliklerin sayısı ise 89 idi (Tablo 4). Serum homosistein, folat ve vitamin B12 düzeyleri açısından normal gebelik grubu ile abortus grubu arasındaki fark anlamlı bulundu (Tablo 5).

Tablo 4: Çalışma grubunun gebelik sonuçları

	Abortus imminens	Abortus inkompletus	Missed abortus	Kontrol grubu	Toplam
Çalışma başındaki sayı	35	34	33	33	135
Devam eden gebelik sayısı	14	0	0	32	46
Gebelik kaybı sayısı	21	34	33	1	89

Tablo 5: Normal seyreden gebeliklerin abortus yapanlarla karşılaştırması

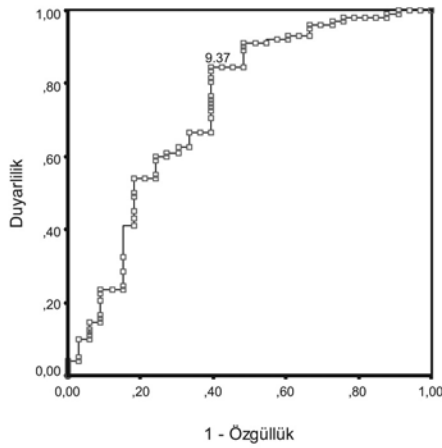
	Normal (43)	Abort (89)	P
Yaş	25.3±5.2	26.7±6.1	> 0.05
Gebelik haftası	7.34±1.94	7.84±1.50	> 0.05
Homosistein (µmol/L)	10.39±3.29	11.88±2.84	< 0.05
Folat (ng/ml)	9.35±6.17	6.87±2.20	< 0.05
Vitamin B12 (pg/ml)	281±89	244±85	< 0.05
PTZ (sn)	10.24±0.97	10.67±2.43	> 0.05
APTZ (sn)	28.4±2.9	27.4±3.5	> 0.05
Fibrinojen (mg/dl)	369±48	371±36	> 0.05

Normal seyreden gebelik grubunu abortus gruplarından ayırmak için Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrisi elde edildi ve eğri altında kalan alan 0.734 olarak saptandı. ROC eğrisine göre özgülük ve duyarlılığın optimum olduğu ve pozitif olabilirlik oranının (pozitive likelihood ratio) en yüksek olduğu eşik değeri 9.37 $\mu\text{mol/L}$ bulundu (Tablo 6)(Şekil 1).

Tablo 6: Kontrol ve tüm abortus gruplarının serum homosistein düzeylerinin karşılaştırılması

Eşik değeri ($\mu\text{mol/L}$)	Duyarlılık	Özgüllük	Pozitif olabilirlik oranı
8.99	84	52	1.74
9.03	84	54	1.85
9.14	84	58	1.99
9.37	84	61	2.14
9.65	83	61	2.11
9.84	81	61	2.07
9.94	80	61	2.04

Şekil 1: Kontrol ve tüm abortus gruplarında serum homosistein düzeyleri için ROC eğrisi



Tüm hasta grubu içinde 83 Folik asit kullanan gebe ile kullanmayan 52 gebenin karşılaştırmasında ise serum homosistein düzeyi Folik asit kullanan grupta anlamlı derecede düşük olarak saptandı (Tablo 7).

Tablo 7: Gebelerde Folik asit kullanımı

	Folik asit (+)	Folik asit (-)	P
N=135	83	52	
Homosistein ($\mu\text{mol/L}$)	9.52±1.80	13.99±2.59	< 0.05
Folat (ng/ml)	8.34±5.08	6.71±1.56	< 0.05
Vitamin B12 (pg/ml)	277±96	224±63	< 0.05

TARTIŞMA

Plazma HCY seviyesinin yükselmesi ile erken gebelik kayıpları arasındaki ilişki ve bunun patogenetik mekanizması ile ilgili yapılan çok sayıda çalışmada; hiperhomosisteineminin desidua ve koryon damarlarında hasara yol açtığı ve gebeliğin implantasyonunu bozduğu (4), avasküler villuslarda neden olduğu ya da vaskülerize villuslarda damarlanma yoğunluğunu azalttığı (2), embriyotoksik olduğu vurgulanmaktadır (5).

Birinci trimester gebeliklerinde kontrol grubu ile abortus gruplarını karşılaştırdığımız bu çalışmada abortus gruplarının HCY seviyesi kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu. Benzer çalışmalarda da abortus ile sonuçlanan gebeliklerde hiperhomosisteinemi olduğu bildirilmiştir (6,7,8).

Missed abortus ve inkomplet abortus grubunda gebelik kaybı kesin olmakla birlikte kontrol grubu içinde abortuslar, abortus imminens grubu içinde de sağlıklı devam eden gebeliklerin de var olması nedeniyle, yeniden bir değerlendirme yapıldı. Buna göre, normal seyreden gebelik grubunun serum HCY düzeylerinin ($10.39\pm 3.29 \mu\text{mol/L}$), abortus ile sonuçlanan gruptan ($11.68\pm 2.84 \mu\text{mol/L}$) anlamlı derecede düşük olduğu tespit edildi. Çalışmamızda sağlıklı seyreden gebeliklerdeki ortalama HCY seviyesi, Del Bianco ve arkadaşlarının bu dönem gebeliklerde tesbit ettikleri düzey ($10\pm 4 \mu\text{mol/L}$) ile uyumlu bulundu (9). Saptanan bu ilişkiye bağlı olarak gebeliğin ilk üç ayı içerisinde HCY seviyesine bakılarak gebeliğin seyri konusunda bir öngörü sağlayabilir miyiz? Abortus imminens olarak izlediğimiz bir gebeliğin nasıl sonuçlanacağını önceden tahmin edebilir miyiz? Bu konuda bir eşik değeri belirleyebilir miyiz? Bu soruların cevabını verebilmek için abortus ve normal seyreden gebelikler için duyarlılık, özgülük, pozitif olabilirlik değeri saptanarak HCY eşik değeri belirlendi. Bu verilerin ışığı altında gebeliğin ilk üç ayında abortus ve normal seyreden gebeliklerin karşılaştırmasında; en yüksek pozitif olabilirlik oranı (%2,14) ile %84 duyarlılık ve %61 özgülük değerine sahip serum HCY eşik değeri 9.37 $\mu\text{mol/L}$ olarak saptandı. Ancak B6 vitamini, B12 vitamini ve folik asit'in alınımının değişkenliği ve enzim defektlerinin insidansının bilinmemesi gibi nedenlerle klinisyenler kendi popülasyonuna uyan eşik

değerlerini hesaplamalıdır.

Yaptığımız çalışmada kontrol grubunun serum folat değerleri tüm abortus gruplarından anlamlı derecede yüksek bulundu. Gebelik takibinde de; normal seyreden gebelik grubunun serum folat düzeyleri (9.35 ± 6.17 ng/ml), abortus ile sonuçlanan gruptan (6.87 ± 2.20 ng/ml) anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. Goyette ve ark.da yaptıkları çalışmada gebeliklerinde abortus olan hastaların serum folat düzeyleri düşük bulmuşlardır (10). Nelen ve ark. yaptıkları çalışmada yükselmiş homosistein ve azalmış folat düzeyleri saptanan hastaların gebeliklerin abortusla sonlandığı bulunmuştur (7).

Kontrol grubunun serum vitamin B12 değerleri tüm abortus gruplarından anlamlı derecede yüksek bulundu. Yine normal seyreden gebelik grubunun serum vitamin B12 düzeylerinin (281 ± 89 pg/ml), abortus ile sonuçlanan gruptan (244 ± 85 pg/ml) anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. Reznikoff ve ark. yaptıkları çalışmada gebelikleri abortusla sonlanan hasta gruplarında serum vitamin B12 düzeyini düşük bulmuşlardır, ayrıca bu hastalarda yüksek homosistein düzeyleri saptamışlardır (11). Bennett ve arkadaşlarının çalışmasında vitamin B12 eksikliğine bağlı artan homosistein düzeylerinin hiperkoagülasyon ile abortusa yol açtığını saptamışlardır (12).

Literatürde hiperhomosisteinemi de folik asit takviyesi ile ilgili çok sayıda çalışma vardır. Bu yayınlarda; gebeliğin tesbiti ile folik asite başlanmasının yeterli olmadığı gebelikten önce kullanılmaya başlanmasının gerekli olduğu konusunda ortak görüş olmasına rağmen gebelikten ne kadar süre önce başlanacağı ve ne kadar süreyle kullanılacağı konusunda ise fikir birliği yoktur. Aynı şekilde önerilen folik asit dozları arasında da kesinleşmiş bir değer olmayıp 0.4 -15 mg/gün gibi geniş bir aralık vardır. Son zamanlarda yapılan klinik çalışmaların sonucunda, gebelikten 4 hafta önce başlayıp gebeliğin ilk 12 haftasına kadar kullanılan günlük 0.4 mg folik asitin erken dönem gebelik kayıplarında yararlı olduğu bildirilmiştir (13-14). Quere ve ark. gebeliklerinde folik asit asit kullanan olguların homosistein düzeylerinin ve abortus oranlarının azaldığını saptamışlardır (15).

Çalışmamızda gebeler folik asit kullanımına göre karşılaştırıldı ve folik asit kullanan gruptaki serum HCY seviyesi (9.52 ± 1.80 μ mol/L), folik asit kullanmayan gruptan (13.99 ± 2.59 μ mol/L) anlamlı derecede düşük bulundu. Folik asit takviyesinin

yalnızca nöral tüp defekti profilaksisi için değil aynı zamanda hiperhomosisteinemiye sekonder gelişebilecek erken gebelik kayıplarından da koruyucu olabileceği düşünüldü.

Bilindiği gibi konjenital ve edinsel trombofililer hiperkoagülabilite ve tekrarlayan tromboembolizmle seyrederek, hiperhomosisteinemi de trombofililerle ilişkilidir ve insidansı %2-3 oranındadır. Bu konuda yapılan çalışmalarda HCY ile trombofililer arasındaki ilişki, hiperhomosisteineminin tromboz için risk faktörü olduğu (16-17), HCY nin damar endotelinde fonksiyon bozukluğu yarattığı (18), HCY kristallerinin endotel hücrelerinde patolojik yüzey oluşturarak intrensek koagülasyon faktörlerini aktive ettiği (19) şeklinde açıklanmaya çalışılmıştır. Bu nedenle çalışmamızda koagülasyon parametreleri çalışıldı. Kontrol grubu ile tüm abortus grupları arasında PTZ, APTZ ve fibrinojen düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Kalıtsal trombofililerin gebelik komplikasyonları üzerindeki rolü ve antitrombotik tedavi yöntemlerinin prognoz üzerindeki etkileri farklı araştırmacılar tarafından farklı sonuçlarla sunulmuştur.

Kötü obstetrik öykü (tekrarlayan gebelik kayıpları, plasenta dekolmanı, intrauterin gelişme geriliği, preeklampsi) veren gebelerde folik asit ve B12 vitamini hiperhomosisteinemiye önlemek için kullanılabilir. Yakın bir gelecekte hiperhomosisteineminin gebelik komplikasyonları üzerindeki rolünün ve tedavinin bir sonraki gebelik sonucunu nasıl etkilediğinin netleşeceği umulmaktadır. Beklentimiz odur ki; gelecekte hiperhomosisteineminin obstetrikte önemini belirleyecek daha çok sayıda kinik çalışma ile bu soruların cevaplarına ulaşılabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Byrne J, Warburton D. Neural tube defects in spontaneous abortions. *Am J Med Genet* 1986;25:327-33.
2. Meegdes BHLM, Ingenhoves R, Peeters LLH, Exalto N. Early pregnancy wastage: relationship between chorionic vascularization and embryonic development. *Fertil Steril* 1988;49:216-20.
3. Ledingham MA, Thomson AJ, Greer IA, Norman JE. Nitric oxide in parturition. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 581-93.
4. Nelen WLD, Bulten J, Steegers EAP, Blom HJ, Hanselaar AGJM, Eskes TKAB. Maternal homocysteine and chorionic vascularization in recurrent early pregnancy loss. *Hum Reprod* 2000;15:954-60.
5. Aerts LAGJM, Klaasboer HH, Postma NS, Pertijs JCLM, Eskes TKAB. Stereospecific *in vitro* embryotoxicity of L-homocysteine in pre- and post-implantation rodent embryos. *Toxicol in Vitro* 1993; 7:743-749.
6. de Vries JI, Dekker GA, Huijgens PC, Jakobs C, Blomberg BM,

- van Geijn HP. Hiperhomocysteinemia and protein S deficiency in complicated pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;20:359-62.
7. Nelen WLDM, Blom HJ, Steegers EAP, et al. Hiperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2000;74:1196-9.
8. Dekker GA, De Vries JIP, Doelitzsch PM, C HP, Von Blomberg BME, Jacobs C. Underlying disorders associated with severe early onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1042-8.
9. Del Bianco A, Maruotti G, Fulgieri AM, Celeste T, Lombardi L, Amato NA. Recurrent spontaneous miscarriages and hyperhomocysteinemia. *Minerva Ginecol* 2004 Oct;56(5):379-83.
10. Goyette P, Sumner JS, Milos R, Duncan AM, Rosenblatt DS, Matthews RG, Rozen R. Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA, mapping and mutation identification. *Nature Genetics* 1994;7:195-200.
11. Reznikoff-Etievant MF, Zittoun J, Vaylet C, Pernet P, Milliez J. Low vitamin B12 level as a risk factor for very early recurrent abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002 Sep 10; 104(2): 156-9.
12. Bennett M. Vitamin B12 deficiency, infertility and recurrent fetal loss. *J Reprod Med*. 2001 Mar;46(3):209-12.
13. Calle M, Usandizaga R, Sancha M, Magdaleno F, Herranz A, Cabrillo E. Homocysteine, folic acid and B-group vitamins in obstetrics and gynaecology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 107: 125-34.
14. Bonette RE, Caudill MA, Boddie AM, Hutson AQD, Kauwell GP, Bailey LB. Plasma homocysteine concentrations in pregnant and nonpregnant women with controlled folate intake. *Obstet Gynecol* 1998;92: 167-70.
15. Quere I, Mercier E, Bellet H, Janbon C, Mares P, Gris JC. Vitamin supplementation and pregnancy outcome in women with recurrent early pregnancy loss and hyper homocysteinemia. *Fertil Steril* 2002;75: 823-25.
16. Martin DH, Ted K, Henk J Blom, Gerard MJ Bos, Ernes B, Pieter H, Reitsma, Jan P. Hiperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 759-62.
17. Carol J, Shirley A, A. Beresford, Gilbert S, Arno G, Motulsky A. Quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1995;274: 1049-57.
18. Richard E, Bonnette, Marie A, Caudill, Anita M, Boddie. Plasma homocysteine concentrations in pregnant and nonpregnant women with controlled folate intake. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 167-70.
19. Dekker GA, De Vries JIP, Doelitzsch PM, Huijgens PC, Von Blomberg BME, Jacobs C: Underlying disorders associated with severe early -onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1042-8.

Bahar ÖRMEN
Nesrin TÜRKER
Sibel EL
Figen KAPTAN
Cemanur DEMİR
İlknur VARDAR
Serap URAL
Nejat Ali COŞKUN

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

KOMPLİKASYONLARI VE TEDAVİ SEÇENEKLERİ AÇISINDAN BRUSELLOZUN GÜNÜMÜZDEKİ BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

(Evaluation Of The Recent Findings Of Brucellosis With Respect To Its Complications And Treatment Options)

Anahtar kelimeler: Bruselloz, komplikasyonlar, tedavi.

Key words: Brucellosis, complications, treatment

ÖZET

Bu çalışmada İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları kliniğinde bruselloz tanısı ile yatırılarak tedavi edilen 89 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Olgular klinik ve laboratuvar bulguları, gelişen komplikasyonlar, tedaviye yanıtları açısından gözden geçirildi. Son yıllarda bruselloz izleminde öne çıkan klinik bulgular vurgulandı.

SUMMARY

In this study 89 cases of brucellosis hospitalized in İzmir Atatürk State Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology retrospectively evaluated. The cases were reviewed with respect to clinical and laboratory findings, complications and the response to treatment. The out-standing clinical features of brucellosis in recent years were emphasized.

GİRİŞ

Bruselloz, Türkiye'de halen bazı iller başta olmak üzere endemik seyreden mortalitesi düşük, morbiditesi yüksek, ekonomik kayıplara yol açan bir zoonozdur. Bruselloz başlıca retikulo-endotelial sistem organlarını tutmasına karşın, kas iskelet sistemi, kardiyovasküler sistem genitoüriner sistem, hematopoetik sistem, santral sinir sistemi gibi farklı organ ve dokuları da tutabilir. Bu geniş tutulum nedeniyle birçok sistemik ve infeksiyöz hastalıkla karışabilmektedir.

Bu çalışmada, son iki yıllık süreçte izlenen 89 bruselloz olgusunun klinik ve laboratuvar bulguları ve tedaviye yanıtları retrospektif olarak incelendi.

GEREÇ VE YÖNTEM

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde 2006 – 2007 yılları arasında bruselloz tanısıyla yatırılarak izlenen 89 olgunun klinik ve laboratuvar bulguları ve uygulanan antibiyotik tedavileri geriye dönük olarak değerlendirildi. Bruselloz tanısı klinik semptomlar ve bulgularla birlikte STA (Standart Tüp Aglutinasyon) testi ≥ 1.160 pozitifliği ve veya kan kültüründe üreme saptanmasıyla konuldu. Ancak klinik

Yazışma adresi:
Uz. Dr. Bahar ÖRMEN
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir
Tel: 0 232 244 44 44 / 2461

pozitif olan yedi hasta da bruselloz tanısı ile çalışmaya dahil edildi. Komplikasyon gelişen olgularda klinik bulgulara uygun olarak radyolojik tetkikler, ekokardiyografi, beyin omurilik sıvısının (BOS) incelenmesi ve BOS'da STA yöntemi ile brusella antikorları araştırması yapıldı.

BULGULAR

Yaş ortalaması 45 (26-86) olan, 56 (% 63)'ü erkek, 33 (% 37)'ü kadın 89 olgunun 35 (% 39,3)'ünde taze peynir yeme, 18 (% 20,2)'inde hayvancılıkla uğraşma, 12 (% 13,4)'sinde ise hem taze peynir tüketme hem de hayvancılıkla uğraşma öyküsü mevcuttu.

Hastaların semptomları Tablo 1'de, fizik muayene ve laboratuvar bulguları Tablo 2'de, komplikasyonlar ise Tablo 3'de gösterilmiştir. Beyin omurilik sıvısı incelemesinde; hücre ve biyokimyasal değerleri menenjit ile uyumlu olan iki olguda BOS STA testi 1/160, kan STA titreleri sırasıyla 1/640 ve 1/320 pozitif olarak tespit edildi. Klinik olarak kuvvetle bruselloz düşünülen ve STA testi 1/80 pozitif bulunan yedi olguya verilen tedavi ile klinik olarak cevap alındı

Tablo 1. Brusellozlu olguların semptomları.

SEPTOMLAR	SAYI	YÜZDE(%)
ATEŞ	64	71.9
BEL AĞRISI	47	52.8
GECE TERLEMESİ	45	50.6
HALSİZLİK	43	48.3
KİLO KAYBI	22	24.7
DİZ AĞRISI	15	16.9
BAŞ AĞRISI	11	12.4
TESTİKÜLER AĞRI	1	1.1

Tablo 2. Brusellozlu hastaların fizik muayene ve laboratuvar bulguları.

BULGULAR	SAYI	YÜZDE
ATEŞ	39	43.8
SPONDİLİT	25	28
HEPATOMEGALI	23	25.8
SPLENOMEGALI	13	14.6
VERTİBRAL APSE	4	4.5
SAKROİLEİT	3	3.4
LAP	1	1.1
KARDİYAK TUTULUM	2	2.2
AKCİĞERDE RAL	2	2.2
MENİNGE BRİTASYON BULGUSU	1	1.1
TESTİKÜLER ÖDEM	1	1
DERİ DOKUNTUŞU	1	1
SEDİMENTASYON HIZ YÜKSEKLİĞİ	41	46
CRP POZİTİFLİĞİ	40	44.9
ANEMİ	19	21.5
TRAVMATİK YÜKSEKLİĞİ	16	17.9
TROMBOSİTOPENİ	8	8.9
LÖKOPENİ	4	4.5
PARİSİTOPENİ	1	1
STA ≥ 160	79	88.8
COOMBSLU TÜP AĞLUNTASYON ≥ 160	3	3.3
STA İNEGATİF	7	7.9
STA 1/80 (POZİTİF)	7	7.9
KAN KÜLTÜRÜNDE ÜREME	14	15.7

Olgulara tutulan organ ve sistemlere göre ikili veya üçlü antibiyotik tedavileri başlandı. Komplikasyon gelişmemiş 33 hastamıza Dünya Sağlık Örgütü' nünde önerisi doğrultusunda doksisisiklin + rifampisin kombinasyonu 45 gün süre ile verildi. Spondilodiskit, sakroileit ve epidural apse gibi osteoartiküler sitem tutulumlarında doksisisiklin + rifampisin + streptomisin yada doksisisiklin + rifampisin + seftriakson kombinasyonları tercih edildi. Menenjit ve endokarditli olgularda doksisisiklin + rifampisin + seftriakson tedavisi uygulandı. (10) hastada ilaç yan etkileri yada yeterli yanıt alınamaması (hastaların tedavi izleminde ateşlerinin düşmemesi, var olan artralji, myalji, halsizlik, gece terlemesi vb klinik semptomlarda gerileme olmaması yanıtızlık olarak değerlendirildi) nedeni ile farklı kombinasyon tedavilerine geçildi. Olgulara verilen tedavi kombinasyonları Tablo 4'de özetlenmiştir. Tedavi süresi, klinik ve laboratuvar yanıtı göre 2 ay - 1 yıl arasında değişti. Kontrole gelen hastalarda nüks saptanmadı. Kontrole gelmeyen 11 hasta ise bu açıdan değerlendirilemedi.

Tablo 3. Olgularda izlenen komplikasyonlar.

KOMPLİKASYON	SAYI	YÜZDE (%)
SPONDİLİT	25	28
SAKROİLEİT	3	3.4
ENDOKARDİT	3	3.4
MENİJİT	2	2.2
ORŞİT	1	1
HEMATOLOJİK TUTULUM*	24	26.9

*lökopeni, trombositopeni, anemi

Tablo 4. Tedavi rejimleri.

TEDAVİ REJİMİ	SAYI	YÜZDE (%)
DOKSİSİKLIN+ RIFAMPİSİN	33	37
DOKSİSİKLIN+ RIFAMPİSİN +STREPTOMİSİN	26	29.2
DOKSİSİKLIN+ RIFAMPİSİN+SEFTRİAKSON	25	28
DOKSİSİKLIN+ RIFAMPİSİN+SİPROFLOKSASİN	9	10.1
SİPROFLOKSASİN+RIFAMPİSİN+STREPTOMİSİN	4	4.5
SİPROFLOKSASİN+RIFAMPİSİN	2	2.2

TARTIŞMA

Türkiye'de endemik bir enfeksiyon olan bruselloz asemptomatik hastalıktan farklı organ ve sistem tutulumlarına kadar değişebilen klinik tablolarla seyredabilmektedir. Dolayısıyla semptom ve bulgular özgün değildir. Alta yatan başka bir hastalık, immün sistemin durumu ve etken bakterinin türü de klinik seyri etkilemektedir (1). Ege bölgesinde yapılan kesitsel bir çalışmada STA testi ile $\geq 1 / 160$ antikor pozitifliği %7 olarak tespit edilmişken Denizli yöresinde yapılan başka bir seroprevalans çalışmasında ise %26,7 olarak yüksek oranlarda bildirilen bruselloz ülkemiz için halen önemli bir sağlık sorunudur (2,3). Prognozu iyi olmakla beraber kronikleştiğinde ya da komplikasyonlar

geliştiğinde iş gücü kaybı ve buna bağlı ekonomik kayıplara yol açmaktadır.

Osteoartiküler tutulum iş gücü kaybına yol açan en önemli komplikasyonlardandır. Ülkemiz gibi brusellozun endemik olduğu bölgelerde osteoartiküler sistem yakınmaları olan kişilerde brusellozun araştırılması gerekmektedir (4). Brusellozda osteoartiküler sistem tutulumunun olguların yaklaşık dört de birinde görüldüğü belirtilirken bazı yayınlarda bu oranın %20'lerden %60'lara çıkabileceği bildirilmiştir (1,5,6,7). Brusellozun osteoartiküler tutulumu Türkiye'de yapılan çeşitli çalışmalarda % 49, % 41, % 41,6 ve % 18 oranlarında bulunmuştur (8,9,10,11). Bu dağılımın bu denli geniş olması kullanılan radyolojik tanı yöntemlerinin duyarlılığına bağlanmıştır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve sintigrafi kullanılan çalışmalarda bu oran daha da yüksektir. Osteoartiküler tutulum, kliniğimizce 2004 yılında yapılan ve 104 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada % 23 oranında bulunurken, 89 olguluk bu çalışmada bu oran % 39,3 olarak tespit edilmiştir (12). Her iki çalışmada da osteoartiküler tutulum, klinik bulgu ve semptomlar eşliğinde MRG' de osteoartiküler tutulum bulgularının varlığı ile kesinleştirilmiştir.

Brusellozda nörolojik tutulum birçok yayında %5' in altında belirtilmekle beraber ciddi ve önemli komplikasyonlara yol açtığı için klinik önemi fazladır (1,10). Semptom ve bulgular non spesifik olduğundan migren, konvülsyon, hemipleji, multipl skleroz, parkinsonizm, tremor, genel rijidite, psikoz ve nöroz tabloları ile karışabilmektedir (13,14,15). Şüphelenilen durumlarda BOS bulguları (BOS glikoz düzeyinde düşüklük, protein düzeyinde artış, lenfositler pleositoz) ve BOS' da herhangi bir titrede brusella antikor pozitifliği ve/veya etkenin izole edilmesi ile nörobruselloz tanısı konulmaktadır. Ülkemizde çeşitli serilerde sunulan nörobruselloz tutulumları %5,7, %7, %13,9, %5,5 olarak bildirilmektedir (8,9,10,16). Çalışmamızda bu oran % 3,3 olarak belirlenmiştir.

Kardiyovasküler komplikasyonlar olguların %2'sinde görülmekle birlikte ölümle seyreden olguların büyük çoğunluğundan sorumludur (1). Aort ve mitral kapak daha sık tutulur. Tedavide antibiyotik tedavisine ek olarak kapak replasmanı yapılmalıdır. Kardiyovasküler tutulum literatürde % 3,8, % 1,9 gibi oranlarda bildirilirken, bu çalışmada % 3,3 oranında tespit edilmiştir (8,12). Brusellozda orşit gelişme sıklığı % 2–20

oranındadır. Ülkemizde özellikle Güneydoğu Anadolu bölgesinde sık görülen bir komplikasyon olduğu belirtilmektedir (17,18). Buna karşın kliniğimizce derlenen daha önceki serilerde %3,8 ve %5, bu çalışmada da %2,2 gibi daha düşük oranlarda edilmiştir (12,19). İzole epididimit brusellozun nadir komplikasyonlarından. Literatürde düşük oranda bildirilmekte olup bu çalışmada rastlanmamıştır (20,21).

Bu çalışmadaki olguların %17,9'unda ilk başvurularında karaciğer fonksiyon testlerinde orta derecede yükseklik belirlenmiştir. Diğer nedenler ekarte edilerek bu yükseklik bruselloza bağlı hepatit olarak yorumlanmış ve tedavi ile tamamen düzelmiştir. Türkiye'de yapılan çeşitli çalışmalarda bu oran % 32 , % 15,3 ve % 42 olarak bildirilmiştir (9,10,11).

Bu çalışmada hematolojik bulgu olarak anemi 19 olguda (% 21,3), trombositopeni 8 olguda (% 8,9) tespit edilmiştir. Bu bulgular literatürde de belirtildiği gibi tedavi sonrası normal değerlere dönmüştür (1, 6, 8,10, 22).

Brusellozda ciddi komplikasyonların ve relapsların önlenmesi için uygun ve yeterli tedavi şarttır. Bu çalışmada tedavide en sık karşılaşılan sorun % 30 oranında doksisisikline ait gastrointestinal sistem yan etkileriydi. Çeşitli çalışmalarda da bu oran % 7,8, % 17, % 43,3, olarak bildirilmektedir (23, 24, 25). İlacı tok olarak, bol su ile alma yada proton pompa inhibitörleri eklenerek bu yan etkiler giderilmeye çalışıldı. İki olguda ise doksisisiklin kesilerek yerine siprofloksasin kullanıldı. Çeşitli araştırmalarda da görüldüğü gibi bu çalışmada da rifampisine bağlı 4 (% 4,5) olguda karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme tespit edildi ve rifampisin kesilerek siprofloksasin tedavisine geçildi. (23, 24). İki olguda ise streptomisine bağlı ototoksikite gelişmesi nedeniyle seftriakson verildi.

Bruselloz özellikle komplikasyonların ön planda olduğu klinik tablolar ile karşımıza çıktığında eğer akla getirilmezse yanlış tanı ve tedaviler uygulanabilir. Tedavideki gecikme morbidite ve mortalitede artış, sekeller ve ekonomik kayıplara yol açabilir.

KAYNAKLAR

1. Young E J. *Brucella* species. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2005: 2669-2674.
2. Büke Ç, Çiçeklioğlu M, Türk M, Atalay S, Tunçel M. Ovaktan

- Belediyesi bruselloz seroprevalansı ile hastalık konusundaki bilgi ve davranışın saptanması. *İnfeksiyon Dergisi* 2006; 20(1): 23–6.
3. Kaleli İ, Koçoğlu T, Özen M, Akşit F. Denizli yöresel bruselloz prevalansı. *İnfeksiyon dergisi* 1999; 13 (2) 231–33.
4. Türker N, Ural S, Örmen B, Kaya T, Coşkun NA. Romatizmal yakınmaları olan hastalarda *brucella* antikor düzeyinin araştırılması. *İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi* 2005; 43(4): 187–190.
5. Colmenero JD, Reguera JM, Fernandez – Nebro A, Cabera Franquel F. Osteoarticular complications of brucellosis. *Ann Rheum. Dis.* 1991; 50: 23–6.
6. Mousa AM, Muhtaseb SA, Almudallal DS, Khodeir SM, Marafie AA. Osteoarticular complications of brucellosis: a study of 169 cases. *Rev Infect Dis.* 1987; 9: 531-43.
7. Ariza J, Pujol M, Valverde J et al. Brucellar sacroileitis: findings in 63 episodes and current revelance. *Clin Inft Dis* 1993; 16: 761-5.
8. Cesur S, Çapar Y, Demir P, Yüksel Ö, Birengel S, Sözen TH ve ark. Brusellozlu 104 olgunun retrospektif olarak incelenmesi. *İnfeksiyon Dergisi* 2004; 18(29): 169–73.
9. Gül CH, Coşkun Ö, Turhan V, Beşirbellioğlu BA, Bilgetürk A ve ark. Brusellozlu 140 olgunun geriye dönük olarak irdelenmesi. *TSK koruyucu Hekimlik Bülteni* 2007; 6(4): 249–252.
10. Aydemir H, Yalçı A, Pişkin N, Gürbüz Y, Türkyılmaz R. Bruselloz: 72 olgunun incelenmesi. *Flora* 2005; 10(4): 185–190.
11. Özer S, Oltan N, Gencer S. Bruselloz: 33 olgunun değerlendirilmesi. *Klimik Dergisi* 1998; 11(3): 82–4.
12. Örmen B, Türker N, Kaptan F, Ural S, Vardar İ. ve ark. Brusellozlu 104 olgunun Retrospektif değerlendirilmesi. *İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi* 2004; 42(39): 173–6.
13. Felek S, Kılıç SS, Akbulut A, Serhatlıoğlu S, Ocak S ve ark. Kronik Rekürren Brusella Meningoensefaliti Bir Olgu Bildirisi. *Klimik dergisi* 1993; 6: 42–4.
14. Korman S, Srugo I, Tal Y, Jaffe M, Cahane Z et al. Subacute meningitis caused by *Brucella*: a diagnostic challenge. *Eur J Pediatr* 1988; 148: 120–1.
15. Omasits M, Brainin M. Primary chronic neurobrucellosis. *Fortsch Neural Psychiatr* 1987; 55(10): 291–3.
16. Aygen B, Sümerkan B, Kardaş Y, Doğanay M, İnan M. Bruselloz 183 olgunun değerlendirilmesi. *Klimik Dergisi* 1995; 8(1): 13–6.
17. Aksin A, Sert Ü, Mete O. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kliniğinde 1984–1987 yılları arasında teşhis ve tedavi edilen brusella epididimitleri. *Türk Üroloji Derg.* 1988; 14: 547–52.
18. Yağcı F, Meto Ş, Erbağcı A, Pınar T. Brusellozis endemik alanlarında skrotal kitle ile gelen hastaların brusella orşiti ve testis tümörü yönünden değerlendirilmesi. *Ürol Bült.* 1995; 6: 25–89.
19. El S, Ural S, Kaptan F, Müftüoğlu I, Coşkun NA. Bruselloz tedavisinde siprofloksasin/rifampisin kombinasyonunun etkinliğinin ve güvenilirliğinin doksisisilin/rifampisin kombinasyonu ile karşılaştırılması. *Klimik Derg.* 1998; 11: 89-91.
20. Ural S, Kaptan F, Örmen B, Müftüoğlu I, El S ve ark. Bir brusella epididimit olgusu. *İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi* 1999; 37(1–2): 71–4.
21. İbrahim AlA, Awart R, Shetty SD, Saad M, Bilal NE. Genitourinary complications of brucellosis. *Br J Urol* 1998; 61: 294-8.
22. Kaptan F, Türker N, Özbaş G, Acar S, El S ve ark. Pansitopeni ile seyreden altı bruselloz olgusunun irdelenmesi. *İnfeksiyon Dergisi*, 2004; 18(3): 351–6.
23. Tülek N, Tuncer G, Şahan S, Tanyel E. Brusellozlu hastalarda farklı tedavi kombinasyonlarına bağlı yan etkilerin irdelenmesi. *Klimik Dergisi* 2004; 17(3): 205-8.
24. Solara J, Rodriguez Zapata M, Geijo P, Largo J, Paulino J et al. Doxycycline- rifampin versus doxycycline- streptomycine in treatment of human brucellosis to *Brucella melitensis*. *Antimicrob Agent chemother* 1995; 39: 2061–7.
- Akova M, Uzun O, Akalın EH, Hayran M, Ünal S et al. Quinolones in treatment of human brucellosis: comparative trial of ofloxacin- rifampin versus doxycycline- rifampin. *Antimicrob Agent chemother* 1993; 37: 1831–4.

Araz ALİYEV*
Serdar AKYILDIZ*
Ülkem YARARBAŞ DUYGUN**
Ümit ULUÖZ*
Atilla YAVUZER*

* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB
Hastalıkları Anabilim Dalı

**Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nükleer Tıp Anabilim Dalı

LARINKS KANSERLERİNDE SENTİNEL LENF NODU BİYOPSİSİ: 11 BOYUN DİSEKSİYONUNUN SONUÇLARI

SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY IN LARYNGEAL CANCER: RESULTS OF ELEVEN NECK DISSECTIONS

ÖZET

Klinik N₀ larinks kanserlerinde boyuna yaklaşım halen kesin fikir birliği sağlanmamış bir konudur. Bu nedenle klinik N₀ olgularında kuşkulu lenf nodlarının saptanması için sürekli yeni yöntemler araştırılmaktadır. Bu yöntemler içerisinde sentinel lenf nodu biyopsisi son yıllarda giderek artan bir şekilde kendine yer bulmaktadır. Anabilim Dalımızda Ocak 2008 - Haziran 2008 tarihleri arasında elektif boyun diseksiyonu endikasyonu konan klinik N₀ larinks kanserli 10 olguya yapılan 11 boyun diseksiyonu sırasında metastatik lenf nodlarının tesbiti için sentinel lenf nodu biyopsisi uygulanmıştır. Saptanan lenf nodları frozen kesit yöntemiyle incelenmiş, sonuca göre boyun diseksiyonu selektif ya da kapsamlı olacak şekilde genişletilerek tamamlanmıştır. Sonuçların değerlendirilmesiyle sentinel lenf nodu biyopsisinin negatif prediktif değeri %87.5, pozitif prediktif değeri %100, toplam doğruluk oranı %91, frozen çalışma doğruluğu %100 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada yöntemin negatif prediktif değeri yeterince yüksek olmamasına rağmen olgu sayısının artmasıyla daha doğru sonuçlar elde edilebileceği, larinks kanserlerinin tedavisinin planlanmasında sentinel lenf nodu biyopsisinin yararlı bir yardımcı yöntem olduğu kanısına varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Larinks kanserleri, sentinel lenf nodu, servikal metastaz

Key Words: Laryngeal cancer, sentinel lymph node, neck metastasis

SUMMARY

Management of the N0 neck in laryngeal cancers still remains as a controversial issue. New methods for determining metastatic lymph nodes are being continuously searched. Among these methods sentinel lymph node biopsy has found its place in an increasing manner in the recent years. In our Department between January 2008 and June 2008, eleven neck dissections of ten patients with laryngeal cancer who were clinically N0 but elected for neck dissection underwent sentinel lymph node biopsy for determining possible metastatic lymph nodes. Sentinel lymph nodes were sent for frozen section examination and either a selective or a comprehensive neck dissection was performed for each neck according to the results. After final histopathologic examination of the specimens, the negative predictive value, the positive predictive value, and the accuracy of the sentinel lymph node biopsy and frozen section accuracy were 87.5%, 100%, 91% and 100% respectively. Even though the negative predictive value of sentinel lymph node biopsy in our study was not sufficiently high we think that more satisfactory results may be obtained as the number of patients increases and sentinel lymph node biopsy may be a useful adjunctive method in the management of laryngeal cancer.

GİRİŞ

Larinks kanserleri en sık görülen baş boyun kanseridir. Larinks kanserlerinde boyun lenfatik metastazı prognozu belirleyen en önemli faktörlerden biridir. Değişik evreli ve lokalizasyonlu larinks kanserlerinde boyuna metastaz oranı %5 ile %70-80 arasında değişmektedir (1). Boyun metastazının var olması prognozu

Yazışma adresi:

Dr. Serdar Akyıldız

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı

Bornova, İzmir

e-mail: serdar@akyildiz.net

Tel: 0232 3902600

Fax: 0232 3902670

GSM: 0532 2879946

kabaca %50 civarında kötüleştirilmektedir (2). Tüm bunlar göz önüne alındığında gizli metastaz oranı %20 ve üzerinde olan tüm baş boyun kanserlerine elektif boyun tedavisi önerilmektedir (3). Ancak bu yaklaşımla ortalama %70-80 olguya gereksiz boyun diseksiyonu uygulandığı da bir gerçektir. Bunun sonucunda da morbidite ve mortalite oranlarında olduğu kadar, hastane maliyetlerinde ve sağlık sektöründe de iş yükünün artması ortaya çıkmaktadır. Tüm bunlar N₀ boyuna bu klasik yaklaşımı zamanla değiştirme ihtiyacı duyulmasına neden olmuştur. Bu değişimler farklı yönlerde olmasına rağmen en önemli yön klinik N₀ olgular içinde gizli metastazlı olguları ayırt etme tekniklerinin geliştirilmesi olmuştur (4).

Son yıllarda gizli metastazların saptanmasında yardımcı bir yöntem olarak ön plana çıkmaya başlayan bir yöntem de sentinel lenf nodu biyopsisidir (SLNB). Yöntemin temeli kanser dokusundan lenf akımının belli bir yönde gerçekleşerek drenajın belli bir lenf nodu veya lenf nodu grubuna olduğu prensibine dayanmaktadır. Lenfatik metastazın oluşacağı ilk lenf nodları olan bu lenf nodu veya nodları "sentinel (gözcü)" olarak nitelendirilmektedir. Bu lenf nodlarının bulunup metastaz açısından incelenmesi boyunun durumu hakkında doğru bir bilgiye sahip olmamızı sağlayacaktır. Bu gözcü lenf nodunun bulunup incelenmesi işlemi de SLNB olarak isimlendirilmektedir (5).

Larinks kanserlerinde SLNB diğer baş boyun kanserlerindeki SLNB prosedürlerinden daha az çalışılmıştır. Literatürde bu konuda kısıtlı sayıda çalışma vardır. Bu durum genellikle bölgenin anatomik özelliklerinden dolayı erişilmesi zor bir bölge olmasından kaynaklanmaktadır. Ancak larinks kanserlerinde SLNB yönteminin güvenilirliği ve yararı kanıtlanırsa, yöntemin uygulanmasını kolaylaştırıcı metodlar geliştirilmesine ön ayak olunacaktır. Biz de bu çalışmada larinks kanserlerinde sentinel lenf nodu biyopsisinin N₀ boyunlarda metastazı belirlemedeki etkinliğini ortaya koymayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalında Ocak 2008 ile Haziran 2008 arasında larinks kanserlerinde SLNB yöntemini rutin uygulama

haline getirmek amacı ile protokol ve öğrenim eğrisi oluşturmak için yapılmış olan 10 primer larinks skuamöz hücreli karsinomu olgusunun sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Her bir hastaya işlemden önce uygulanacak SLNB prosedürü hakkında bilgi verilmiş ve onamı alınmıştır. Hasta hakkında bilgiler ve intraoperatif sentinel lenf nodu tesbiti başarısı, lokalizasyonu, sayısı, frozen sonucu, postoperatif sentinel lenf nodu kalıcı kesit histopatolojik sonucu, boyunun kesin patoloji raporu, uygulanan boyun diseksiyonu tipi, primer kitleye yaklaşım tipi vb. gibi detaylı bilgiler hastanın dosyasından alınmıştır.

Anabilim Dalımızda SLNB uygulanacak hastaların seçilmesinde kullanılan kriterler şunlardır:

- 1.Histolojik olarak kanıtlanmış larinks kanserinin tespit edilmiş olması
- 2.Olgunun klinik ya da radyolojik olarak N₀ olması
- 3.Olguya tek veya çift taraflı elektif boyun diseksiyonu uygulanması endikasyonunun olması

Radyonüklid enjeksiyonuna herhangi bir kontrendikasyon bulunan veya SLNB uygulanmasına izin vermeyen hastalara SLNB uygulanmamaktadır. Ayrıca her hastaya da ileri radyolojik boyun incelenmesi özel kuşku durumları dışında boyun diseksiyonu tipine ve gereksinimine ek katkı sağlamadığı için uygulanmamaktadır.

Boyun diseksiyonu tipinin seçilmesinde Anabilim Dalımızda N₀ larinks karsinomlarında rutin uygulanan protokol uygulanmıştır. Buna göre elektif boyun diseksiyonu endikasyonu konan N₀ larinks kanserlerinde II-III-IV. lenfatik seviyeleri içeren selektif boyun diseksiyonu yapılmıştır. İntraoperatif olarak sentinel lenf nodu ya da şüpheli görülen lenf nodları frozen kesit inceleme için gönderilmiş, sonuçları malign olarak bildirilen olgularda boyun diseksiyonuna I ve V. seviyeler dahil edilerek kapsamlı boyun diseksiyonu uygulanmıştır. Tümör tarafında boyunda metastaz saptanan olgularda, orta hattı geçen supraglottik kanserlerde eşzamanlı ya da 2-4 hafta sonrasında karşı tarafa da boyun diseksiyonu uygulanmıştır.

SLNB prosedüründe radyonüklid enjeksiyonu için Tc99m nanokolloid (Nycomed Amersham Sorin®, partikül çapı %95 < 80 nm) larenjektomi ve boyun diseksiyonu uygulanacak gün genel anestezi altında operasyona başlamadan önce

süspansiyon mikrolaringoskopisi altında uygulanmıştır. İşlem lezyonun anatomik lokalizasyonuna bağımlı lenfatik drenaj paterni göz önünde bulundurularak tümör çevresine 4 enjeksiyon olmak üzere uygulanmıştır. Her bir noktaya 0.4 mCurie (0.2 ml) nanokolloid yapılmıştır. Enjeksiyon için 22 nolu branül ve insülin enjektörü kullanılmıştır. Laringeal kanserlerin üç boyutlu özelliği göz önüne alınarak 4 enjeksiyon noktasından en azından biri lezyonun inferior cerrahi sınırı olarak planlanmıştır. Enjeksiyon submukozal planda uygulanmıştır ve enjeksiyon sırasında ajanın mikrosirkülasyona kaçmaması için önlem olarak enjektör önce geriye çekilerek damar içinde olup olmadığı kontrol edilmiştir. Ayrıca submukozal basıncın fazla olmamasına ve bu oluşan basınç yüksekliğinin kapiller içine ajanın kaçmasına neden olmamasına dikkat edilerek uygulama gerçekleştirilmiştir. Enjeksiyon sonrası enjeksiyon yerinden geri sızan Tc99m nanokolloid ve enjeksiyon yerinden olan minimal kanamalar aspiratörle dikkatlice aspire edilmiştir. Bu işlem geri sızan Tc99m nanokolloidin tükürük ve laringeal sekresyonla karışarak larenjektomi sonrasında boyuna radyoaktif bulaşın önlenmesi ve sentinel lenf nodu bulunmasının zorlaşmaması açısından önem arz etmektedir. SLNB prosedürü uygulanmasında alınan radyasyon dozu Uluslararası Radyasyondan Korunma Komisyonu'nun önerdiği radyasyon dozu limitlerini aşmamaktadır (6). Tc99m nanokolloid, enjeksiyon sonrası hızlı difüzyon gösteren bir radyonüklid olup yapılan çalışmalarda olguların %85'inden fazlasında ilk 30 dakikada lenf nodlarının görüntülenmesini sağladığı bildirilmiştir (7). Bizim çalışmamızda enjeksiyon işlemi bittikten sonra operasyon alanının örtülmesi, hazırlanması, cilt insizyonu ve fleplerinin kaldırılması gibi işlemler ile Tc99m nanokolloidin difüzyonu için gereken zaman kazanılmıştır. Primer lezyona yönelik cerrahi SLNB saptama yöntemini etkilemediği için farklı cerrahlarca uygulanmıştır. Fakat boyun diseksiyonu ve SLNB sonuçların standardizasyonu amacı ile aynı cerrahi ekip ve aynı teknik yaklaşım kullanılarak icra edilmiştir. Sentinel lenf nodu taranması gamma prob (CXSGS02, Crystal Photonics GmbH, Almanya) kullanılarak yapılmıştır.

Histopatolojik inceleme: Her sentinel lenf nodundan frozen sırasında 2 kesit alınarak

hematoksilen eozin ile boyanarak, kalıcı parafin kesitler için ise 0.10 mm'lik kesitler alınarak hematoksilen eozin ve immunohistokimyasal boyamalar yapılarak inceleme yapıldı.

Yöntemin etkinliği frozen olarak çalışılan sentinel lenf nodlarının frozen sonucu, sentinel lenf nodlarının kalıcı parafin kesit sonucu ve boyun kesin patoloji sonucu gibi parametreler karşılaştırılarak değerlendirilmiş, yöntemin negatif ve pozitif prediktif değeri, sensitivite ve spesifitesi, sentinel lenf nodlarının frozen sonucu ile kesin parafin sonuçları arasındaki uyum gibi değerler hesaplanmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 10 hasta dahil edildi, fakat bu 10 hastanın birine aynı seansta bilateral boyun diseksiyonu uygulandığı için toplam 11 boyun diseksiyonu uygulanmış oldu. Her boyun diseksiyonu tarafına ayrıca sentinel lenf nodu biyopsisi uygulandığı için sonuçlar boyun diseksiyonu sayısı (n=11) üzerinden incelenmiştir.

Olguların çeşitli özellikleri topluca Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların hepsi erkek olup, yaş ortalaması 62, yaş aralığı 50-76 idi.

10 larinks kanseri olgumuzdan beşi supraglottik kanserdi, diğer beş olgu ise transglottik kanser olgusuydu. Supraglottik kanserlerin üçü T2 lezyon, ikisi T4 lezyon iken, transglottik kanserlerin ise ikisi T3 üçü T4 lezyon olarak saptanmıştır. T3 ve T4 lezyonlara total larinjektomi uygulanırken, iki T2 lezyona suprakrikoid larinjektomi, bir T2 lezyona da posterior komissür tutuluşu nedeniyle total larinjektomi uygulanmıştır. Tüm olgular klinik olarak N₀ olgulardı. 10 larinks olgusuna toplam 11 boyun diseksiyonu uygulanmıştır. Bir olguya bilateral olmak üzere 7 olguya II-III-IV. lenfatik seviye selektif boyun diseksiyonu, 2 olguya da I-II-III-IV. lenfatik seviyeleri içeren selektif boyun diseksiyonu uygulanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen tüm boyunlarda peroperatif sentinel lenf nodu saptanabilmiştir. Boyun piyeslerinin postoperatif histopatolojik incelenmesinde 7 boyun pN₀, 4 boyun ise pN+ olarak evrelendirildi (Tablo 1. Olgu no 1,2,3 ve 10). N+ olguların 3'ü SLNB yöntemiyle tesbit edilebilmiş olup sadece 10 no'lu olguda SLNB yöntemi boyundaki tek metastatik lenf nodunu saptayamamıştır.

Tüm boyun diseksiyonlarında (sentinel lenf nodları hariç) minimum 10, maksimum 32 olmak üzere toplam 174, ortalama 16 lenf nodu ayıklanarak patolojik inceleme yapılmıştır. Bunlardan 4'ü malign olarak değerlendirilmiştir. Bu nodların ait olduğu iki boynun birisinde SLNB başarılı diğerinde ise başarısız olmuştur.

11 boyundan toplam 30 sentinel lenf nodu tespit edilerek eksize edilmiştir. Her boyundan en az 2 olmak üzere ortalama 2.73 sentinel lenf nodu saptanmıştır. 30 sentinel lenf nodundan 17'si ikinci bölge, 11'i üçüncü bölge, 2'si dördüncü bölgede saptanmıştır. 30 sentinel lenf nodundan 3'ü malign idi. Bu malign sentinel lenf nodundan 2'si ikinci bölge, biri dördüncü bölgeden saptanmıştır. Böylece 3 larinks kanseri olgusu evrelemede doğru sonuç verdi. N pozitif olguların ikisi supraglottik lezyonlu biri de transglottik lezyonlu larinks kanseri idi. Yalancı negatif saptanan 1 larinks kanseri olgusu transglottik tümör idi. Klinik olarak N₀ olarak değerlendirilen olgulardan %36'sı patolojik olarak N+ olarak sınıflandırılmıştır. Sadece sentinel lenf nodu yöntemi kullanılarak %28 olguda bu evrelemeyi sağlamak mümkün olmuştur.

Tablo 1. Olguların dökümü

Olgu no	Yaş	Tümör Lokalizasyonu	T evresi	Larenjektomi tipi	Boyun diseksiyonu seviyeleri	Frozen Malign/ SLN sayısı	Parafin malign/ BD sonuç
1	51	Transglottik	4	Total	I-II-III-IV	1/1	3/21
2	61	Supraglottik	2	Total	II-III-IV	1/5	0/12
3	50	Supraglottik	4	Total	II-III-IV	1/3	0/12
4	64	Supraglottik	2	Suprakrikoid	II-III-IV	0/3	0/12
5	59	Transglottik	3	Total	II-III-IV	0/2	0/32
6	71	Transglottik	4	Total	II-III-IV	0/3	0/10
7	56	Supraglottik	4	Total	II-III-IV	0/3	0/13
8	76	Supraglottik	2	Suprakrikoid	II-III-IV	0/4	0/13
9	72	Transglottik	3	Total	I-II-III-IV	0/2	0/12
10	61	Transglottik	4	Total	II-III-IV	0/4	0/17
							1/16

Malign metastazı olan olgular ayrı ayrı değerlendirildiklerinde 4 malign olgunun ikisi supraglottik, ikisi de transglottik larinks kanseri idi. Sentinel lenf nodu biyopsisi yöntemi uygulanan kanserli olguların birinde sentinel lenf nodunda metastaz saptanmazken boyun piyesinde metastatik lenf nodu saptanmıştır. Bu olgu yanlış negatif olarak değerlendirilmiştir. Hiçbir hastada yanlış pozitif sonuç saptanmamıştır. 1 olguda sadece sentinel lenf

nodlarında metastaz vardı. Bu olgunun boyun piyesinde ek metastaz saptanmamıştır. Diğer iki olguda ise sentinel lenf nodu dışında diğer lenf nodlarında metastaz saptanmıştır.

Tüm bu sonuçlar değerlendirildiğinde bizim çalışmamızda SLNB yönteminin negatif prediktif değeri %87.5, pozitif prediktif değeri %100, toplam doğruluk oranı %91, frozen sonucunun doğruluk oranı da %100 olarak saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. SLNB yönteminin sonuçları (sayılar boyun olarak ifade edilmiştir)

	SLNB Frozen	
	Malign	Benign
Boyun Kalıcı Kesit		
Malign	3	1
Benign	0	7
Negatif prediktif değer	7/8 (%87.5)	
Pozitif prediktif değer	3/3 (%100)	

TARTIŞMA

Larinks kanserlerinde sentinel lenf nodu biyopsisi kavramı diğer baş boyun kanserlerindeki SLNB prosedürlerinden daha az çalışılmış bir alandır. Literatürde bu konuda kısıtlı sayıda çalışma vardır ve çoğu çalışma genel baş-boyun tümürlü hastalar üzerinde olup bu olgular içerisinde laringeal kanserli olgular da dahil edilmiştir (8-10). Sadece larinks kanserli olgularda SLNB prosedürünün uygulanışı ve tekniğini, SLNB'nin prediktif değerini içeren çalışmalar da az sayıda olgu içermektedirler. Bu durum bölgenin anatomik özelliklerinden dolayı erişilmesi zor bir bölge olmasından kaynaklanıyor olabilir. Larinksteki tümörün çevresine radyonüklid enjeksiyonu oral ve orofaringeal kanserlerden farklı olarak oldukça zordur ve çoğu kez lokal anestezi altında mümkün olmamaktadır. Bizim çalışmamızda da bu hastalara uygun şekilde radyonüklid enjeksiyonu ancak genel anestezi ile süspansiyon mikrolaringoskopisi kullanılarak yapılabilmektedir. SLNB uygulanabilen diğer birçok bölge lezyonlarından farklı olarak özel

manipulasyon gerektirdiği için bu işlem Nükleer Tıp Uzmanınca yapılamayıp ancak bir baş-boyun cerrahı tarafından ameliyathane koşullarında gerçekleştirilebilir. Hastaya iki kez genel anestezi vermemek için ise bu işlem operasyona başlamadan hemen önce yapılır. Böylece genelde SLNB prosedürünün bir parçası olan preoperatif lenfosintigrafii elde etmeye de yeterli vakit ve ekipman sağlanamamaktadır. Bizim olgularımızda da preoperatif lenfosintigrafiden bu yüzden yararlanılamamıştır.

Radyonüklid enjeksiyonunun hemen operasyona başlarken yapılması seçimi sentinel lenf nodunu saptama işlemini de etkilemiş olabilir. Nanokolloidin diffüzyonu için sürenin kısa olması lenf kanallarında nanokolloid kalarak arka plan sinyalinin fazla olması ve sentinel lenf nodunun ayırımının zorlaşmasına neden olduğunu düşünmekteyiz. Ancak bu zorluk işlemin uzamasına neden olmuşsa da sentinel lenf nodu tüm olgularımızda saptanabilmiştir. Yapılan birçok çalışmada baş-boyun tümörlerinde sentinel lenf nodu oldukça yüksek oranlarda saptanabilmiştir (5,8-11).

Yaptığımız 11 boyunda SLNB yöntemi ile saptanan lenf nodları frozen kesit incelemeye gönderilmiş ve bunların hiçbirinin frozen sonucu, kalıcı kesit sonuçlarla çakışmamıştır ki bu da frozen sonucunun %100 doğru olduğunu göstermekteydi. Frozen çalışmasının %100 olarak doğru sonuç vermesi ileride sentinel lenf nodu biyopsisi uygulanacak hastalarda frozen yanlışlığı sonucu ikinci bir seansta boyun diseksiyonu gereksimi riskini minimuma indirmektedir.

11 boyun diseksiyonundan 4'ü patolojik olarak N pozitif olarak evrelendirilmiştir. Bu 4 olgunun 3 tanesi SLNB yöntemi ile doğru olarak saptanabilmiş, 1 tanesinde SLNB yalancı negatif sonuç vermiştir. Bir başka deyişle SLNB ile negatif saptanan 8 olgunun 1 tanesi yalancı negatif çıkmıştır. Bu durumda yöntemin negatif prediktif değeri %87.5 olarak saptanmıştır. Literatürde bu değer baş boyun kanserleri için % 95-96 olarak bildirilmektedir (11,12). SLNB negatif prediktif değerinin bizim çalışmamızda düşük olarak saptanmasının birkaç nedeni olabilir. İlk olarak olgu ve dolayısıyla deneyimimizin az olması ileri sürülebilir. Nitekim SLNB deneyimi arttıkça doğruluk oranının arttığı bilinmektedir. Bir diğer neden de bizim olgularımızın larinks kanseri olguları olması olabilir. Bu düşünceyi sadece 17

larinks olgusu ile yapılmış bir seride negatif prediktif değerin %78.6 saptanması desteklemektedir (10). Literatürdeki yüksek oranlar genelde radyonüklid enjeksiyonun kolay olduğu oral ve orafaringeal kanserli olgularda gösterilmiştir (11,12). Larinks kanserleri olgularındaki başarı oranının düşük olması teknik zorluklarla ilişkili olabilir.

SLNB/frozen ile metastaz saptanan olgularda yanlış pozitif sonucun olmaması pozitif prediktif değerin %100 olduğunu göstermektedir. Bu durum yanlış evrelendirme sonucu gereksiz tedaviden %100 olarak kaçınıldığını göstermektedir ve böylece ek morbiditeden ve masraftan hem hasta, hem de sağlık sistemi kurtarılmaktadır.

Baş boyun kanserlerinde sentinel lenf nodu konseptine dair iki uluslararası konferans düzenlenmiştir. Birinci uluslararası konferansta (Glasgow, Mayıs 2002) 22 merkez 360 hastadaki SLNB deneyimini paylaşmıştır. Bu hastaların 301'inde (%95) sentinel lenf nodu bulunmuştur. Bu 301 olgudan 76'sı N+, 225'i ise N₀ saptanmıştır. SLNB yönteminin sensitivitesi %90 olarak belirtilmiştir. 10 olgudan az deneyimi olan merkezlerde SLNB prosedürünün sensitivitesi %57, 10 olgudan çok deneyimi olan merkezlerde sensitivite %94 olarak saptanmıştır. Sonuç olarak SLNB boyunun evrelemesinde en az boyun diseksiyonu kadar etkili olduğu kabul edilmiştir (12). Bizim toplam 4 olgumuzun 3'ü SLNB yöntemi ile saptanabilmiş olup sensitivite %75 olarak hesaplanmıştır. Bu değer düşük kalmasına hem olgu sayısının yüksek olmasına hem de larinks kanserli olgulardaki uygulama güçlüklerine ve uygulama esnasındaki bekleme süresinin kısalığına bağlı olduğu düşünülmüştür.

İkinci Uluslararası Baş Boyun Mukozal Kanserlerinde SLNB Konferansı, Eylül 2003'te Zürih'te yapılmıştır. Bu konferansta 20 merkez 379 klinik N₀ boyunlu hasta üzerindeki deneyimi ile katılmıştır. Sentinel lenf nodu 366 (%97) hastada bulunabilmiştir. 366 hastadan 103 (%29) N+ olarak, 263 (%71) N₀ olarak tespit edilmiştir. 263 N₀ hastanın 11'inde (%4) yanlış negatiflik saptanmış, SLNB'nin negatif prediktif değeri %96 olarak bulunmuştur (13).

Sonuç olarak sınırlı sayıda olguda elde ettiğimiz başarı istenen düzeyde olmasa da yine de umut vericidir. Olgu sayısının artması ile yöntemin

gelişmesi ve başarı oranının artması mümkün olacaktır. Laringeal kanserlerde SLNB yönteminin gizli metastazların tespitinde yararlı bir yardımcı yöntem olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Demireller A. Larenks Kanseri. In: Koç C. Editör, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti, 2004: 1183-1187.
2. Richard PS, Peacock TE. The role of ultrasound in the detection of cervical lymph node metastases in clinically N0 squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Imaging* 2007; 7: 167-178.
3. Nieuwenhuis EJC, Castelijns JA, Pijpers R, van den Brekel RH, Brakenhoff RH, et al. Wait-and-see policy for the N0 neck in early-stage oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma using ultrasonography-guided cytology: is there a role for identification of the sentinel node? *Head Neck* 2002; 24: 282-289.
4. Wei WI, Ferlito A, Rinaldo A, Gourin CG, Lowry J, et al. Management of the N0 neck--reference or preference. *Oral Oncol* 2006; 42: 115-122.
5. Matsuzuka T, Kano M, Ogawa H, Miura T, Tada Y, et al. Sentinel node mapping for node positive oral cancer: potential to predict multiple metastasis. *Laryngoscope* 2008; 118: 646-649.
6. 1990 Recommendations of the International Commission on

Radiological Protection. *Ann ICRP* 1991; 21: 1-201.

7. Rubello D, Zavagno G, Bozza F, Lise M, De Salvo GL, et al. Analysis of technical and clinical variables affecting sentinel node localization in patients with breast cancer after a single intradermal injection of 99mTc nanocolloidal albumin. *Nucl Med Commun* 2004; 25: 1119-1124.
8. Werner JA, Dünne AA, Ramaswamy A, Folz BJ, Lippert BM, et al. Sentinel node detection in N0 cancer of the pharynx and larynx. *Br J Cancer* 2002; 87: 711-715.
9. Alex JC. The application of sentinel node radiolocalization to solid tumors of the head and neck: a 10-year experience. *Laryngoscope* 2004; 114: 2-19.
10. López Mollá C, Morales Suárez-Varela M, Carrasco Llatas M, Sopena Monforte R, López Martínez R, et al. Sentinel lymph node in tumors of the larynx: technique and results. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2006; 57: 307-312.
11. Chone CT, Magalhes RS, Etchehebere E, Camargo E, Altemani A, et al. Predictive value of sentinel node biopsy in head and neck cancer. *Acta Otolaryngol* 2008; 128: 920-924.
12. Ross GL, Shoaib T, Soutar DS, MacDonald DG, Camilleri IG, et al. The First International Conference on Sentinel Node Biopsy in Mucosal Head and Neck Cancer and adoption of a multicenter trial protocol. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 406-410.
13. Stoeckli SJ, Pfaltz M, Ross GL, Steinert HC, MacDonald DG, et al. The second international conference on sentinel node biopsy in mucosal head and neck cancer. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 919-924.

Mehmet Ali YALÇIN
H. Hakan ER
Nükhet KURULTAY
Nurten BARAN
Gamze ŞENER

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji
Laboratuvarı

İNDÜKLENEBİLİR BETA LAKTAMAZ ÜRETEEN VE HASTANE İNFEKSİYONU OLUŞTURAN PSEUDOMONAS AERUGINOSA SUŞLARINDA E TEST YÖNTEMİ İLE SEFEPİM'İN İN VİTRO ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Investigation Of Pseudomonas Aeruginosa That Produce
Inductionable Beta Laktamase And Nosocomial Infections, In
Vitro Effect Of Sefepim, With E Test Method

Anahtar sözcükler: İndüklenebilir
beta-laktamaz, *Pseudomonas*
aeruginosa, sefepim.

Keywords: Inductionable beta-
laktamases *Pseudomonas aeruginosa*,
cefepim.

ÖZET

İndüklenebilir beta-laktamaz salgıladığı nitrosefin disk ve çift disk sinerji yöntemi ile belirlenen 100 *Pseudomonas aeruginosa* suşunda; sefepim duyarlılığı, CLSI standart disk difüzyon yöntemi ile ve minimal inhibitör konsantrasyonu (MİK) in-vitro E test yöntemi ile araştırıldı. Bunlara göre 5 dirençli.(%5), 2 orta duyarlı (% 2), 93 duyarlı (% 93) suş tespit edildi. sefepim dirençli 5 suşun MİK değeri ≥ 32 $\mu\text{g/ml}$, 2 orta duyarlı suşun MİK değerleri 14 ve 16 $\mu\text{g/ml}$ olarak saptandı. Bu çalışmada; indüklenebilir beta-laktamaz üreten *Pseudomonas aeruginosa* suşlarına sefepim'in etkin bir antibiyotik olduğu görülmüştür.

SUMMARY

In this study antimicrobial susceptibility of cefepim against 100 *Pseudomonas aeruginosa* isolates, which were detected to produce inducible beta laktamase by nitrocephin disk and double disk synergy mehods and was determined by the CLSI disk diffusion and E test methods in vitro. 93 (93%) Isolates were showed to be susceptible while 2 (2%) were intermediate and 5 (5%) were resistant. MIC values of the resistant five and intermediate two strains were ≥ 32 $\mu\text{g/ml}$ and 14 and 16 $\mu\text{g/ml}$, respectively. In this study we observed that cefepim is active against *Pseudomonas aeruginosa* isolates.

GİRİŞ

Hastane enfeksiyonlarına yol açan etkenler, hastanede uygulanan antibiyotik politikalarına ve zamana göre değişiklik gösterirler. En sık rastlanan etkenler metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Enterococcus* türleri, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* türleri, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* türleri, *Acinetobacter* türleri ve son yıllarda *Candida* türlerinde de artış tespit edilmiştir (1, 2). Beta-laktam antibiyotiklere direnç gelişmesinde; mikroorganizmaların beta-laktamaz enzim üretimleri en önemli etkidir. Bu enzimler kromozom, plazmid, transpozonlar ile kodlanan enzimlerdir (3). Beta-laktamaz enzimleri kromozom, plazmid, transpozonlarla taşınır ve genellikle Ambler ve Bush-Jacoby-Medeiros sistemi ile şemalandırılırlar (4, 5). Bu enzimler; başta Sefalosporinler olmak üzere, penisilinleri ve beta-laktam antibiyotikleri parçalarlar. *Acinetobacter*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter*, *Morganella*, *Proteus vulgaris*, *Proteus penneri*, *Providencia*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Serratia marcescens* suşları indüklenebilir beta-laktamazlar üretmektedir (6). Bu enzimler ortamda; beta-laktamaz indükleyici antibiyotik olduğunda daha çok üretilmektedir. İndükleyici antibiyotik yokluğunda düşük düzeyde kalmaktadır. AmpC beta-laktamaz üretiminin indüklenmesi: Değişik antibiyotiklere göre farklılıklar göstermektedir. Örneğin; İmipenem güçlü indükleyici ve oluşan enzimin etkisine dirençli bir antibiyotiktir. Sefoksitin de güçlü indükleyicidir; fakat oluşturduğu enzimle hızla parçalanır (7). Çalışmaya alınan klinik örneklerdeki indüklenebilir beta-laktamaz oluşturan *Pseudomonas aeruginosa* suşlarındaki Cefepim duyarlılığı E test yöntemi ile araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için; 01 Şubat 2007–31 Aralık 2007 tarihleri arasında İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesinin değişik servislerinden örnekler toplandı (Tablo 1 ve Tablo 2).

Yazışma adresi:
Mehmet Ali YALÇIN
Basın Sitesi Mah. 168.Sok.
No: 36 D.13 Özsit Apt.
KONAK / İZMİR
Tel:0 505 246 73 80
Ev tel:0 232 243 27 14

Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarında çalışıldı. Çalışmada izole edilen 100 *P. aeruginosa* suşu araştırmaya dahil edildi.

Tablo 1: *P. aeruginosa* suşlarının izole edildiği servislere göre dağılımı

Klinik birim	Sayı
Beyin Cerrahi Servisi	4
Dahiliye Servisi	18
Dermatoloji Servisi	4
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Serv.	2
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Servisi	2
Hematoloji Servisi	3
Cerrahi Servisi	11
Kadın Doğum Servisi	5
Kalp Damar Cerrahi Servisi	1
Kulak Burun Boğaz Servisi	5
Nefroloji Servisi	3
Nöroloji Servisi	10
Ortopedi Servisi	7
Plastik Cerrahi Servisi	5
Psikiyatri Servisi	1
Üroloji Servisi	1
Yoğun Bakım Servisi	18

Tablo 2: *P. aeruginosa* susunun klinik örnekler e göre dağılımı

Klinik örnek	Sayı
Balgam	12
Boğaz	1
Beyin Omurilik Sıvısı	2
Burun sürüntüsü	1
İdrar	14
Kan kültürü	13
Kulak sürüntüsü	3
Trakeal aspirat sıvısı	2
Yara yeri sürüntüsü	52
Toplam	100

Çalışılan örneklerdeki *P. aeruginosa* suşların identifikasyonu geleneksel yöntemlerle ve yarı otomatik (*BBL Crystal Autoreader, B.D.*) sistemi ile yapıldı. Nitrofein disk testi (*BBL cefinase, B.D.*) ile de beta-laktamaz testi yapıldı.

Bu çalışmada indüklebilir beta-laktamaz varlığını göstermek için çift disk sinerji yöntemi yapıldı.

Bunun için: 0,5 *Mc Farland* bulanıklığında hazırlanan bakteri süspansiyonları *Mueller-Hinton* agar plak besiyeri yüzeyine yayıldı. Ortaya güçlü beta-laktamaz indükleyici etkisi olan imipenem (IMP 10µg) diski kondu. Bundan 25 mm uzaklığa seftazidim (CAZ 30µg) diski konuldu. Bunun tam karşısına yine IMP' den 25 mm uzağına sefotaksim (CTX 30µg) diski konuldu. Plaklar 37°C'de etüvde 24 saat inkübe edildikten sonra değerlendirildi.

Sefotaksim ve seftazidimin imipeneme bakan yüzlerinde, inhibisyon zonlarında belirgin olarak daralma görüldü, bu durum bakteri suşunda İBL pozitifliği lehine olarak değerlendirildi (8). İzole edilen bakterilerin sefepime karşı kantitatif duyarlılığını ölçmek için E test kullanıldı.

Bunun için: 0,5 *Mc Farland* bulanıklığında hazırlanan bakteri süspansiyonları *Mueller-Hinton* agar plak besiyeri yüzeyine yayıldıktan sonra sefepimin E test stripleri (inert plastik şerhleri) (*AB Biodis, Sweden*) plak üzerine yerleştirildi.

24 saat 37°C'de etüvde inkübe edilerek suşların sefepime duyarlılıkları stripler üzerinden okunarak değerlendirildi.

Sonuçlar; **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)** kriterlerine göre yorumlandı.

Buna göre minimal inhibitör konsantrasyon (MK) değeri ≤ 8 µg/ml bulunan suşlar duyarlı, 8–32 µg/ml arasında bulunan suşlar orta duyarlı ve ≥ 32 µg/ml bulunan suşlar ise dirençli olarak kabul edildi (9). Kontrol suşu olarak *ATCC 27853 P.aeruginosa* kullanıldı. Çıkan sonuçlar ile uyumlu olduğu görüldü.

BULGULAR

Hastane infeksiyonu yapan ve indüklebilir beta-laktamaz salgılayan *P. aeruginosa* suşlarında sefepimin in vitro etkinliği E test yöntemi ile araştırıldı.

Buna göre çalışmamızda izole edilen 100 *P. aeruginosa* suşunun 93'nün (% 93) duyarlı, 2'nin (% 2) orta duyarlı ve 5'nin (% 5) sefepime dirençli olduğu tespit edildi (Tablo 3).

Tablo 3. Duyarlı, orta duyarlı ve dirençli *P. aeruginosa* E test

MİK değerleri µg/ml	Adet
≥ 32 µg/ml	5
8– ≥ 32 µg/ml	2
≤ 8 µg/ml	93
TOPLAM	100

İzole edilen 100 tane *P. aeruginosa* suşlarına disk difüzyon yöntemi ile antibiyogram yapıldı.

Antibiyotik disklerinin zon çaplarına göre; duyarlılık, orta duyarlılık ve dirençlilik durumları sayısal olarak aşağıda belirtildi (Tablo 4).

Tablo 4. Antibiyotik disklerinin zon çaplarına göre; duyarlılık,

Antibiyotik diskleri	Duyarlı	Orta duyarlı	Dirençli
Seftriksion (30µg)	84	1	15
Seftazidim (30µg)	100	-	-
İmipenem (10 µg)	99	-	1
Aztreonam (30 µg)	100	-	-
Sefepim (30 µg)	93	2	5
Piperasilin/Tazobaktam (100/10 µg)	100	-	-
Amikasin (30 µg)	100	-	-
Ciprofloksasin (5 µ)	79	-	21
Ampisilin/Klavulanik asit (100/10 µg)	-	-	100
Kloramfenikol (30 µg)	-	-	100
Sefotaksim (30 µg)	70	-	30

TARTIŞMA

Çalışmamızda kullandığımız yöntemle İBL salgıladığı gösterilebilen *P. aeruginosa* suşlarının 93'ü (% 93) sefepime duyarlı, 2'i (% 2) orta duyarlı, 5'i (% 5) dirençli bulunmuştur.

Kanada, Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa, İsrail ve Türkiye'nin de içinde bulunduğu SENTRY antimikrobiyal araştırma programı dahilinde 1997-1999 yıllarında tespiti yapılan 6631 *P. aeruginosa* suşlarının değişik antibiyotiklere duyarlılık oranları tespit edilmiştir. Suşların sefepime duyarlılık oranları % 66.2 ile % 91.2 arasında olduğu görülmüştür (10).

Yapılan antibiyotiklere dirençlilik çalışmalarında *P. aeruginosa* suşlarının coğrafik bölgelere, hastaneden hastaneye, hatta servislere göre duyarlılıklarının değişebilmekte olduğu görülmüştür. Her zaman açıklanmasa da ülkelerin ve hastaneden hastaneye değişebilen antibiyotik kullanım politikaların, alınan enfeksiyon kontrol önlemlerinin farklı uygulanmasından oluşabileceği bildirilmektedir (10).

Öngüt ve arkadaşları çalışmalarında *P. aeruginosa* suşlarının sefepime duyarlılığının % 100 (11), Zer ve arkadaşları çalışmalarında % 81 (12), Kizirgil ve arkadaşları çalışmalarında % 84 (13), Erdem ve arkadaşları çalışmalarında % 80.7 duyarlı olduğunu saptamışlardır (14).

Çalışmamızda sefepim duyarlılığının % 2'si orta duyarlı, % 93'ü duyarlı olduğunu gördük. Bu çalışmalar sonucu sefepimin *P. aeruginosa*'nın tedavisinde kullanılabilir bir antibiyotik olabilir. Dördüncü kuşak sefalosporinler geniş spektrumlu gruptur. Bakteriemi, deri, yumuşak doku, pnömoni, idrar yolu enfeksiyonlarda etkileri kanıtlanmıştır (15). Sefepim ve sefiprom bu grupta yer alan antibiyotikler olup ülkemizde sadece sefepimin ticari preparatı satılmaktadır.

Beta-laktam antibiyotiklerin etkinliği, beta-laktamaz enzimlerini indüklemesine, beta-laktamaz enzimi hidrolizine dayanma ve penetrasyon gücü ile ölçülür (15). Sefepimin zwitterion iyon yapısı Gram negatif bakterilerin dış membranından hızlı geçmesi, periplazmik aralıkta yüksek konsantrasyonlara ulaşması ayrıca beta-laktamaz enzimleri indükleme gücünün düşük olması ile bu enzimi üreten suşlara etki gücünün diğer sefalosporinden daha fazla olduğu saptamıştır (16).

Beta-laktamaz enzimleri aracılığı ile bakterilerin antibiyotikleri etkisiz kılmaları bugün en yaygın fakat hala en iyi bilinmeyen bir mekanizma olarak önümüzde durmakta en çok da gram olumsuz bakteri enfeksiyonlarında karşımıza çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1) Speller DCE, Humphreys H: Hospital-Acquired Infection. In: Collier L, Balows A, Susman M, (Eds.) Topley&Wilson's Microbiology and Infection. 9 th ed. London: Arnold,1998: 187-229.
- 2) Töreci K. Antibiyotik Direnç Mekanizmaları ve Hastane İnfeksiyonları açısından önemi. Aktüel Tıp Dergisi; 1996; 1.(6): 441-447.
- 3) Bilgehan H: Klinik Mikrobiyoloji, Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları, Barış yayınları, Fakülteler Kitabevi, İzmir, 2000, s. 175-188.
- 4) Rice LB, Sahm D, Bonomo RA: Mechanisms of resistance to antimicrobial agents, "Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds): Manual of Clinical Microbiology, 8. baskı" kitabında s.1074-101, ASM Pres, Washington, DC (2003).
- 5) Livermore DM: Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. Clin Microbiol. Rev. 1995; 8: 557-84.
- 6) Swenson JM, Hindler JF, Jorgensen JH: Special phenotypic methods for detecting antibacterial resistance, "Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds): Manual of Clinical Microbiology, 8. baskı" kitabında s. 1178-95, ASM Pres, Washington, DC (2003).

- 7) Gülay Z: indüklebilir beta-laktamazlar: Özellikleri, epidemiyolojisi ve klinik önemi, "Ulusoy S (ed): Mezuniyet Sonrası Eğitim Dizisi 2: Beta-laktamazlar ve Klinik Önemi" kitabında s.45-69, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2005).
- 8) Vahaboğlu M.H. Antibiyotik Direnç Mekanizmaları. Klimik Dergisi cilt 6, Sayı 1: 1993: s.6-8.
- 9) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for antimicrobial susceptibility testings: Fourteenth Informational Supplement M100-S14, NCCLS, Villanova, PA, (2004).
- 10) Gales AC, Jones RN, Turnidge J, Rennie R, Ramphal R: Characterization of *P.aeruginosa* isolates: Occurrence rates, antimicrobial susceptibility patterns, and molecular typing in the global SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999, Clin Infect Dis 2001;32 (Suppl 2): S146-55.
- 11) Öngüt G, Ögünç D, Mutlu D, Demirbakan H, Dağlar D, Çolak D, Gültekin M. ANKEM Dergisi 2006;20(1): 1-3.
- 12) Zer Y, Balcı İ, Karşılıgil T, Bayram A, Ekşi F: Çeşitli örneklerden izole edilen *Pseudomonas*'ların tiplendirilmesi, antibiyotik duyarlılıkları ve sefepimin anti-*Pseudomonas* etkinliği, Klimik Derg.2000;13(1): 33-35.
- 13) Kizirgil A, Tatar S, Yılmaz M: Gram-negatif bakterilerin sefepim duyarlılıklarının araştırılması, Fırat Tıp Fak Derg 2001;2(3): 271-3.
- 14) Erdem H, Kılıç S, Pahsa A, Beşirbellioğlu B: Gram-negative bacterial resistance to cephalosporins in community-acquired infections in turkey, J Chemother 2005;17(1): 61-5.
- 15) Eliopoulos GM, Gold HS: Mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial drugs,"Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR(eds): Infectious Diseases, 3. baskı. s. 289-299, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia (2004).
- 16) Andes DR, Craig WA: Cephalosporins, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, 6. baskı. Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia (2005). s. 294-311.

Esra ŞENTÜRK
Ferit SOYLU
Şadiye YILMAZ
Hatice BARIN ELVEREN
Fatih GÜNDOĞDU

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

TAMOKSİFEN KULLANAN POSTMENOPOZAL ASEMPTOMATİK MEME KANSERLİ HASTALARDA TRANSVAGİNAL ULTRASONOGRAFİ VE ENDOMETRİAL BIYOPSİ İLE ENDOMETRİAL DEĞİŞİKLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

The Assesment Of The Endometrial Abnormalities In Postmenopausal Asymptomatic Women Whit Breast Cancer Receiving Tamoxifen Using Transvaginal Ultrasonography And Endometrial Sampling

Anahtar Kelimeler: Tamoksifen,
transvajinal ultrasonografi, endometrial
patoloji.

Key words: Tamoxifen, Transvaginal
ultrasonography, Endometrial
abnormalities

ÖZET:

Tamoksifen kullanan postmenapozal asemptomatik meme kanserli hastalarda transvajinal ultrasonografi ve endometrial biyopsi ile endometrial değişikliklerin değerlendirilmesi amaçlandı. Mart 2004 ile Şubat 2006 tarihleri arasında İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi ve Onkoloji bölümlerince takip edilen, ikinci kadın doğum kliniğine endometrial değerlendirme için gönderilen Tamoksifen tedavisi alan postmenopozal asemptomatik meme kanserli hastalar Transvajinal ultrasonografi ile incelemeye alındı. TVUS ile ölçülen endometrial kalınlığın endometrial patolojiyi göstermedeki sensitivite ve spesifisite değerleri endometrial kalınlık 5 mm iken % 98.2 ve % 8.9, 15 mm iken %36.8 ve %88.0, 25.5 mm iken %12.9 ve %98.9 olarak bulundu. Tamoksifen kullanan asemptomatik postmenapozal meme kanserli hastalarda endometrial kalınlıktaki artışla birlikte Transvajinal ultrasonografi çalışmalarının spesifitesinde dereceli artış olurken sensitivitesinde ise dereceli azalma tespit edildi.

ABSTRACT:

The assesment of the endometrial abnormalities in postmenopausal asymotomatic women with breast cancer receiving tamoxifen using transvaginal ultrasonography and endometrial sampling. Between march 2004 to february 2006 the asymptomatic postmenopausal women with breast cancer receiving tamoxifen observed at the Oncology and General Surgery Departments in İzmir Atatürk Educational and Research Hospital and consulting to 2nd Obstetrics and Gynecology Clinic for endometrial assesment were investigated with Transvaginal ultrasonography. The sensitivity and specifity of endometrial thickness estimated with Transvaginal ultrasonography indicating endometrial abnormalities were found 98.2% and 8.9 % when endometrial thickness was 5mm, 36.8% and 88.0% when 15 mm ,12.9% and 98.9 % when 25.5 mm. The increasing spesifity and decreasing sensitivity of Transvaginal ultrasonography research were found correleted increasing endometrial thickness in asymptomatic postmenopausal women with breast cancer receiving tamoxifen .

GİRİŞ:

Meme kanserinde özellikle stage 1-3 ve hormon reseptörü pozitif olan hastalarda adjuvan hormon tedavisinin sonuçları iyileştirdiği gösterilmiş (1,2). Tamoksifen bu amaçla uzun süredir yaygın olarak kullanılan bir ajandır. Tamoksifen meme kanseri rekürrensini azalttığı, karşı taraftaki memede de yeni bir kanser gelişmesini azaltıyor ve hastalısız sağkalım ve sağ kalım süresini artırdığı gösterilmiş (3,4,5). TMX, memede baskın olarak östrojen antagonistik etkileri olmasına rağmen, uterus üzerinde parsiyel agonistik etkileri vardır. Bu ayrımın sebebi henüz tam olarak bulunamamıştır. Ancak yeni bulgular hedef genin promoter

Yazışma adresi:
Fatih Gündoğdu
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği
Tel : (505) 727 8662
E-mail : drfatih007@hotmail.com

bölgesinin östrojen alanlarının artmış olmasından dolayı Tamoksifen (TMX)'nin östrojen agonisti gibi çalıştığını desteklemektedir. TMX'nin bu etkisi nedeni ile uterusun fibroidlerin büyümesi, endometriumda polip, proliferasyon ve hiperplaziye kadar değişen etkiler yapabilir (6-14). Hatta TMX kullananlarda endometrium kanseri de görülmüştür (15-22). Buna rağmen ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) TMX tedavisi alan meme kanserli hastalar için rutin endometrial örnekleme önermemektedir (15). Bazı çalışmalarda TMX alan asemptomatik kadınlarda, Transvajinal ultrasonografi (TVUS) ile endometrial kalınlık ölçümünün endometrial hastalık için artmış riski gösterebileceği yer almaktadır (23,24). Bu bilgiler ışığında bizim çalışmamız TMX kullanan asemptomatik postmenapozal meme kanserli hastalarda endometrium üzerine TMX'nin etkisini değerlendirmek, TVUS ve histolojik değişiklikler arasındaki ilişkiyi gözlemek için yapılmıştır.

MATERYAL METOD:

Mart 2004 ile Şubat 2006 tarihleri arasında İzmir Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi genel cerrahi ve onkoloji bölümlerince takip edilen, ikinci kadın doğum kliniğine endometrial değerlendirme için gönderilen TMX tedavisi alan postmenapozal asemptomatik meme kanserli hastalar TVUS ile incelemeye alındı. TVUS ile endometrium kalınlığı 5mm ve üzerinde ölçülen hastalar çalışmaya dahil edildi ve bu hastalara endometrial örnekleme için aydınlatılmış onamları alınarak probe kürtaj yapıldı. Endometrial kalınlık ölçümü GE logic 200 marka yüksek rezolüsyonlu, endovajinal transducer 5-7,5 mHz olan ultrason kullanılarak yapıldı. Atrofik endometrium haricinde bir bulgu saptanmamışsa endometrium negatif kabul edildi. Çalışma kapsamındaki tüm hastalar günlük 10-20 mg TMX ile tedavi edilmişti. Saptanan histopatolojiler ile ölçülen endometrium kalınlığı korele edilerek istatistiksel olarak anlamlı sensitivite ve spesifite değerleri hesaplandı. TVUS ile ölçülen endometrial kalınlıktaki artış, vücut ağırlığı, menapoz yaşı, meme kanseri tanı alma süresi (ay) ile endometrial örnekleme sonrası herhangi bir patoloji görülmesinin artmış riski ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi ile değerlendirildi. Endometrial patolojilerin saptanması için kritik endometrial kalınlık cut-off değeri ROC analizi ile hesaplandı. İstatistiksel analiz lojistik regresyon analizi

kullanılarak yapıldı, $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR:

Çalışmaya dahil edilen 93 hastanın ortalama yaşı 57.2 ± 11.3 , gravida 3.8 ± 2.8 , parite 2.7 ± 2.0 , menopoz yaşı 46.9 ± 4.5 , meme kanseri tanı alma süresi (ay) 32.0 ± 21.9 , ağırlık 73.3 ± 17.4 , TMX tedavisi alma süresi (ay) 26.2 ± 22.4 olarak tespit edildi. Endometrial patoloji sonuçları değerlendirildiğinde 6 (%6.4) vakada proliferatif endometrium, 4 (%4.3) vakada basit atipisiz endometrial hiperplazi, 1 (%1.1) vakada kompleks atipili endometrial hiperplazi, 25 (%26.8) vakada endometrial polip, 3 (%3.2) vakada endometrium kanseri saptandı. Hastaların 44 (%47.3)'ünde ise endometrial kistik atrofi saptandı. Endometrium kanserli bütün vakalar endometrioid tipte idi, iki vaka evre 1 grade 2, diğer vaka evre 2 grade 1 idi. Endometrium kanserlerinde ölçülen endometrium kalınlıkları; 6.5 mm, 13 mm ve 16 mm idi. TVUS ile ölçülen endometrial kalınlığın endometrial patolojiyi göstermedeki sensitivite ve spesifite değerleri endometrial kalınlık 5 mm iken % 98.2 ve % 8.9, 10 mm iken % 82.2 ve % 45.1, 15 mm iken % 36.8 ve % 88.0, 20.5 mm iken % 22.7 ve % 95.8, 25.5 mm iken %12.9 ve % 98.9 olarak bulundu. Endometrial kalınlıktaki artışla birlikte TVUS çalışmalarının spesifitesinde dereceli artış olurken sensitivitesinde ise dereceli azalma tespit edildi. TVUS ile ölçülen endometrial kalınlıktaki her milimetrik artış vücut ağırlığındaki her kilogram artış, ileri menopoz yaşı ve ek olarak meme hastalığının ay olarak süresi, yeni endometrial patoloji görülme riskinde artma ile uyumlu bulunurken, hasta yaşının azalması ise azalmış riskle uyumlu bulundu (OR: 1.167, 1.019, 1.096, 1.013 ve 0.961). ROC analizi endometrial patolojilerin saptanması için kritik endometrial kalınlık cut-off değeri 15 mm olarak tespit edildi. Cut-off değeri 15 mm iken TVUS' nin sensitivitesi %36.8, spesifitesi %88.0, pozitif prediktif değeri %62.2 ve negatif prediktif değeri %70.4' dür.

TARTIŞMA:

Endometrial patoloji geliştirme riski taşıyan, Tamoksifenle tedavi edilen meme kanserli hasta popülasyonunu daha iyi tanımlama amacıyla birçok araştırmacı tarafından çeşitli tarama yöntemleriyle farklı endometrial patolojiler

ilişkilendirilmeye çalışılmıştır (25).Bulgular endometrial biyopsi eşlik etsin ya da etmesin TVUS (26), histerosonogram ile yapılan TVUS, TVUS ve D&C, ofis histeroskopidir. Bazı araştırmacılar ultrason bulgularını menopoz durumu ve tedavinin süresiyle ilişkilendirmeye çalışmışlardır (27,28). Bazı araştırmacılar asemptomatik kadınlarda anormal endometrial patoloji insidansını düşük bularak rutin taraman aksine görüş bildirmişlerdir. ACOG çalışması bunu desteklemektedir. ACOG çalışması Tamoksifen kullanan kadınların rutin yıllık jinekolojik değerlendirmesini ve sadece anormal kanama varlığında TVUS, Histeroskopi ve D&C ile araştırmayı önermektedir.

TVUS ile tarama birçok jinekolog tarafından yaygın olarak kullanılmakla birlikte Tamoksifen kullanan hastalarda endometrial kalınlık, atipik hiperlazi yada kanser gelişimi arasındaki korelasyon kesin değildir. Lahti ve arkadaşları endometrial kalınlığın 5mm eşik değeri kabul etmenin endometrial patolojilerin % 51.2'sini tanıyabileceğini saptadılar (11). Kedar ve ark endometrial kalınlık için 8 mm üzerini eşik değer kabul edildiğinde taramadaki pozitif prediktif değer % 100 olduğunu buldular (29). Bizim çalışmamızda endometrial kalınlık için 5mm eşik değer kabul edildiğinde anormal endometrial patolojileri tespit etme oranı % 5.3, 7.5 mm eşik değer kabul edildiğinde %17.2, 10 mm eşik eğer kabul edildiğinde % 41.9, 12.5 mm eşik değer olarak kabul edildiğinde %59.1, 15mm eşik değer kabul edildiğinde % 78,4 olarak tespit ettik. ROC analizi endometrial patolojilerin saptanması için kritik endometrial cut-off değerinin 15mm olduğu tespit edildi. Cutt-off değeri 15mm iken TVUS sensitivitesi % 36.8, spesifitesi % 88, PPD % 62.4 ve NPĐ % 70.4 saptandı.

Çalışmamızın sonucuna göre Tamoksifen kullanan hastaların endometriumlarını değerlendirmek için yapılan ultrasonografik incelemelerde dikkatli olunmalıdır. Yüksek cut off değerlerinin kullanılmasının; endometrium Ca dahil endometrial patolojilerin atlanmasına yol açabileceği göz ardı edilmemelidir. Bu sınırlamalardan dolayı ultrasonografi tek başına tanı aracı olarak düşünülmemelidir. Ancak tarama tetkiki olarak güvenle kullanılabilirliği ve faydalı sonuçlar vereceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR :

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Tamoxifen for early breast cancer: An overview of the randomised trials—Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 351:1451-1467, 1998.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet* 365:1687-1717, 2005.
3. Breast Cancer Trials Committee, Scottish Cancer Trials Office (MRC), Edinburgh, Adjuvant tamoxifen in the management of operable breast cancer: the Scottish trial. *Lancet* ii (1987), pp. 171-175.
4. B. Fisher, J. Dignam, N. Wilmark, A. DeCellis, B. Emir, L. Wickerham *et al.*, Tamoxifen and chemotherapy for lymph node negative, estrogen receptor positive breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* **88** (1996), pp. 1529-1542.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* **351** (1998), pp. 1451-1467.
6. Althuis MD, Sexton M, Langenberg P *et al.* Surveillance for uterine abnormalities in tamoxifen-treated breast carcinoma survivors. A community-based study. *Cancer* 2000; **89**: 800-10.
7. Cohen I, Rosen DJ, Shapira J *et al.* Endometrial changes with tamoxifen: comparison between tamoxifen-treated and nontreated asymptomatic postmenopausal breast cancer patients. *Gynecol Oncol* 1994; **52**: 185-90.
8. Decensi A, Fontana V, Bruno S, Gustavino C, Gatteschi B, Costa A. Effect of tamoxifen on endometrial proliferation. *J Clin Oncol* 1996; **14**: 434-40.
9. Deligdisch L, Kalir T, Cohen CJ, Latour M, Bouedec G, Penault-Llorca F. Endometrial histopathology in 700 patients treated with tamoxifen for breast cancer. *Gynecol Oncol* 2000; **78**: 181-6.
10. Franchi M, Ghezzi F, Donadello N, Zanaboni F, Bertetta P, Bolis P. Endometrial thickness in tamoxifen-treated patients: an independent predictor of endometrial disease. *Obstet Gynecol* 1999; **93**: 1004-8.
11. Lahti E, Blanco G, Kaupilla A, Apaja-Sarkkinen M, Taskinen PJ, Laatikainen T. Endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. *Obstet Gynecol* 1993; **81**: 660-4.
12. Mourits MJE, DeVries EGE, Willemse PHB, TenHoor KA, Hollema H, VanderZee AGJ. Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review. *Obstet Gynecol* 2001; **97**: 855-66.
13. Schwartz LB, Rutkowski N, Horan C, Nachtigall LE, Snyder J, Goldstein ST. Use of transvaginal ultrasonography to monitor the effects of tamoxifen on uterine leiomyoma size and ovarian cyst formation. *J Ultrasound Med* 1998; **17**: 699-703.
14. Vosse M, Renard F, Coibion M, Neven P, Nogaret JM, Hertens D. Endometrial disorders in 406 breast cancer patients on tamoxifen: the case for less intensive monitoring. *Eur J Obstet Gynecol* 2002; **101**: 58-63.
15. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Tamoxifen and endometrial cancer. Committee Opinion No.:169*. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 1996.
16. Cohen I, Bernheim J, Azaria R, Tepper R, Sharony R, Beyth Y. Malignant endometrial polyps in postmenopausal breast cancer tamoxifen-treated patients. *Gynecol Oncol* 1999; **75**: 136-41.
17. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK *et al.* Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994; **86**: 527-37.
18. Katase K, Sugiyama Y, Hasumi K, Yoshiomoto M, Kasumi F.

The incidence of subsequent endometrial carcinoma with tamoxifen use in patients with primary breast carcinoma. *Cancer* 1998; **82**: 1698–703.

19. Kloos I, Delaloge S, Pautier P *et al*. Tamoxifen-related uterine carcinosarcomas occur under/after prolonged treatment: report of five cases and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2002; **12**: 496–500.
20. McCluggage WG, Bryson C, Lamki H, Boyle DD. Benign, borderline, and malignant endometrioid neoplasia arising in endometriosis in association with tamoxifen therapy. *Int J Gynecol Pathol* 2000; **19**: 276–9.
21. Ramondetta LM, Sherwood JB, Dunton CJ *et al*. Endometrial cancer in polyps associated with tamoxifen use. *Am J Obstet Gynecol* 1999; **180**: 340–1.
22. Silva EG, Tornos C, Malpica A, Mitchell MF. Uterine neoplasms in patients treated with tamoxifen. *J Cell Biochem* 1995; **23**: 179–83.
23. Fung MF, Reid A, Faught W, Le T, Chenier C, Verma S, *et al*. Prospective longitudinal study of ultrasound screening for endometrial abnormalities in women with breast cancer receiving tamoxifen. *Gynecol Oncol* 2003; **91**: 154–9.
24. Love CD, Muir BB, Scrimgeour JB, Leonard RC, Dillon P, Dixon JM. Investigation of endometrial abnormalities in asymptomatic women treated with tamoxifen and an evaluation of the role of endometrial screening. *J Clin Oncol* 1999; **17**: 2050–4.
25. Ciato S, Cecchini S, Bonardi R, Grozzini G. Ultrasonographic surveillance of endometrium in breast cancer patients on adjuvant tamoxifen. *Lancet* 1994; **244**: 60.
26. Antenby E, Yagel S, Hochner-Celniker D. Unusual Ultrasonographic appearance of the uterus in postmenopausal receiving tamoxifen (Letter). *Am J Obstet Gynecol* 1995; **172**: 17.
27. Witliff JL. Hormone and growth factor receptors: In: 4th ed. Philadelphia W.B. Saunders Company 1995 pp 346-374.
28. Dewar JA, Horobin JM, Preece PE *et al*: Long term effects of tamoxifen on blood lipid values in breast cancer. *BMJ* 305:225-230, 1992.
29. Kedar RP, Bourne TH, Powles TJ, Collins WP, Ashley SE, Cosgrove DO, Campbell S: Effects of tamoxifen on uterus and ovaries of postmenopausal women in a randomised breast cancer prevention 13 trial. *Lancet* 1994; **343**: 1318-1321.

Rahim ÖZDEMİR
Nurten BARAN
Hakan ER
Cevdet ÇELİK

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı

İZMİR ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİNDE ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN KANDİDA TÜRLERİ

(CANDIDA SPECIESES ISOLATED FROM THE VARIOUS CLINICAL SPECIMENS
IN İZMİR ATATÜRK RESEARCH AND TRAINING HOSPITAL)

Anahtar Sözcükler: Kandida.

Keywords: Candida.

ÖZET

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarında 2006-2007 ve 2008'in 9 aylık döneminde çeşitli klinik örneklerden izole edilen kandida türleri retrospektif olarak incelendi ve 2770 örnekten 327 (%11.8) adet kandida üredi. Kandidaların 177 (%5.2)'si *C.albicans*, 54 (%16.6)'sı *C.glabrata*, 37 (%11.4)'ü *C.tropicalis*, 27 (%8.2)'si *C.parapsilosis*, 10 (%3.0)'ı *C.krusei*, 5 (%1.5)'i *C.kefyr*, 1 (%0.3)'ü *C.guilliermondii*, 16 (%4.8)'i Candida spp olarak saptandı. Çalışmamızda *C.albicans* en sık rastlanan tür olarak tespit edildi. Kandida tür tayininin tedaviyi yönlendirici rolünün önemi vurgulandı.

SUMMARY

In this study it was investigated that the Candida specieses isolated from the various clinical specimens in İzmir Atatürk Research and Training Hospital during 2006-2007 and 9 monthly period of 2008 retrospectively. 327 (11.8 %) of 2770 specimens were Candida and it has been determined that 177 (54.2 %) as *C.albicans*, 54 (16.6%) *C.glabrata*, 37 (11.4%) *C.tropicalis*, 27 (8.2%) *C.parapsilosis*, 10 (3.0%) *C.krusei*, 5 (1.5%) *C.kefyr*, 1 (0.3%) *C.guilliermondii*, 16 (4.8%) Candida spp. *C.albicans* was the most seen species in our research. It has been emphasized that the importance of determination of Candida species in the treatment direction.

GİRİŞ

Kandida türleri insan deri ve mukoza florasında bulunan mikroorganizmalardır. Kandidoz olarak tanımlanan yüzeysel ve/veya derin akut veya kronik infeksiyonlara neden olurlar. Florada bulunmaları nedeniyle infeksiyonların çoğu endojen kaynaklıdır (1). İmmün yetmezlik, malignite, immüniteyi etkileyen HIV, AIDS gibi rahatsızlıkların artmasıyla birlikte, yoğun bakım ünitelerinde geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması nedeniyle fungal infeksiyonların sıklığı artmaktadır (2,3,4). Kandida türlerinin tanımlanmasında morfolojik, biyokimyasal ve ticari moleküler testlerden yararlanılabilir (5). Kandida infeksiyonlarında en sık görülen etken yüksek oranda antifungalere duyarlı olan Candida albicans'tır. Günümüzde non-albicans türlerin sıklığı giderek artmakta, özellikle sistemik ve invaziv enfeksiyonlarda etken non albicans candida ise antifungal ilaçlara daha fazla direnç gözlenmektedir (3,6).

Bu çalışmadaki amaç hem bölgemizdeki kandida türlerini belirlemek hem de antifungal ajanlara direnci önceden tahmin ederek kliniklerde uygun tedaviye daha erken başlanmasını

Yazışma adresi:
Dr. Nurten Baran
Gsm : 0.532.443 96 62
E-Mail: nurtenbaran62@hotmail.com

sağlamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarında Ocak 2006- Ekim 2008 tarihleri arasında çeşitli klinik örneklerden üreyen kandida türleri retrospektif olarak incelendi. Belirtilen tarihler arasında hastanemiz laboratuvarına gönderilen örnekler direkt mikroskopik incelemenin ardından Sabouroud Dextrose Agar ve antibiyotikli Sabouroud Dextrose Agar ve Patates Dextrose Agara çift ekilip oda ısısı ve 37 derecede 14 gün enkübe edildi.

Üreyen maya isolatları Tween 80 agarda morfolojik değerlendirme ile birlikte şeker fermentasyon özellikleri gibi geleneksel yöntemlerle identifikasyona gidildi. Steril boşluklardan gelen numunelerde üreme olduğunda, diğer numunelerde ise saf kültür ürediğinde etken kabul edildi.

BULGULAR

Belirtilen tarihlerde 2770 adet örnek incelendi ve 327 (%11.8) kandida suşu üredi. Bu Kandidaların 177 (%5.2)'si *C. albicans*, 54 (%16.6)'sı *C. glabrata*, 37 (%11.4)'ü *C.tropicalis*, 27 (%8.2)'si *C. parapsilosis*, 10 (%3.0)'ı *C. krusei*, 5 (%1.5)'i *C. kefyi*, 1 (%0.3)'ü *C. guilliermondii*, 16 (%4.8)'i *Candida spp* olarak saptandı (Tablo 1).

Tablo1:Üreyen kandidaların türlere göre dağılımı

	Sayı (n)	Yüzde (%)
<i>C. albicans</i>	177	54.2
<i>C. glabrata</i>	54	16.6
<i>C. tropicalis</i>	37	11.4
<i>C. parapsilosis</i>	27	8.2
<i>C. krusei</i>	10	3.0
<i>C.kefyi</i>	5	1.5
<i>C. guilliermondii</i>	1	0.4
<i>C. spp</i>	16	4.8
Toplam	327	100

Üreyen kandidaların klinik örneklerle göre dağılımı incelemek olursa en yüksek sıklıkta 91 (%27.9) tırnak, daha sonra ağız-dil- boğaz 78 (% 23.8), hemokültür 53 (% 16.2), balgam 37 (% 11.3), idrar 31 (% 9.5), deri 16 (4.9), kateter 6 (%1.8), kulak 5 (% 1.5), diğer (periton sıvısı, biopsi, vagen) 10 (%3.1) olarak saptandı (Tablo 2).

Tablo 2: Üreyen kandidaların klinik örneklerle göre dağılımı

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Tırnak	91	27.9
Ağız-dil-boğaz	78	23.8
Hemokültür	53	16.2
Balgam	37	11.3
İdrar	31	9.5
Deri	16	4.9
Kateter	6	1.8
Kulak	5	1.5
Diğer (vagen, periton, biopsi)	10	3.1
Toplam	327	100

TARTIŞMA

Kandidiyazis en sık rastlanan fırsatçı mantar enfeksiyonudur. Değişik kandida türleri etken olarak izole edilmesine rağmen en sık rastlanan tür *Candida albicans*'tir. Bunu sırasıyla *Candida tropicalis* ve *Torulopsis glabrata* izlemektedir. Bu türler kadar yüksek olmasa da özellikle immün yetmezliği olan hastalarda diğer kandida türleride etken olarak saptanabilmektedir. *Candida albicans* ve diğerleri normal floranın bir parçasıdır. İnfeksiyonların çoğunda kaynağı hastanın kendi florasıdır (7). Sağlam deri, nötrofil ve monosit gibi fagositik hücreler ve hücrel immün sistem, kandida türleri tarafından oluşturulan enfeksiyona karşı konak direncinin önemli bileşenleridir (8). Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesinde yapılan bir çalışmada üretilen *Candida* türlerinin dağılımı *C.albicans* % 81.6, *C.glabrata* %13.2, *C.tropicalis* %2.6, *C. Parapsilosis* %2.6 şeklinde bulunmuştur (9). Gültekin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 94 *Candida* suşu üremiştir. Bunların 53(% 56.4) *C albicans*, 18 (% 19.1)'i *C.glabrata*, 10(% 10.6)'u *C.tropicalis*, 5 (%5.3)'i *C.kefyi*, 4 (% 4.3)'ü *C.krusei*, 3 (% 3.2)'ü *C.parapsilosis*, 1 (% 1.1) *C.dubliniensis* olarak tanımlanmıştır (10).

Otağ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 471 hastaya ait 811 örnekte 872 maya suşu izole edilmiştir. Bunların 398 (% 45.6)'i *C.albicans*, 162 (% 18.6) *C. tropicalis*, 93 (% 10.6) *C.glabrata*, 130 (% 14.9)'u *C.parapsilosis*, 33(%3.8)'ü *C.kefyi*, 21(%2.4)'ü *C.krusei* olarak türlere ayrılmıştır (11). Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesinde yapılan bir çalışmada ise 102 örnekte üretilen kandida türlerinin dağılımı araştırılmış ve % 56.8 ile en sık üreyen türün *C.albicans* olduğu bulunmuştur. Bunu sırasıyla % 7.7 ile *C. tropicalis*, % 6.8 ile *C. sake* izlemiştir. Ayrıca kanda ikinci en sık üretilen etken *C. Parapsilosis*'tir (12).

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan maya tanımlama yöntemlerini karşılaştırma amaçlı bir

tanımlama yöntemlerini karşılaştırma amaçlı bir çalışmada *C. albicans* % 38, *C.glabrata* % 15, *C.tropicalis* % 12, *C.parapsilosis* %11 *C.lusitaniae* % 8, *C.krusei* % 6 *C.stellatoidea* olarak bulunmuştur (13).

Erzurum da yapılan bir çalışmada üretilen 363 kandida suşunun 172'si *Candida albicans* (%47.4), 79'u *C.tropicalis* (% 21.8), 55'i *C.glabrata* (% 15.2), 18 *C.parapsilosis* (% 5), 18'i *C.kefyr* (% 5), 11 *C.krusei* (% 3), dokuzu *C.lypolitica* (% 2.5) ve biri de *C.lusitaniae* (% 0.3) olarak bulunmuştur(14). Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan bir çalışmada 13 kandida suşu üretilmiştir. Türler göre dağılımına bakıldığında beşi *Candida albicans* (%38), ikisi *C.glabrata* (% 15), ikisi *C.parapsilosis* (% 15) ve birer tane (% 8) *C.krusei*, *C.tropicalis*, *C.guilliermondii*, *C.zeylanoides* olduğu görülmüştür (15). Gültekin ve arkadaşlarının Aydın'da yaptıkları bir çalışmada 94 kandida kökeninin dağılımı 53 (% 56.4) *C.albicans*, 18 (% 19.1) *C.glabrata*, 10 (% 10.6) *C.tropicalis*, beşi(% 5.3) *C.kefyr*, dördü (% 4.3) *C.krusei*, üçü (%3.2) *C.parapsilosis*, biri *C.dubliensis* olarak bulunmuştur(16).

Bu çalışmada elde edilen veriler literatürle uyumlu bulundu. Klinik örneklerde üreyen kandidaların *C.albicans* veya nonalbicans olduğunun bilinmesi tedavinin planlanmasında önemlidir. Ayrıca bölge florasının tespitinde de yararlı olmaktadır. Hastanemiz açısından antifungal direnç araştırmalarını da içeren daha geniş çapta çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Tümbay E. Candida Türleri. In: Ustaçelebi Ş, Mutlu G, eds. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Öncü basımevi, 1999:1081-1086.
2. Yılmaz F.: Mantar Enfeksiyonları Tedavisinde Güncel Kılavuzlar. In: Ulusoy S, Arman D, Uzun Ö, Fungal Enfeksiyonlar. Ankara: Bilimsel tıp yayınevi, 2006:159-210.
3. Arman D. Yoğun Bakım Ünitesinde Gelişen Fungal Enfeksiyonlar. In: Ulusoy S, Arman D, Uzun Ö, Fungal Enfeksiyonlar. Ankara: Bilimsel tıp Yayinevi, 2006: 141-146.
4. Tümbay E, İnci R. Derinin Mantar Enfeksiyonları. In: Topçu WA, Söyletir G, Doğanay M., Enfeksiyon Hastalıkları. Nobel Tıp Yayınları. 1996: 828-831.
5. Washington WJr, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P, Woods G. Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology The Laboratory Identification of Yeast. Sixth ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 1216-1245.
6. W. Ayşe. Kandidemi: Nasıl değerlendirilmeli, Ne Yapılmalı. 5. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi, Enfeksiyon Dergisi. 2007; 21 (Ek:2): 117-122.
7. Baron JE, Peterson RL, Finegold SM. Opportunistic Mycoses In Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology. Ninth ed. Missouri : Mosby Year Book Inc, 1994:741-752.

8. Öncül O. Mantar, Aktinomiçes ve Nokardia Kaynaklı Enfeksiyonlar. In: Tabak F. Enfeksiyon Hastalıklarına Pratik Yaklaşımlar: İstanbul: İstanbul Medical Yayıncılık, 2005: 571-630.
9. Adiloğlu AK, Şirin CM, Cicioğlu - Arıdoğan B, Can R, Demirci M. Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen Candida Kökenlerinin İdentifikasyonu ve Antifungal Duyarlılıklarının Araştırılması. ADÜ Tıp Fak. Derg. 2004; 5(3): 33-36.
10. Gültekin B., Aydın N. Klinik Örneklerden İzole Edilen Candida Türlerinin Dağılımı ve Tanı Yöntemlerinin Değerlendirilmesi. Enfeksiyon Dergisi 2004; 18 (2): 229-234.
11. Otağ F, Aslan G, Şen S, Özturhan H, Emekdaş G. 2003-2005 Süresinde Klinik Örneklerden İzole Edilen Maya Türlerinin Değerlendirilmesi. Enfeksiyon Dergisi 2005; 19 (4): 435-443.
12. Koçoğlu E, Bayram, Balcı İ. Klinik Örneklerden İzole Edilen Candida Türleri ve Antifungal Duyarlılıkları. Van Tıp Dergisi 2005; 12(3): 195-200.
13. Kaçmaz B, Sipahi AB, Aksoy A. Candida Türlerinin Tanımlanmasında "API ID 32 C" ve "Rapid Yeast Pluss" Sistemlerinin Karşılaştırılması. ANKEM Derg 2006; 20(4): 214-216.
14. Doğruman Al F, Aktaş EA, Tuncel E, Ayyıldız A, Uslu H, Aktaş O. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri Mikrobiyoloji laboratuvarlarında Klinik Örneklerden İzole Edilen Maya Türleri. Enfeksiyon Dergisi 2002; 16(2): 205-210.
15. Özkütük A, Göller S, Yuluğ N. Yüzeysel Mikoz Etkenlerinden Dermatofit ve Candidaların Çeşitli Antifungal Ajanlara Duyarlılıkları. Enfeksiyon Dergisi. 2001; 15(1): 93-96.
16. Gültekin B, Aydın N. Klinik Örneklerden İzole Edilen Candida Türlerinin Dağılımı ve Tanı Yöntemlerinin Değerlendirilmesi. Enfeksiyon Dergisi 2004; 18 (2): 229-234.

ANTI-CCP POZİTİF GENÇ VE YAŞLI HASTALARDA CRP, RF VE ESH TESTLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Köksal DEVECİ
Özgür ASLAN
Mehmet H. KÖSEOĞLU

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, II. Biyokimya Laboratuvarı

Comparison of CRP, RF and ESR Tests in Young And Old Patient Anti-CCP Positive Patients

Özet:

Bu çalışmada, C-Reaktif Protein (CRP), Romatoid Faktör (RF) ve Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) düzeylerini Anti-CCP pozitif genç ve yaşlı hasta gruplarında karşılaştırmayı amaçladık. Anti-CCP, CRP, RF ve ESH tetkikleri istenen 504 hasta retrospektif olarak incelendi. Anti-CCP 108 hastada (%21.4) pozitif bulundu. Anti-CCP pozitif olan hastalar 60 yaş üzeri (n = 26 hasta) ve 60 yaş altı (n = 82 hasta) olmak üzere iki gruba ayrıldı. ESH düzeyleri 60 yaş altı grupta istatistiksel olarak daha yüksek bulunurken (p<0.05), CRP ve RF düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmadı. Anti-CCP ve RF düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde 60 yaş altı grupta pozitif korelasyon gözlenirken (r = 0.295, p < 0.05), 60 yaş üzeri grupta herhangi bir korelasyon gözlenmedi. Çalışmamızın bulguları, RA tanısında artmış RF düzeyleri varlığının yaşlı hastalara kıyasla genç hastalarda daha faydalı olacağını düşündürmektedir.

Abstract:

The aim of this study was to investigate the comparison CRP, RF and ESR levels of young and old Anti-CCP positive patients. Retrospectively, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), rheumatoid factor (RF) and Anti-CCP levels of five hundreded-four patients investigated in this study. Anti-CCP were positive in 108 patients (21.44 %). Anti-CCP positive patients were separated in to two groups as old group (≥60 years, n = 26) young group (<60 years, n = 82). There were no statistically significant differences between for RF and CRP the Anti-CCP positive old group and young group. However, ESR levels were found higher significantly in young group than old group (p < 0.05). There was positive correlation between Anti-CCP and RF values in young group (r = 0.295, p < 0.05). We could not find any significant relation between Anti-CCP and RF values in old group. The results of our study suggest that the presence of elevated RF titers were useful for RA diagnosis in young patients versus old patients. emia in abortion imminens incomplete abortion and missed abortion.

Giriş ve amaç:

Romatoid artrit (RA) etiyolojisi bilinmeyen, daha çok sinoviyal eklemleri tutan ve eklem çevresinde progresif yıkım ile seyreden kronik, inflamatuvar sistemik bir hastalıktır (1). Daha çok kadınları etkiler ve en sık olarak 30 ila 50 yaşlar arasında görülür; ortalama başlangıç yaşı ise 55'dir (1). Toplumun %0.8-2'sini, 60 yaş üzeri nüfusun ise %2 - 2.3'ünü etkilemektedir (2). RA bulgularının 60 yaş üzerinde ilk kez ortaya çıkması 'yaşlı başlangıçlı romatoid artrit' (YBRA) olarak adlandırılmaktadır (3). Romatoid faktör (RF) Ig G molekülünün Fc kısmındaki antijenik bölgelere karşı oluşan otoantikordır ve romatoid artritli hastaların serumlarında %60 - 80 gibi yüksek oranda bulunur. RF, Amerikan Romatizma Birliği (ACR)

Anahtar kelimeler: Romatoid artrit,
Anti-CCP, C-Reaktif Protein

Key words: Rheumatoid arthritis,
Anti-CCP, C-Reactive Protein

Yazışma adresi:
Uzm. Dr. Köksal Deveci
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
II. Biyokimya Laboratuvarı, İzmir
drkdeveci@gmail.com
Cep Tel. : 0 505 757 03 05

tarafından belirlenen tanı kriterlerinden biri olarak kabul edilmesine rağmen, diğer romatizmal hastalıklarda da pozitif bulunabilmektedir (4). Son yıllarda RA'li hastalarda Anti-CCP (cyclic citrullinated peptide) sıklıkla ölçülmektedir. Sıklık sitrulin içeren peptide (CCP) karşı oluşan bu antikorlar, RA için yeni ve oldukça spesifik bir markerdir (5).

Bu çalışmada, Anti-CCP pozitif hastaların C-Reaktif Protein (CRP), Romatoid Faktör (RF) ve Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) gibi inflamasyon göstergesi olan laboratuvar parametrelerinin genç ve yaşlı hasta guruplarında serum düzeylerinin farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapıldı.

Gereç ve Yöntem:

Bu çalışmada, çeşitli şikayetler nedeniyle kliniklere başvuran ve Anti-CCP, CRP, RF ve ESH tetkikleri istenen 504 hasta retrospektif olarak incelendi. Bu hastalardan Anti-CCP pozitif (n = 108) olanlar tespit edildi. Anti-CCP pozitif olan hastalar 60 yaş üzeri (n = 26 hasta) ve 60 yaş altı (n = 82 hasta) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Anti CCP Abbott AxSYM cihazında Mikropartikül Enzim İmmünassay (MEIA) yöntemiyle, RF ve CRP Abbott C1600 cihazında türbidimetrik yöntemle çalışıldı. Gurupların karşılaştırılmasında Student-T testi kullanılırken, parametreler arası ilişkinin incelenmesinde Pearson Korelasyon analizi kullanıldı. P değeri < 0.05 istatistiksel anlamlılık olarak göz önüne alındı. Veriler, SPSS version 11.0 kullanılarak analiz edildi.

Bulgular:

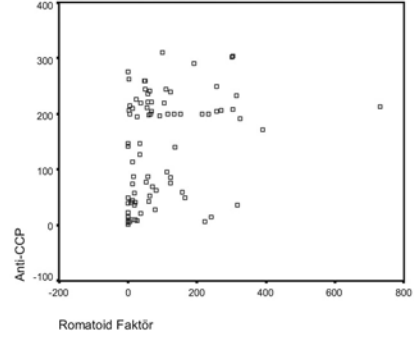
Anti-CCP, CRP, RF ve ESH tetkikleri istenen 504 hasta retrospektif olarak incelendi. Anti-CCP 108 hastada (% 21.4) pozitif bulundu (K / E: 71 / 27). Anti-CCP pozitif hastaların % 66.6'da (n=72) RF pozitif bulunurken, RF pozitif hastaların tümünde Anti-CCP pozitif bulundu. ESH düzeyleri 60 yaş üstü grupta 60 yaş altı guruba göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunurken (p<0.05), Anti-CCP, CRP ve RF düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmadı (tablo 1).

Tablo 1: Anti-CCP pozitif ve Anti-CCP negatif hastaların laboratuvar sonuçları

Parametreler	60 Yaş Üzeri Hastalar (n = 26)	60 Yaş Altı Hastalar (n = 82)	P
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	
Anti-CCP	134.0 ± 81.9	125.5 ± 78.4	> 0.05
RF	30.9 ± 2.9	98.7 ± 122.6	> 0.05
CRP	3.7 ± 4.0	6.9 ± 32.6	> 0.05
ESH	59.3 ± 33.1	142.5 ± 65.2	< 0.05

RF = romatoid faktör, CRP = C- reaktif protein, ESH= eritrosit sedimentasyon hızı, SS = standart sapma

Anti-CCP ile CRP, RF ve ESH düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde sadece RF için 60 yaş altı grupta pozitif korelasyon bulundu (p<0.05, r = 0.295). Fakat Anti-CCP ile RF arasında 60 yaş üzeri grupta korelasyon bulunmadı (Şekil 1).



Şekil 1: 60 yaş altı hasta gurubunda Anti-CCP ve Romatoid Faktör arası ilişki (r = 0.295, p < 0.05)

504 hastanın Anti-CCP antikor titrelerine baktığımızda 77 hastada (%15) yüksek titrede pozitif bulundu. Bu hastalardan 60 yaş üzeri olanların 18'inde (%69.2) Anti-CCP yüksek titrede pozitif bulunurken 60 yaş altı grupta 59'unda (%71.9) yüksek titrede pozitif bulundu. Anti-CCP yüksek titrede pozitif olan 60 yaş altı hasta gurubunun RF düzeyleri Anti-CCP yüksek titrede pozitif olan 60 yaş üstü hasta gurubunun RF düzeylerinden anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.05) (tablo 2).

Tablo 2: Anti-CCP yüksek ve düşük titrede pozitif hastaların laboratuvar sonuçları

Parametreler	Anti-CCP pozitif hastalar (n=108)			
	60 yaş altı hastalar (n=82)		60 yaş üzeri hastalar (n=26)	
	Anti-CCP yüksek titrede pozitif hastalar (n=59)	Anti-CCP düşük titrede pozitif hastalar (n=23)	Anti-CCP yüksek titrede pozitif hastalar (n=18)	Anti-CCP düşük titrede pozitif hastalar (n=8)
Anti-CCP	186.2 ± 69.9	23.4 ± 16.5*	184.1 ± 33.4	20.7 ± 10.0*
RF	116.3 ± 129.4	56.1 ± 92.2*	115.5 ± 95.2	85.3 ± 90.6
CRP	8.7 ± 38.5	2.1 ± 3.9	3.4 ± 3.5	4.6 ± 5.0
ESH	59.1 ± 28.8	99.5 ± 29.1*	54.5 ± 28.0	72.8 ± 39.9*

* p < 0.05, ** p < 0.001

Tartışma:

Anti-CCP antikor titrelerinin seviyesi göz önüne alındığında spesifitenin neredeyse mutlak olduğu görülür. Bizarro ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 232 kontrolün 7'sinde (% 3) anti-CCP

testi pozitif bulunmuştur. Üçünde titrelerin yüksek olduğu görülmüştür (>1000 ünite; anti-CCP için cutoff 50 ünite). İyi bir muayeneden sonra bu üç hastanın ikisi RA olarak teşhis edilmiştir. Üçüncü hasta ölmüştür. Hafif pozitif olan hastaların hiçbirinde RA belirtisi gelişmemiştir. Bu nedenle anti-CCP yüksek titrelerinin neredeyse tamamen RA hastalarında gözlenebildiği belirtilmektedir (6).Bizim çalışmamızda Anti-CCP yüksek titrede pozitif bulunan 60 yaş altı genç hasta gurubunun RF değerleri aynı yaş gurubunun Anti-CCP düşük titrede pozitif bulunan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunurken 60 yaş üzeri gurupta böyle bir farklılık bulunamaması bize 60 yaş altı gurupta RF isteminin klinik yararının daha yüksek olacağını düşündürdü.

Erre ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada anti-fillagrin antikorları içerisinde, Anti-CCP' nin RA teşhisinde en iyi tanı koydurucu antikor olduğunu ifade etmişlerdir (7). RF, sağlıklı genel popülasyonun % 5'inde pozitif olabilirken 65 yaş üzeri sağlıklı popülasyonda bu oran %10-15'e çıkabilir (8). Benzer şekilde ESH 65 yaş üzeri sağlıklı erişkin popülasyonun %20-25'inde yüksek olarak saptanabilir. Ayrıca artan yaşa bağlı olarak organa özgül veya özgül olmayan otoantikor yapımında artış olabilir. Değişik kas iskelet sistemi bulguları olan yaşlı hastalar ESH yüksekliği, RF ve otoantikor pozitifliği bulgusuna dayanarak yanlış olarak romatoid artrit tanısı alabilirler. Bu nedenle romatoid artrit ile ilgili laboratuvar tetkikleri yorumlanırken yaşla birlikte yalancı pozitifliğin olabileceği akılda bulundurulmalıdır. Anti-CCP antikorlarının bir diğer avantajı da sağlıklı yaşlı popülasyonda ESH gibi yüksekliğinin, RF gibi pozitifliğinin artmamasıdır (9). Bu çalışmada yaşlı grupta RF düzeyleri ile Anti-CCP düzeyleri arasında ilişkili bulunamaması bu grupta RA dışında birçok hastalığın RF pozitifliğine neden olmasına bağlı olabilir. Diğer yandan 60 yaş altı hastalarda RF düzeyleri ile Anti-CCP arasındaki pozitif ilişki olması, RF'nin yaşlı hasta gurubuna göre daha duyarlı ve özgül olabileceğini göstermektedir. Anti-CCP pozitif yaşlı grupta ESH düzeylerinin daha yüksek olması hem sağlıklı popülasyonda ESH yüksekliğinin daha fazla olmasına hem de bu grupta RA dışındaki hastalıkların ESH düzeyi yüksekliğine neden olmasına bağlı olabilir

Sonuç:

Bu çalışmanın bulguları, 60 yaş üzeri hastalarda RA tanısı için RF isteminin klinik yararının 60 yaş altı hastalara göre daha az olacağını düşündürmektedir.

Referanslar:

1. Ergin S. Romatoid Artrit ve Sjögren Sendromu. In: Beyazova M ve Gökçe-Kutsal Y eds. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, cilt 2, Ankara: Güneş kitabevi, 2000; 1549-1576.
2. Rasch EK, Hirsch R, Paulose-Ram R, Hochberg MC: Prevalence of rheumatoid arthritis in persons 60 years of age and older in the United States: effect of different methods of case classification. *Arthritis Rheum.* 2003;48:917-26.
3. Kerr LD: A review of rheumatoid arthritis in older patients *Geriatrics* 2004; 59: 32-35.
4. Gümüşdiş G. Romatoid Artrit. In: Gümüşdiş G ve Doğanavşargil E. eds. Klinik Romatoloji, İzmir: Deniz matbaası, 1999; 269-279.
5. Van Jaarsveld CH, Ter Borg EJ, Jacobs JW, et al. The prognostic value of the antiperinuclear factor, anti citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 689-97.
6. Bizzaro N, Mazzanti G, Tonutti E, Villalta D, Tozzoli R. Diagnostic accuracy of the anti-citrulline antibody assay for rheumatoid arthritis. *Clin Chem* 2001;47:1089-1093
7. Erre GL, Tocco A, Faedda R, et al. Diagnostic and prognostic value of antibodies to cyclic citrullinated peptide (Anti-CCP) in rheumatoid arthritis. *Reumatismo* 2004; 56: 118-123.
8. Kavanaugh AF: Rheumatoid arthritis in the elderly: is it a different disease? *Am J Med* 1997; 103: 40-48.
9. Palosuo T, Tilvis R, Strandberg T, Aho K: Filaggrin related antibodies among the aged. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:261-3.

Tuğba TUNÇKIRAN SOFU*
Füsün ÜSTÜNER*
Banu. ARSLAN ŞENTÜRK*
Sadık İNCE**
Mustafa CİRİT***

* Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
I. Biyokimya ve Klinik Biyokimya
Laboratuvarı- İzmir
** Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Radyoloji Kliniği - İzmir
*** Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Nefroloji Kliniği – İzmir

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ HASTALARINDA MCP-1, BİYOKİMYASAL PARAMETRELER VE FİBRİNOJEN DÜZEYLERİ İLE KAROTİS İMT İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

(The Assessment Of Mcp-1, Biochemical
Parameters, Carotid İmt And Fibrinogen Levels In
Chronic Renal Failure Patients)

ÖZET

Monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), monositler için güçlü kemotaktik bir faktördür. Yapılan çalışmalar okside LDL'nin damar duvarındaki hücrelerde MCP-1 üretimini uyardığını göstermektedir. Bu nedenle MCP-1 molekülünün okside lipoproteinlerle damar duvarında köpük hücre toplanması ve ateroskleroz oluşumu arasındaki olası moleküler bağlantı olabileceği düşünülmektedir. Kronik hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda ilerlemiş ateroskleroza bağlı kardiyovasküler ve serebrovasküler mortalite yüksektir. Klinikte uzun süreli hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda çeşitli sitokinlerin ve kemokinlerin, MCP-1 de dahil, serum konsantrasyonlarının arttığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, hemodiyaliz hastalarında ateroskleroz ile serum MCP-1 konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi gösteren çok az çalışma vardır. Bu çalışmanın amacı kronik böbrek yetmezliğinin ciddiyeti ile plazma MCP-1, fibrinojen düzeyleri ve ateroskleroz gelişimi arasındaki ilişkinin saptanmasıdır.

Çalışmaya İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Servisinde tedavi gören 40 hasta (GFR< 15, GFR 15-29, GFR 30-59, GFR 60-89) ve 10 sağlıklı birey (GFR≥90) dahil edildi. GFR≥90 olan bireyler kontrol grubu olarak kabul edildi. Tüm bireylerin serum ürik asit, BUN, kreatinin, trigliserit, total kolesterol, HDL-LDL-VLDL kolesterol, Apo A1, Apo B, MCP-1 düzeyleri ve plazma fibrinojen düzeyleri ölçüldü. Aterosklerozun saptanması için ultrasonografik olarak karotid arter İMT ölçümü yapıldı.

Maksimum karotis İMT ölçümleri ile GFR arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak belirgin farklılık saptandı. Ayrıca plazma fibrinojen düzeyleri de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede yüksek bulundu. Ancak serum MCP-1 düzeyleri ile karotis İMT ölçümleri ve plazma fibrinojen düzeyleri arasında bir fark saptanmadı.

Sonuçlarımız yüksek plazma fibrinojen düzeylerinin kronik böbrek hastalarında kardiyovasküler hastalık için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Beklenenin aksine serum MCP-1 düzeylerinde saptanan düşüklüğün hastalarımızın kronik renal hastalık komplikasyonlarını önlemek için kullandıkları ve MCP-1 düzeylerini etkilediği bilinen ilaçlara bağlı olabileceğini düşündürdü.

SUMMARY

Serum Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) is a very strong chemotactic factor for monocytes. Recent studies show that oxidized LDL stimulates the production of MCP-1 by the cells of the vessel wall. Therefore, maybe the MCP-1 is the possible molecular connection between oxidized LDL and the accumulation of foam cells in the vessel wall and atherosclerosis. Cardiovascular and cerebrovascular mortality due to accelerated atherosclerosis is obviously high in Chronic hemodialysis patients. Also elevated serum concentrations of various cytokines including MCP-1 and chemokines have been shown in chronic hemodialysis patients. However, there are not enough studies to show the relation between the atherosclerosis and serum MCP-1 level. The aim of this study is to evaluate the relation between fibrinogen, MCP-1 and atherosclerosis and the severity of chronic renal failure.

This study enrolled 40 chronic renal failure patients (GFR< 15, GFR 15-29, GFR 30-

Anahtar Kelimeler: MCP- 1, Kronik böbrek hastalığı, fibrinojen.

Key Wolds: MCP- 1, chronic renal failure, fibrinogen

Yazışma adresi:
Uzm. Dr. Banu ARSLAN ŞENTÜRK
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
I. Biyokimya Laboratuvarı
0232.2444444 – 2446 / 2647
0532.7165863
e-mail: drbarslan@gmail.com

59, GFR 60-89) who registered to the outpatient nephrology service of İzmir Atatürk Training Hospital, and 10 healthy subjects. ($GFR \geq 90$) The subjects with $GFR \geq 90$ were considered as a control group. Uric acid, BUN, creatinin, triglyceride, total cholesterol, HDL, LDL, VLDL, ApoA1, ApoB, MCP-1 and fibrinogen were assessed in all participants. All participants underwent ultrasonic measurements of carotid artery intima-media thickness to investigate atherosclerosis. The relation between carotid IMT levels and GFR were statistically significant between the patients and the control group. Also the fibrinogen levels significantly higher in patients than the control group. But There were no significant association between serum MCP-1 levels and carotid IMT measurement and fibrinogen levels.

Our results revealed that high plasma fibrinogen levels in chronic renal failure patients is an important risk factor for cardiovascular disease. In contradistinction to expectations the MCP-1 levels were low in our study we thought because of our patients were using drugs lowering serum MCP-1 levels to avoid chronic renal failure complications.

GİRİŞ

Günümüzde hemostatik sistem ve Monosit Kemoatraktan Protein-1 (MCP-1) gibi kemokinlerin aterosklerotik lezyonların gelişiminde önemli rol oynadıklarına dair veriler artmaktadır (1). MCP-1, monositler için güçlü kemotaktik etkili bir faktördür. Hayvan deneylerinde dolaşımdaki monositlerin köpük hücrelerinin öncülü olduğu gösterilmiştir (2). Artık pek çok kanıt monositlerin aterosklerotik erken lezyonlarda toplanmasında MCP-1'in kritik rol oynadığı hipotezini desteklemektedir. Ayrıca daha önce yapılan çalışmalarda da MCP-1'in insanlardaki makrofajdan zengin aterosklerotik plaklarda var olduğu bildirilmiştir. Uzun zamandan beri okside lipidlerin ateroskleroz ve köpük hücre oluşumunda etkisi bilinmektedir. Yapılan bazı çalışmalar, okside LDL'nin damar duvarındaki hücrelerde MCP-1 üretimini uyardığını göstermektedir. Bu nedenle MCP-1 molekülünün okside lipoproteinlerle, damar duvarında köpük hücre toplanması ve ateroskleroz oluşumu arasındaki olası moleküler bağlantı olabileceği düşünülmektedir (3,4,5,6).

Son dönem böbrek hastalarında, özellikle diyalize bağımlı olanlarda, vasküler hastalıkların gelişme riski genel popülasyona göre daha yüksektir. Ayrıca yapılan çalışmalarda bu hastaların kardiyovasküler ölüm riski sağlıklı bireylere göre 10-20 kat daha yüksek rapor edilmiştir (7, 8). Bu nedenle son dönem böbrek hastalarında kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinin belirlenmesi önem kazanmaktadır. Uzun süreli hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda çeşitli

sitokinlerin ve kemokinlerin, MCP-1 de dahil, serum konsantrasyonlarının arttığı bildirilmiştir (9). Bununla birlikte, hemodiyaliz hastalarında ateroskleroz ile serum MCP-1 konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi gösteren çok az çalışma vardır. Ultrason ile karotis intima media kalınlığının (CIMT) ölçümü aterosklerotik lezyonların erken tanısında ve lezyonların ilerlemesinin izlenmesinde kullanılmakta olan non-invaziv bir yöntemdir (10). Günümüzde yapılan birçok çalışma bu ölçüm yönteminin kardiyovasküler komplikasyonların saptanmasında önemli bir belirteç olduğunu göstermektedir (11).

Bu çalışmanın amacı; farklı *glomerüler filtrasyon hızına* (GFR) sahip kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan CIMT ölçümleri ile bazı geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri (lipid profili, fibrinojen) ve MCI-I arasındaki ilişkiyi değerlendirmek ve bu hastalardaki aterosklerotik hastalık gelişiminin izlenmesinde MCP-1'in bir belirteç olup olmayacağını irdelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Eylül 2005- Ocak 2007 tarihleri arasında İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Servisinde tedavi gören 40 kronik renal yetmezlik hastası ($GFR < 10$ ml/dk) ve 10 sağlıklı birey ($GFR > 90$ ml/dk) dahil edildi. Sağlıklı bireyler doktorlar, tıbbi teknisyenler ve onların akrabaları arasından seçilen sağlıklı gönüllülerdi. Bütün katılımcıların çalışmaya dahil olmaları ile ilgili onayı alındı.

Hastalar GFR' na göre 10 kişilik 5 gruba ayrıldı: Grup1: $GFR < 15$, Grup 2: $GFR 15-29$, Grup 3: $GFR 30-59$, Grup 4: $GFR 60-89$, Kontrol grubu: $GFR \geq 90$.

Kan örnekleri sabah 8:00 ve 9:00 arasında, gece boyunca süren açlık sonrasında, vakumlu tüplere alındı ve 15 dk 3000 rpm'de santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve MCP-1 dışında tüm ölçümler kan örneklerinin toplandığı gün yapıldı. MCP-1 ölçümü için serum örnekleri küçük alikotlara ayrılarak -20 °C'de ölçüm yapılarak saklandı.

Serum MCP-1 ölçümleri Enzim Bağlı Immunosorbent Ölçüm (ELISA) yöntemi ile ticari kitler kullanılarak yapıldı (Chemicon® International Inc., Ph., USA).

Kan glukoz düzeyleri hegzokinaz yöntemi ile ürik acid, BUN, kreatinin, trigliserit, total kolesterol,

HDL kolesterol enzimatik yöntemlerle Abbott Architect C8000 otoanalizöründe ticari kitler kullanılarak ölçüldü (Abbott Laboratories, USA). LDL-kolesterol konsantrasyonları Fridewald formülü kullanılarak hesaplandı. Serum Apolipoprotein A ve Apolipoprotein B düzeyleri nefolometrik yöntemle ölçüldü (Beckman Coulter, France).

Fibrinojen konsantrasyonları Clauss yöntemiyle, ACL Futura koagülasyon cihazında (Beckman Coulter, France) ölçüldü ve ticari olarak mevcut kitler kullanıldı (Instrumentation Laboratory, Milano-Italy).

Karotis Arter Ultrasonu:

CIMT ölçümleri Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji kliniğinde Toshiba Nemio Renkli Dopler Cihazı (3,5 mHz konveks probu) kullanılarak yapıldı. Karotis arterleri bilateral olarak longitudinal ve transvers tarandı. Her hastadan 8 bölge ölçümü yapıldı ve istatistiksel değerlendirme için ortalama intima-media kalınlığı (OIMT) ve bu ölçümlerden en yüksek değer maksimum intima- media kalınlığı (MIMT) kullanıldı.

İstatistiksel Analiz:

Elde edilen veriler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Kruskal Wallis H testi hasta ve normal bireylerin ortalama değerlerinin karşılaştırılmasında kullanıldı. Pearson korelasyon katsayısı (r) değişkenler arasındaki ilişkinin belirlenmesinde kullanıldı ve $p < 0,05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

Bütün analizler SPSS (version 11.0) programı kullanılarak Windows XP programında yapıldı.

SONUÇLAR

Çalışmaya katılan tüm bireylere ait demografik veriler ve çalışılan parametrelerin sonuçları *Tablo 1'de* özetlenmiştir. Hastalar (grup 1, 2, 3, 4) ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; tüm hasta gruplarının CIMT ölçümlerinin ve plazma fibrinojen düzeylerinin kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek olduğu saptandı (*Grafik 1*). Bununla birlikte, kronik böbrek yermesizliği olan hasta gruplarında serum MCP-I düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin düşük bulundu. Tüm hasta bireyler kontrol grubu ile kıyaslandığında serum BUN, kreatinin, ürik asit, sonuçları hasta bireylerde belirgin yüksekti (sırasıyla; $p=0.001$, $p=0.000$, $p=0.047$).

Ayrıca koroner arter hastalığı öyküsü bulunan hastaların plazma fibrinojen düzeyleri (469 ± 43 mg/dl) diğer hastalarla karşılaştırıldığında (404 ± 86 mg/dl) belirgin olarak yüksek saptandı ($p=0.006$).

Hasta örneklerinde çalışılan tüm parametrelerin korelasyon analiz sonuçları *tablo 2'de* gösterilmiştir. Yapılan korelasyon analizine göre tüm bireylerin MIMT ölçüm değerleri yaşla pozitif, GFR ile negatif ilişki bulundu. Ayrıca plazma fibrinojen düzeyleri ile OIMT ($p=0.025$, $r=0,318$) ölçümleri arasında istatistiksel olarak önemli derecede pozitif korelasyon saptandı. Buna karşın yapılan korelasyon analizinde, IMT ve diğer parametreler arasında önemli bir ilişki bulunamadı.

TARTIŞMA

Fibrinojen KVH için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bir akut faz proteini olmasının yanı sıra, kanın fizikokimyasal özelliklerini değiştiren bazı etkileri vasküler değişikliklerin gelişiminde önemlidir (plazma viskozitesi, eritrosit ve trombosit agregasyonu, fibrin formasyonu, miyositlerin damar duvarına infiltrasyonu ve proliferasyonunu artırması gibi) (12,13). Genel populasyon ve kronik böbrek hastalarında yapılan çalışmalar, plazma fibrinojen düzeylerindeki artışa bağlı protrombotik potansiyeldeki artışın, aterosklerotik komplikasyonlar için önemli bir risk oluşturduğunu göstermektedir (14). Ayrıca yüksek fibrinojen düzeylerinin arter yapısının değişimine yol açan faktörlerden biri olduğu ve karotis IMT kalınlaşması ve iskemik kalp hastalığı ile ilişkili olduğunu rapor eden çalışmalar bulunmaktadır (14,15). Bizim hasta gruplarımızda da plazma fibrinojen düzeyleri diğer çalışmalarla uyumlu olarak kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulundu. Ayrıca hasta grubumuzda koroner kalp hastalığı öyküsü bulunan hastaların fibrinojen düzeylerinin de diğer hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu gözlemledik. Sonuçlarımız fibrinojenin, son dönem böbrek hastalarında vasküler komplikasyonların gelişiminde ve dolayısıyla KVH riskinin artışında önemli rol oynadığını gösteren çalışmalarını doğrulamaktadır (14,16).

Ultrason ile CIMT ölçümü arteriyel hastalıkların izlenmesinde kullanılan invaziv olmayan bir yöntemdir (10). Son zamanlarda yapılan

çalışmalarda elde edilen veriler, bu noninvaziv metodun kardiyovasküler riskin değerlendirilebilmesi için faydalı bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir (11). Bu çalışmada kontrol grubuna göre, kronik böbrek hastalarında yüksek CIMT değerleri saptadık. Bu sonuçlar diğer yazarların bulgularıyla uyumludur (17) ve son dönem böbrek hastalarında rapor edilen artmış kardiyovasküler komplikasyon riskini desteklemektedir. Ayrıca CIMT ve yaş arasında gözlediğimiz pozitif ilişki de literatürle uyumludur (17).

Bunun yanı sıra birçok çalışmada CIMT ölçümleri ile hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, hiperfibrinojenemi gibi klasik kardiyovasküler risk faktörleri ile de ilişkili bulunmuştur (18,19). Bozulmuş lipid profili normal populasyonda olduğu gibi kronik renal hastalığı olan bireyler için de kardiyovasküler hastalık riskini arttıran önemli etkenlerden biridir (20). Bu nedenle pek çok hasta lipid profillerini regüle etmek amacı ile statin grubu ilaçlar kullanmaktadırlar. Bizim hastalarımızın da çok büyük bir kısmının bu ilaçları kullanması nedeniyle lipid profilleri ile sağlıklı grubumuz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

MCP-1 aterogenezin erken evrelerinde damar duvarında monosit birikimine neden olan bir kemokindir (1,2). Yeni çalışmalar serum MCP-1 düzeylerindeki artış ve hemodiyaliz hastalarındaki aterosklerozun şiddeti arasındaki ilişkiye dikkat çekmektedir. Biz çalışmamızda serum MCP-1 düzeyleri ile CIMT ölçümleri ve plazma fibrinojen düzeyleri arasında belirgin bir ilişki saptayamadık. Fakat çalışmaya katılan hastalarımızın çoğu kronik böbrek yetmezliği komplikasyonlarından ve eşlik eden hastalıklardan korunmak amacı ile MCP-1 düzeylerine etkisi olduğu bilinen ilaçlar kullanmakta idiler (statinler, ACE inhibitörleri, aspirin, antiinflamatuvar steroidler vs) (21,22,23,24,25). Bizim çalışmamızdaki MCP-1 düzeylerindeki düşüklüğün, bu ilaçların kullanımına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

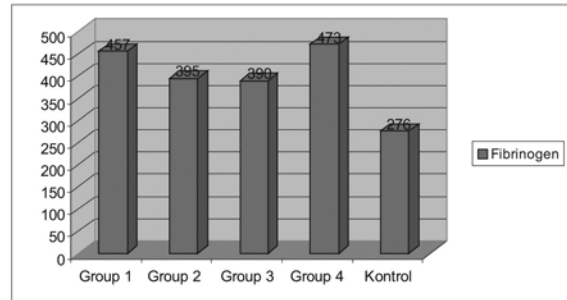
Sonuçlarımız yüksek plazma fibrinojen düzeylerinin kronik renal yetmezlikli hastalarda kardiyovasküler hastalık açısından önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Fibrinojen düzeylerindeki yükseklik hasta populasyonumuzdaki kronik inflamasyondan kaynaklanabilir. Ancak plazma fibrinojen düzeylerinin kardiyovasküler hastalık öyküsü olan bireylerde yüksek görülmesi ve CIMT ölçümleriyle

arasında gözlenen ilişki fibrinojenin kardiyovasküler risk belirteci olarak da kullanılabileceği düşüncemizi desteklemektedir. Beklenin aksine serum MCP-1 düzeylerinde saptanan düşüklüğün ise hastalarımızın kronik renal hastalık komplikasyonlarını önlemek için kullandıkları ve MCP-1 düzeylerini etkilediği bilinen ilaçlara bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Tablo 1. Çalışmaya katılan tüm bireylere ait demografik veriler ve çalışılan parametrelerin sonuçları.

	Grup 1 n=10	Grup 2 n=10	Grup 3 n=10	Grup 4 n=10	Kontrol n=10
Yaş	57,80±18,05*	53,50 ±16,25*	56,80± 17,13*	64,90± 12,78*	32,10±10,96
Ürik asit	7,55 ± 2,99	11,32 ±11,04	6,79 ± 2,66	6,02 ± 1,83	4,28 ± 1,53
Trigliserit	149 ± 67	133 ± 47	179 ± 168	148 ± 84	125 ± 55
Total Kol.	160 ± 48	187 ± 53	201 ± 63	218 ± 120	185 ± 31
HDL-Kol	43 ± 9	41 ± 10	48 ± 7	44 ± 11	44 ± 6
LDL-Kol	86 ± 36	119 ± 45	117 ± 30	144 ± 97	115 ± 24
VLDL-Kol	29 ± 13	29 ± 11	25 ± 16	29 ± 16	25 ± 11
Fibrinojen	457 ± 140*	395 ± 71*	390 ± 97*	473 ± 276*	276 ± 38
Apo A1	1,34 ± 0,29	1,51 ± 0,22	1,64 ± 0,25	1,35 ± 0,24	1,58 ± 0,19
Apo B	0,91 ± 0,27	1,01 ± 0,28	1,16 ± 0,57	1,34 ± 0,71	1,08 ± 0,24
MCP-1	158 ± 61*	180 ± 54*	169 ± 51*	218 ± 84*	263 ± 65
Ortalama IMT	1,15 ± 0,43*	0,75 ± 0,24*	1,18 ± 0,46*	1,26 ± 0,47*	0,56 ± 0,08
Max. IMT	2,13 ± 1,13*	1,14 ± 0,55*	1,79 ± 0,97*	1,97 ± 0,87*	0,69 ± 0,11

Veriler ortalama ± standart sapma değerleri olarak gösterildi.
*p < .05 hasta grubunun kontrol grubu ile karşılaştırılması



Grafik 1. Kontrol ve hasta gruplarındaki plazma fibrinojen düzeyleri.

Tablo 2. Çalışmaya katılan tüm bireylerde demografik ve laboratuvar analiz sonuçları arasında yapılan korelasyon analizi sonuçları.

n=50	Fibrinojen	Ortalama IMT
GFR	p = 0.018 r = -0.330	
Yaş	p = 0.000 r = 0.810	
Kilo		p = 0.024 r = 0.316
Fibrinojen		p = 0.025 r = 0.318

KAYNAKLAR

- Ikeda U, Matsui K, Murakami Y, Shimada K. Monocyte chemoattractant protein-1 and coronary artery disease. *Clin Cardiol.* 2002;25(4): 143-7.
- Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA, Kelley JL, Nerem RM. The pathogenesis of atherosclerosis: an overview *Clin Cardiol.* 1991;14: 11-16.
- Wang G, Deng Z, Qu Z. Effects of oxidatively modified low density lipoprotein and very low density lipoprotein on the expression of MCP-1 in macrophages *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 1997; 77(3): 212-5.
- Wang G, Deng Z, Qu Z. Effects of oxidatively modified low density lipoprotein and very low density lipoprotein on the expression of MCP-1 in macrophages. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 1997; 77(3): 212-5.
- Cushing SD, Berliner JA, Valente AJ, Territo MC, Navab M, et al. Minimally modified low density lipoprotein induces monocyte chemotactic protein-1 in human endothelial cells and smooth muscle cells. *Proc. Natl. Acad.* 1990; 87: 5134-5138.
- Lan HY, Feng L, Johnson RJ. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension* 2003; 41: 1287-1293.
- Sarnak MJ, Levey AS.: Epidemiology of cardiac disease in dialysis patients. *Semin Dialysis* 1999; 12: 69-76.
- Kudoh Y., Limura O. Study on the atherosclerosis mechanism in chronic hemodialysis. *Jpn Circ J* 1987; 51: 631-41.
- Papayianni A, Alexopoulos E, Giamalis P, Gionanlis L, Belechri AM, et al. Circulating levels of ICAM-1, VCAM-1, and MCP-1 are increased in haemodialysis patients: association with inflammation, dyslipidaemia, and vascular events. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17(3): 435-41.
- Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, et al: The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical events. *Ann Int Med* 1998; 128:262-269.
- Ishimura E, Taniwaki H, Tabata T, Tsujimoto Y, Jono S, Emoto M, et al: Cross-sectional association of serum phosphate with carotid intima-medial thickness in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005; 45(5): 859-65.
- Koenig W, Ernst E: The possible role of hemorheology in atherothrombogenesis. *Atherosclerosis* 1992; 94: 93-107.
- Brzosko S, Mysliwiec M, Donati Mb.: Homocysteinemia in patients with type 1 diabetes in relation to renal function. *Diabetes Care* 2001; 24: 2158.
- Tomura S, Nakamura Y, Doi M, Ando R, Ida T, et al: Fibrinogen, coagulation factor VII, tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1, and lipid as cardiovascular risk factors in chronic hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1996; 27(6): 848-54.
- Brzosko S, Lebkowska U, Malyszko J, Hryszko T, Krauze-Brzosko K, Mysliwiec M. Intima media thickness of common carotid arteries is associated with traditional risk factors and presence of ischaemic heart disease in hemodialysis patients. *Physiol Res.* 2005; 54(5): 497-504.
- Lottemoser K, Petras S, Poge U, Fimmers R, Hertfelder HJ, Schiermeyer B, et al: The fibrinolytic system in chronic renal failure. *Eur J Med Res.* 2001 Sep 28; 6(9): 372-376.
- Kawagishi T, Nishizawa Y, Konishi T, Kawasaki K, Emoto M, Shoji T, et al: High-resolution B-mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia. *Kidney Int* 1995; 48: 820-826.
- de Freitas EV, Brandão AA, Pozzan R, Magalhães ME, Castier M, et al. Study of the intima-media thickening in carotid arteries of healthy elderly with high blood pressure and elderly with high blood pressure and dyslipidemia. *Clin Interv Aging.* 2008; 3 (3): 525-34.
- Martinez-Villa E., Paramo J. A. Independent association of fibrinogen with carotid IMT in asymptomatic subjects. *Cerebrovasc Dis* 2003; 13: 356-362.
- Chan DT, Irish AB, Dogra GK, Watts GF. Dyslipidaemia and cardiorenal disease: mechanisms, therapeutic opportunities and clinical trials. *Atherosclerosis.* 2008; 196(2): 823-34.
- Dol F, Martin G, Staels B, Mares AM, Cazaubon C, et al. Angiotensin AT1 receptor antagonist irbesartan decreases lesion size, chemokine expression, and macrophage accumulation in apolipoprotein E-deficient mice. *The J Cardiovasc Pharmacol.* 2001; 38(3): 395-405.
- Schmeisser A, Soehnlein O, Illmer T, Lorenz HM, Eskafi S, et al. ACE inhibition lowers angiotensin II-induced chemokine expression by reduction of NF-kappaB activity and AT1 receptor expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 325: 532-540.
- Yang YY, Hu C.J., Chang S.M., et al. Aspirin inhibits monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 expression in TNF-alpha stimulated human umbilical vein endothelial cells. *Atherosclerosis* 2004 174: 207-213.
- Mohanty P., Aljada A., Ghanim H, et al. Evidence for a potent antiinflammatory effect of rosiglitazone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 89: 2728-2735.
- Yamagishi S., Inagaki Y., Kikuchi S. Nifedipine inhibits tumor necrosis factor-alpha-induced monocyte chemoattractant protein-1 overexpression by blocking NADPH oxidase-mediated reactive oxygen species generation. *Drug Exp Clin Res.* 2003; 29: 147-152.

Serap URAL*
Bahar ÖRMEN*
Figen Kaptan*
Sibel EL*
Nesrin TÜRKER*
Bahriye PAYZİN**
Nejat Ali COŞKUN*

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

Anahtar Sözcükler: İnfeksiyöz Mononükleoz, Epstein-Barr Virus, İmmun Trombositopenik Purpura

Key Words: Infectious mononucleosis, Epstein-Barr Virus, Immune Thrombocytopenic Purpura.

İnfeksiyöz Mononükleoz ve İmmun Trombositopenik Purpura: Bir Olgunun Sunumu

Infectious Mononucleosis and Immune Thrombocytopenic Purpura: A case report

ÖZET

Epstein-Barr virus (EBV) veya Human Herpes Virus tip 4 (HHV-4), dünya nüfusunun %95'ten fazlasını infekte eden bir gama herpesvirustur. Adölesan ve genç erişkinlerde bu virus ile primer infeksiyonun en sık klinik formu kendi kendini sınırlayan bir klinik sendrom olan infeksiyöz mononükleozdur (İM). Çocukluk çağında ise EBV ile infeksiyon genellikle asemptomatik veya hafif seyirlidir. İmmun trombositopenik purpura (İTP) çocuklarda sıklıkla kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. İmmun sistemin uygunsuz bir cevabı olarak bir viral infeksiyonu veya immunizasyonu takip edebilir. Yüksek ateş, boğaz ağrısı ve halsizlik yakınmaları ile hastaneye başvuran 21 yaşındaki kadın hastada, trombositopeni nedenleri araştırılırken İM tanısı kondu. İnfeksiyöz mononükleozla bağlı İTP düşünülerek prednizolon tedavisine alındı. Tedaviye çok iyi cevap veren olguda bir yıllık izlemde nüks saptanmadı.

SUMMARY

Epstein-Barr virus (EBV) or Human Herpes Virus-4 (HHV-4) is a gamma herpesvirus that infects more than 95% of the world's population. The most common manifestation of primary infection with this organism is acute infectious mononucleosis, a self-limited clinical syndrome that most frequently affects adolescents and young adults. Infection with EBV in younger children is usually asymptomatic or mild. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) in children is usually a self-limiting disorder. It may follow a viral infection or immunisation and is caused by an inappropriate response of the immune system. In a 21-year old female patient, who admitted to the hospital with the complaints of fever, sore throat and malaise, during the studies for the etiology of thrombocytopenia, infectious mononucleosis was diagnosed. For the treatment of ITP due to infectious mononucleosis, prednisolone was used. The response to the treatment was very good and no relapse was seen in the patient in one-year of follow-up.

GİRİŞ ve AMAÇ:

Akut infeksiyöz mononükleoz ilk olarak 19. yüzyılda glandüler ateş olarak tarif edilmiştir. 1968 yılında EBV'nun etiyolojik ajan olduğu kanıtlanmıştır. Epstein-Barr virus ayrıca Burkitt lenfoma ile de ilişkilidir (1,2). İnfeksiyon sıklıkla çocukluk döneminde kazanılır ve ömür boyu latend kalır. Adölesan ve genç erişkin döneminde ise İM olarak karşımıza çıkar. Nadir de olsa orta yaş ve yaşlılarda da tarif edilmiştir, bu kişiler genellikle heterofil antikor negatiftir (3,4). Klinik olarak ateş, farenjit, eksüdatif jeneralize lenfadenopati ve hepatosplenomegali ile karakterizedir. Laboratuvar olarak tam kan sayımında lökositoz, lenfositoz (%10'nun üzerinde atipik lenfosit), orta derecede trombositopeni tespit edilir. Ciddi trombositopeni çok

Yazışma adresi:

Dr. Serap URAL

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

E-Mail : serapural@hotmail.com

Gsm: 0532 623 40 96

nadir görülür (1,2).

İmmün trombositopenik purpura retiküloendotelial sistemde immün- bağımlı trombosit yıkımı ile karakterize bir hastalıktır. Antikorla kaplı trombositlerin monositik fagositik sistem tarafından dolaşımdan kaldırılması trombosit yaşam süresini kısaltır. Çocukluk döneminde en sık karşılaşılan kazanılmış trombosit hastalığıdır. Sebebi genellikle viral infeksiyonlardır. Bu infeksiyonlar içinde İTP'ye sebep olan viruslardan birisi de EBV' dir. İmmunolojik mekanizmada sıklıkla sorumlu antikorlar glikoprotein II b ve III a' dır. Dolaşımdaki bu anti- trombosit antikorlar ölçülebilir, fakat İTP'nin tanı ve tedavisinde yardımcı değildir. Tam kan sayımında hemoglobin, hematokrit, beyaz küre sayısı normaldir ve periferik yaymada atipik hücre görülmez. Kemik iliği (Kİ) incelemesi genellikle gerekli olmaz, ancak lösemiye ekarte etmek gerekirse yapılabilir (5-7).

Bu makalede genç erişkin olgularda İTP ve İM tablolarının birlikteliğine dikkat çekmeyi ve literatür bilgileri eşliğinde İM'un İTP ve diğer hematolojik komplikasyonlarını ve tedavi seçeneklerini irdelemeyi amaçladık.

OLGU

Yirmibir yaşında bayan olgu; ateş yüksekliği, boğaz ağrısı, halsizlik yakınmaları ile İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvurmuş. Yapılan tetkiklerinde trombositopeni saptanınca dahiliye kliniğine yatırılmış.

Fizik incelemede ateş 38°C, nabız 88/ dak., kan basıncı 120/70mm Hg, solunum sayısı 22/dak. idi. Bilinç açık, genel durum orta, farinks hiperemik, tonsillalar hipertrofik ve her ikisinin de üzerinde eksüda mevcuttu. Üst damakta peteşiler, boyunun her iki yanında yaygın servikal mikrolenfadenopatiler saptandı. Batında iki santim hepatomegali, üç santim splenomegali mevcuttu. Diğer sistem bakıları normal bulundu. Laboratuvar testlerinde sedimantasyon 11 mm/h, tam kan sayımında lökosit 6.200/mm³, hemoglobin 10.7g/dL, hematokrit %31.4, trombosit 7.000/mm³ bulundu. Periferik yaymada nötrofil %41, lenfosit %52 (%18 atipik lenfosit), monosit %7 saptandı. Biyokimyasal testlerde AST 142 U/L, ALT 274 U/L, ALP 251 U/L, GGT 85 U/L idi. Tam idrar tahlilinde idrar mikroskobisinde her sahada 15-20 eritrosit görüldü. Olgudan ateşli dönemde boğaz, kan ve idrar kültürleri alındı. Akut

hepatit göstergeleri (HBsAg, Anti HBc IgM, Anti HAV IgM ve anti HCV), TORCH testleri (toxoplazma, rubella, sitomagalovirus, herpes IgM) istendi ve negatif bulundu. Mono-Spot test ve anti- VCA- IgM bakıldı. Her iki test de pozitif geldi. Boğaz kültüründe flora bakterileri üredi, idrar ve kan kültürlerinde üreme olmadı. Akciğer grafisi normal bulundu. Batın ultrasonografisinde karaciğer boyutu 164mm olup, konturu düzgün, parankimi homojen, safra kesesi normal, dalak boyutu 166mm olup, parankimi homojen tespit edildi.

Yatışının 3. gününde göğüs ağrısı gelişen olguya kardiyolojik komplikasyon açısından kardiyoloji konsültasyonu istendi. Çekilen EKG ve EKO' da bir patoloji saptanmadı. Olguya 4 ünite aferez trombosit, 12 ünite randomize trombosit solisyonu verilmesine rağmen trombosit sayısı 8.000/mm³'nin üzerine çıkmayınca hematoloji kliniği ile konsülte edildi, İM'a bağlı İTP düşünülerek 1mg/kg/gün İV prednisolon tedavisi başlandı. Trombosit değerleri birkaç gün içinde yavaş yavaş yükselerek normal değerine ulaştı. Yedinci günden itibaren kortikosteroid tedavisi orale geçildi.

Ateşi düşen, genel durumu düzelen, boğazdaki eksüda ve peteşileri ve hematürisi kaybolan, trombosit sayısı 157.000/mm³'ne yükselen, karaciğer fonksiyon testleri normale dönen olgu taburcu edildi. Kortikosteroid dozu basamaklı olarak azaltılarak 30 günde kesildi. On gün sonrası poliklinik kontrolünde hiçbir yakınması olmayan, tam kan sayımı normal bulunan olgu 3 ayda bir hemogram baktırması önerilerek bir yıllık takibe alındı.

TARTIŞMA

İnfeksiyöz mononükleoz dünyada yaygın olarak erken çocukluk ve geç adölesan dönemde görülen, sıklıkla subklinik seyirli bir viral infeksiyondur. Haftalar, aylar içerisinde sekelsiz olarak iyileşebildiği gibi, nadiren nörolojik, hematolojik, hepatik, renal, kardiyak, pulmoner ve psikolojik komplikasyonlar ile de seyredebilir. Hematolojik komplikasyonlardan otoimmün hemolitik anemi %0,5-3 oranında, İTP ve hemofagositik sendrom ise %1'den daha az oranda görülür. Ciddi trombositopeninin arkasından aplastik anemi ortaya çıkabilir (2, 8-11).

Akut İM' da tedavi semptomatiktir. Lenfbezi

hipertrofinine bağlı üst solunum yolu obstrüksiyonlarında, ciddi trombositopenide, hemolitik anemide kortikosteroid tedavi uygulanır. Komplikasyonu olmayan İM'da antiviral tedavinin yararı gösterilememiştir, ancak interstisiyel pnömonide asiklovir kullanılmıştır. Otoantikorlara bağlı gelişen ve kortikosteroidlere cevap vermeyen komplikasyonlarda intravenöz immunglobulinler, anti D immunglobulin, antitimosid globulin kullanılmaktadır (9, 12-14).

Akut İM geçiren 29 yaşında bir erkek olgu başka hiçbir klinik bulgu olmadan, sadece ciddi trombositopeniye bağlı kanamalarla hastaneye yatırılmış ve oral steroid tedavisi ile çok iyi sonuç alındığı bildirilmiştir (15). Aynı şekilde tek bulgusu akut ciddi trombositopeni olan 21 yaşında bir erkek olgu da intravenöz metilprednizolon ile tedavi edilmiş ve sonradan ITP' nin İM' a bağlı olduğu anlaşılmıştır (11). Olgumuz da önce akut trombositopeni tablosu ile dahiliye kliniğine yatırılmış, verilen trombosit solüsyonlarına bir cevap alınamayınca otoimmün trombositopeni düşünülerek viral infeksiyonlar araştırılmıştır. İnfeksiyon hastalıkları konsültasyonu sonucu yapılan testlerde İM' a bağlı ITP geliştiği saptanınca infeksiyon hastalıkları kliniğine nakil alınmış, hematoloji kliniğinin önerisi ile intravenöz kortikosteroid tedavisi verilmiştir. Nadir görülmekle birlikte akut trombositopenilerin ayrıntı tanısında İM mutlaka akla gelmelidir.

Akut EBV infeksiyonu geçiren 190 çocuk olgu komplikasyonlar yönünden incelenmiş, %17,9 pulmoner komplikasyon, %5,8 ITP, %2,6 viral miyokardit, %2,6 viral ansefalit, %1,6 hemofagositik sendrom tespit edilmiştir. EBV infeksiyonlarının çok değişik klinik bulgularla seyredebileceği ve komplikasyonlara müdahale için erken tanının önemli olduğu vurgulanmıştır (8). Yenicesu ve ark. (16) Hacettepe Üniversitesi Çocuk Kliniği'ne yatan akut ITP olgularını incelemişler; %13,3 olguda sebebin viral olduğunu (HIV, CMV, EBV, VZV, mumps, rubeola, parvovirus) tespit etmişlerdir.

Takahaski ve ark. (17) İM' a bağlı ciddi immün trombositopenili bir olguyu metilprednizolon ile başarılı bir şekilde tedavi ettiklerini bildirmişlerdir. Hsiao ve ark. (18) Taiwan'da 1990-98 yılları arası ITP tanısı ile izlenen 108 adet çocukta EBV göstergelerini incelemişler, EBV ile ilişkili ITP %32,4 oranında saptanmıştır. Taiwan EBV için endemik bir bölgedir, 2-3 yaş arası sağlıklı çocuklarda anti-VCA pozitiflik oranı %65-87 gibi

yüksek bir orandadır. Bu yüzden EBV ile ilişkili ITP oranı da yüksektir. Cyran ve ark. (10), ciddi trombositopeni gelişen 5 İM'lu olguya başlangıçta 1mg/kg/gün oral prednizolon tedavisi uygulamışlar, ancak 6. gün hala trombosit sayısı düşük bulunduğu veya kanama semptomları arttığı için intravenözgamaglobulin (IVIG 400mg/kg/gün 2-5 gün) tedavisine geçmişler ve hızlı bir trombosit cevabı aldıklarını belirtmişlerdir. Kortikosteroidlere refrakter olan ITP'lerde IVIG önerilmektedir (19).

Bir başka çalışmada EBV ile ilişkili ITP'li bir olguda plazmada anti-trombosit antikorları (glikoproteinler GP IIb/IIIa ve GP Ib /IX) tespit edilmiş ve IVIG tedavisinin etkili olduğu bildirilmiştir (14). Olgumuzda kortikosteroid tedavisi ile hızlı bir trombosit cevabı alındığı için IVIG tedavisine gerek görülmedi.

Atipik seyirli İM' a bağlı ITP'li çocuk olgularda lenfosit subtiplerinin araştırılmasının tanıda faydalı olduğu bildirilmiştir (20). Olofinboba ve ark. (13), İM'a bağlı ciddi trombositopenili bir olguyu anti-D immün globulin ile başarılı bir şekilde tedavi ettiklerini bildirmişlerdir.

İM' da ölüm çok nadirdir. Christensson ve ark. (21)'nin fulminan seyir gösteren bir olgusunda EBV ile ilişkili hemofagositik sendrom tanısı otopside konmuştur.

İM geçiren iki çocuk olguda akut ITP bulgularının ardından pansitopeni gelişmesi üzerine anti-timosid globulin tedavisi uygulanmış ve komplet remisyon sağlandığı bildirilmiştir (12).

Aynı şekilde Sevilla ve ark. (22)'nin takip ettiği ciddi otoimmün hemolitik anemi, otoimmün trombositopeni ve fatal otoimmün hepatit gelişen İM'lu bir kız çocuğu yoğun immünsüpresif tedavi ve acil karaciğer transplantasyonuna rağmen kurtarılamamıştır. Sıklıkla asemptomatik seyreden hastalığın çok nadir de olsa ölümcül otoimmün komplikasyonlara yol açabileceğine dikkat çekilmiştir.

Sonuç olarak, akut başlangıçlı ITP olgularına viral infeksiyonlar, özellikle de EBV neden olabilmektedir. Tanı ne kadar erken konur ve uygun tedavi ne kadar erken başlanırsa sonuçlar o derece yüz güldürücüdür. Bu nedenle akut ITP'lerin ayırıcı tanısında İM mutlaka düşünülmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Tosato G, Taka K, Angiolillo AL, Sgadari C. Epstein-Barr virus as an agent of haematological disease. *Baillieres Clin Haematol* 1995; 8:165-199.
2. Johannsen EC, Schooley RT, Kaye KM. Epstein- Barr virus (Infectious mononucleosis). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Churchill-Livingstone Philadelphia. 6.ed. 2005:1801-1820.
3. Straus SE, Cohen JI, Tosato G, Meier J. Epstein-Barr virus infections: biology, pathogenesis, and management. *Ann Intern Med* 1993;118:45-58.
4. Hickey SM, Strasburger VC. What every pediatrician should know about infectious mononucleosis in adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44:1541-56.
5. Gernsheimer T. Epidemiology and pathophysiology of immune thrombocytopenic purpura *Eur J Hematol* 2008; 69: 3-8.
6. Godeau B, Provan D, Bussel J. Immune thrombocytopenic purpura in adults. *Curr Opin Hematol* 2007;14:535-56.
7. Goddis AE, Balduini CL. Diagnosis of immune thrombocytopenic purpura in children. *Curr Opin Hematol* 2007;14:520-525.
8. Li ZY, Lou JG, Chen J. Analysis of primary symptoms and disease spectrum in Epstein-Barr virus infected children. *Zhonghua Erkeza Zhi* 2004; 42: 20-22.
9. Jenson HB. Acute complications of Epstein- Barr virus infectious mononucleosis. *Curr Opin Pediatr* 2000;12:263-268.
10. Cyran EM, Rowe JM, Bloom RE. Intravenous gammaglobulin treatment for immun thrombocytopenia associated with infectious mononucleosis. *Am J Hematol* 1991;38:124-129.
11. Likic R, Kazmanic D. Severe thrombocytopenia as a complication of acute Epstein-Barr virus infection. *Wien Klin Wochenschr* 2004;116: 47-50.
12. Weinblatt ME. Immune thrombocytopenic purpura evolving into aplastic anemia in association with Epstein-Barr virus infection. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991;13: 465-469.
13. Olofinboba KA, Greenberg BR. Successful treatment of infectious mononucleosis-associated immun thrombocytopenic with WinRho anti-D immunoglobulin complicated by severe hemolysis. *Am J Hematol* 2000; 65-178.
14. Tanaka M, Kamijo T, Koike K, Heno I, Nakazawa Y, Kurokawa Y, Sakashita K, Komiyama A, Fujisawa K. Specific autoantibodies to platelet glycoproteins in Epstein-Barr virus associated immune thrombocytopenia *Int J Hematol* 2003; 78:168-170.
15. Sheehan T, Mc Clymonth L, O'Donnell JR. Infectious mononucleosis presenting as thrombocytopenic haemorrhage. *Scott Med J* 1986; 31:116-117.
16. Yenicesu I, Yetgin S, Özyürek E, Aslan D. Virus associated immun thrombocytopenic purpura in childhood. *Pediatr Hematol Oncol* 2002;19: 433-437.
17. Takahashi T, Hamasaka N, Harada S, Sugawara N, Yoshimoto M. Methylprednisolone pulse therapy for severe immune thrombocytopenia associated with infectious mononucleosis. *Am J Hematol* 2007; 82: 416-417.
18. Hsiao CC. Epstein-Barr virus associated with immune thrombocytopenic purpura in childhood: A retrospective study. *J Pediatr Child Health* 2000; 36: 445-448..
19. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Eng J Med* 2002; 346: 995-1008.
20. Kanegane H, Miyawaki T, Iwai K, Tsuji T, Taniguchi N. Acute thrombocytopenic purpura associated with primary Epstein-Barr virus infection. *Acta Pediatr Jpn* 1994; 36: 423-426.
21. Chiristensson B, Braconier JH, Wingrist I, Relander T, Dictor M. Fulminant course of infectious mononucleosis with virus associated hemophagocytic syndrome. *Scand J Infect Dis* 1987; 19: 373-379.
22. Sevilla J, del Carmen Escudero M, Jimenez R, Gonzales-Vincent M, Manzanares J, Garcia Novo D, Modeno L. Severe systemic autoimmune disease associated with Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Oncol Hematol* 2004; 26: 831-833.

Şölen DERİCİ
Yeşim BECKMANN
Yaprak SEÇİL
Nevin GÜRGÖR
Mustafa BAŞOĞLU

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, İzmir
1.Nöroloji Kliniği

KARBONMONOKSİT ENTOKSİKASYONU SONRASI GEÇ DÖNEMDE ORTAYA ÇIKAN AĞIR EKSTRAPİRAMİDAL SENDROM

Severe Extrapryamydal Syndrome of Late stage Carbonmonoxide Intoxication

Anahtar sözcükler: Karbonmonoksit entoksikasyonu, ekstrapiramidal sendrom.

Key Words: Carbonmonoxide intoxication, extrapyramidal syndrome.

ÖZET

Karbonmonoksit (CO), nörolojik morbidite ve mortaliteye neden olan kokusuz, tatsız, renksiz ve nonirritan toksik bir gazdır. Entoksikasyon durumunda; klinik tablo maruz kalınan süreye ve kan CO düzeyine bağlıdır. Orta şiddetteki entoksikasyonda semptomlar baş ağrısı, keyifsizlik, bulantı, kusma ve hafıza değişiklikleridir. Daha şiddetli entoksikasyonlar ise belirgin nörolojik semptomlar ile karakterizedir. Nadir olarak CO entoksikasyonuna bağlı bifazik bir gidiş de tanımlanmıştır. Bu tabloda akut zehirlenme tedavisinin ardından hasta iyileşmekte ve kısa süreli tam düzelme döneminden sonra tekrar nörolojik ve/veya psikiyatrik belirtiler ortaya çıkmaktadır. Bu yayında CO entoksikasyonu sonrası gecikmiş nörolojik sendrom olarak ekstrapiramidal bulgular görülen bir olgu sunulmuştur. Altmışdört yaşında bayan hasta CO entoksikasyonundan 3 hafta kadar sonra gelişen konuşamama, hareket edememe, çevreyle ilişkiye girmeme nedeniyle acil servisimize getirildi. Çekilen kraniyal MRG'de bilateral bazal ganglionlarda T1-T2 A sekanslarda hiperintens lezyonları saptandı. Hastada CO entoksikasyonuna bağlı gelişen geç dönem ekstrapiramidal bulgularla giden nörolojik sendrom düşünüldü. Yüksek doz bromokriptin tedavisi uygulandı. Hastanın izleminde bulgularında bir miktar düzelme oldu. Nadir görülmesi nedeniyle olgu sunuma değer bulunmuştur.

ABSTRACT

Carbonmonoxide (CO) is a odourless, colourless, tasteless and nonirritant toxic gas causing neurological mortality and morbidity. Clinical presentation depends on the duration and intensity of the exposure. Moderate severity intoxication symptoms include headache, malaise, nausea, vomiting and memory changes. More severe intoxications are characterized by overt neurological features. In some patients with CO intoxication, but not usually, a biphasic. In this condition, after treatment, patients may completely recover and after a short recovery period, neurological and/or psychiatric symptoms appear again. In this manuscript, we reported a case with late appearing extrapyramidal symptoms appeared after CO poisoning. Sixty four years old woman was brought to emergency room because of muteness, immobility and loss of social relation growing nearly 3 weeks later CO intoxication. Increased signal intensity changes on bilateral basal ganglia region on the T1-T2 weighted images on magnetic resonance imaging of cranium (MRI) were detected. It was thought that this patient had late stage neurological syndrome with extrapyramidal signs. High dose bromocriptine treatment was applied. There was somewhat improving in symptoms of her. As a consequence of the fact that it is seen rarely, the case has been considered to be worth of offering.

GİRİŞ

CO entoksikasyonu genellikle kapalı ortamda yakılan mangal gibi ısıtıcılara veya baca donanımı uygun olmayan sobalara bağlı olarak

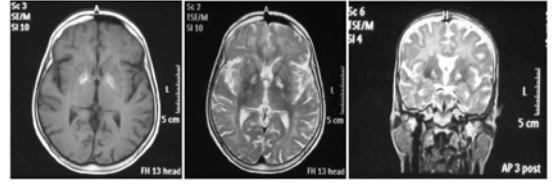
Yazışma adresi:
Dr. Şölen DERİCİ
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
1.Nöroloji Kliniği
Basinsitesi/ İZMİR
Tel: 0 505 4929135
E-mail: eren_md@yahoo.com.tr

gelişir (1,2,8).

Akciğerlerden emilen CO'nun % 85'i hemoglobinle, % 15'i miyoglobinle birleşir. Solunan CO'nun hemoglobine bağlanabilme yeteneği oksijenden 200-300 kat fazladır. Oluşan karboksihemoglobin (COHb) oksijenin dokulara sunumunu azaltır ve dokularda hipoksi gelişir, ardından anaerobik glikolizin artmasına ve laktik asidoza neden olur (8). Kaslarda güçsüzlük ortaya çıkar. Doku hipoksisi serebral kan akımını, serebrospinal sıvı basıncını ve serebral kapiller geçirgenliği artırarak hastayı beyin ödemeine yatkın hale getirir. Bu da nörolojik semptomların ortaya çıkmasına neden olur (1,2,8).

CO entoksikasyonunda asıl hedef organlardan biri santral sinir sistemidir. Klinik tablo maruz kalınan süreye ve kan CO düzeyine bağlıdır (1). Baş ağrısı, baş dönmesi, sersemleme, ataksi, dezoryantasyon, bilinç bulanıklığı, bayılma, akut ensefalopati tablosu, beyin ödemi, koma, nöbet ve ölüm görülebilir. Nörolojik bulgular genellikle bazal ganglionlar (özellikle globus pallidus), frontal lob ve kortikal periventriküler beyaz cevher etkilenmesine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (3,4,6). Daha nadir olarak CO zehirlenmesine bağlı bifazik bir gidiş de tanımlanmıştır. Bu tabloda akut zehirlenme tedavisinin ardından hasta iyileşmekte ve kısa süreli tam düzelleme döneminden yaklaşık 1-3 hafta sonra tekrar nörolojik ve/veya psikiyatrik belirtiler ortaya çıkmaktadır. Hastaların bir kısmında belirtiler kalıcı olurken, bir kısmında da tam iyileşme görülmektedir. Gecikmiş nörolojik sendrom olarak adlandırılan bu tablonun görülme sıklığı % 0,06-2,8 arasında değişmektedir. Gecikmiş nörolojik sendrom akut dönem geçtikten sonra geriye hipoksik etkilenmenin düzeyini yansıtan baş ağrıları, serebellar ataksi, tonus artışı, ılımlı bilişsel kusurlar, parkinsonizm, ekstrapiramidal sistem bulguları, Tourette sendromu şeklinde nörolojik belirtilerin yanısıra, bazal ganglionlar, beyaz cevher ve prefrontal korteks lezyonları ile ilişkili olarak dönemsel depresyonlar, majör depresyon, sosyal çekilme, kişilik değişikliği, apati, algı bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk, katatoni ve psikoz gibi psikiyatrik belirtiler de görülebilmektedir (5,6,7).

Biz CO entoksikasyonu sonrası gecikmiş nörolojik sendrom olarak ekstrapiramidal sistem



Resim 1a: Kranial MR G T1 ağırlıklı görüntüde bilateral bazal ganglionlarda globus pallidum düzeyinde simetrik hiperintens alanlar. Resim 1b,1c: Kranial MRG T2 ağırlıklı görüntüde bilateral bazal ganglionlarda globus pallidum düzeyinde simetrik hiperintens alanlar.

bulguları gelişen bir olgu sunuyoruz.

OLGU

Altmışdört yaşındaki kadın hasta 3 hafta önce gece boyunca kapalı odada yakılan mangaldan CO zehirlenmesi geçirdikten sonra, sabah evde bilinci kapalı olarak bulunup başka bir merkezde anestezi kliniğine ait yoğun bakımda izlenerek hiperbarik oksijen tedavisi veriliyor. Bir hafta sonra kliniği düzelen olgu taburcu ediliyor. İzleyen 17 gün boyunca herhangi bir yakınması olmayan hasta son 4-5 gündür konuşamama, hareket edememe, çevre ile ilgilenmeme yakınmalarının olması üzerine yakınları tarafından hastanemiz acil servisine getiriliyor. Öz ve soy geçmişinde özellik olmayan hastanın ilk başvurusundaki nörolojik muayenesinde, gözler spontan açık idi ancak kooperasyonu kısıtlıydı, birkaç kelimelik verbal çıkışı mevcuttu ve basit emirleri yavaş hareketlerle yerine getirebiliyordu. Bradimimi ve bradikinezi mevcut. Reaksiyon süresi uzamıştı. Üst ekstremitelerde daha belirgin olan dört yanlı rijiditesi mevcuttu. Dört ekstremitede de yakalama refleksi alınıyordu ve bilateral palmomentel refleksi pozitif olarak değerlendirildi. Çekilen kranial manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) bilateral bazal ganglionlarda, globus pallidum düzeyinde simetrik T2 ve T1A serilerinde hiperintens lezyonlar saptandı (resim 1). İncelenen rutin kan biyokimyası normal sınırlarda bulundu, Hemogram, idrar ve kan gazı tetkikleri normal idi. Çekilen akciğer direk grafisinde patolojik bulgu saptanmadı. EKG'si normal sinüs ritmindeydi. Bu semptomlar ve kranial MRG bulguları ile olguda gecikmiş dönem nörolojik sendrom olarak kabul edilen ekstrapiramidal sistem bulguları geliştiği düşünüldü. Hastaya yüksek doz bromokriptin tedavisi uygulandı. Hastanın klinik izleminde verbal çıkışında ılımlı bir miktar artış gözlemlendi, rijiditesinde, bradimimi ve bradikinezisinde hafif

düzelme görüldü.

TARTIŞMA

CO kokusuz, renksiz, tatsız, rahatsız etmeyen dolayısıyla bulunduğu ortamda fark edilmesi olanaksız bir gazdır (1,2,8). İnsanlarda CO entoksikasyonunun en sık nedeni fabrika gazları, egzoz gazları, odun, kömür gibi yapısında karbon taşıyan bileşiklerin tam yanmaması sonucu açığa çıkan karbonmonoksittir (1,2).

Akciğerlerden emilen CO'nin % 85'i hemoglobinle, % 15'i miyoglobinle birleşir. Solunan CO'nin doku hipoksisine neden olan iki önemli etkisi vardır:

1- CO'nin hemoglobine bağlanma yeteneği oksijenden 200-300 kat fazladır.

2- Oksihemoglobin dissosiyasyon eğrisini sola kaydırır ve eğriyi sigmoidal görünümünden hiperbolik görünüme çevirir.

Birinci etki nedeniyle kanın oksijen içeriği azalır, ikinci etki ile oluşan karboksihemoglobin (COHb) nedeniyle oksijenin dokulara sunumunu azaltır. Böylece dokularda hipoksi gelişir. Gelişen hipoksi çeşitli sistemik ve nörolojik komplikasyonlara neden olur (1,9).

Yakın zamanlı yapılan çalışmalarda CO toksisitesinin diğer mekanizmaları ortaya konulmuştur. Hipotezlerden ilki; CO'e bağlı doku hipoksisi sonrası santral sinir sisteminde reoksijenizasyon hasarı ortaya çıkmasıdır. Hiperoksijenizasyon, parsiyel redükte oksijen radikallerine yol açmakta, bunlar esansiyel protein ve nükleik asitleri oksidize etmekte ve tipik reperfüzyon hasarını ortaya çıkarmaktadır (1,6). Buna ek olarak, CO maruziyeti lipid peroksidasyonuna yol açarak (doymamış yağ asidi degradasyonu) santral sinir sistemi lipidlerinin geri dönüşümlü demiyelinizasyonuna yol açmaktadır. CO hasarı aynı zamanda hücre üzerinde oksidatif strese yol açarak oksidatif radikallerin üretimine neden olmaktadır (1,6,10).

Yaşamı acilen tehdit eden düzey 1200 ppm (%0,12)'dir. Laboratuvar deneylerinde 50 ppm CO olan ortamda 30 dakika kalanların karboksihemoglobin düzeyi % 3, 1000 ppm (%0,1) CO bulunan ortamda birkaç saat kalanların karboksihemoglobin düzeyi %50, 2100 ppm (%0,21) CO bulunan ortamda 34 dk kalan bir kişinin karboksihemoglobin düzeyi %25

bulunmuştur (8). Bu bilgilerden anlaşılacağı üzere CO bulunan ortama maruz kalım süresi çok önemlidir. Yani çok yüksek düzeylerde CO içeren bir yerde çok kısa sürede kalmak bile COHb düzeylerinin aşırı yükselmesine neden olabilir (1,8).

Zehirlenmenin başlangıç bulguları %15 düzeyinde iken başlar. Toksik düzey %20-50 iken öldürücü düzey ise %50-60'nın üzeridir (1,2,8). CO entoksikasyonunun klinik bulguları çok değişkendir ve özgül bulguları yoktur. Orta ve hafif derecedeki CO entoksikasyonu akut viral sendromlarla karıştırılabilir. Tipik olarak başlangıçta baş ağrısı, bulantı ve kusma, eğer maruz kalım devam ederse öksürük, solunum sıkıntısı, hışıltı, stridor gelişir, ardından hızla ilerleyen bir bilinç baskılanması bulgusu ortaya çıkar (1,3,4,8).

CO zehirlenmesinde asıl hedef organlardan biri merkezi sinir sistemidir. Baş ağrısı, baş dönmesi-sersemleme, ataksi, dezoryantasyon, bilinç bulanıklığı, bayılma, akut ensefalopati tablosu, beyin ödemi, koma, nöbet ve ölüm görülebilir (1,3,4,8).

Hastaların küçük bir kısmının bilinci dakikalar ile saatler arasında düzelir ve nörolojik ya da kognitif defisit ilerlemez, fakat önemli nöropsikiyatrik ve davranışsal değişiklikler şeklinde gecikmiş nörolojik sendrom (GNS) gelişebilir (4,5,6,7).

GNS'nin mekanizması açık olmamakla birlikte; özellikle hipoksiye hassas olan oligodendrositlerin hasarı nedeniyle demiyelinizan lökoensefalopati sonucunda geliştiği düşünülmektedir (4,5,6,7). İnsidansı %1-40 arasında değişir. Şiddetli CO entoksikasyonu olan olgularda klinik iyileşmeyi izleyen 3-240 gün içinde gelişebilir. Başlangıçtaki komanın süresi ve ilerlemiş yaş ile risk artar. GNS olarak en sık görülen semptomlar; kognitif bozukluk, akinetik mutizm, sfinkter inkontinansı, yürüyüş ataksisi ve ekstrapiramidal sendromlardır (5,6,7). Bu hastaların kraniyal MRG'lerinde subkortikal beyaz cevherde ve özellikle globus pallidus, daha az olarak putamen ve kaudat nükleus olmak üzere bazal ganglionlarda çok sayıda hiperintens lezyonlar görülür (2,5,6,7,9). Hastaların takibinde ilk düzelen semptom sfinkter inkontinansıdır. Kognitif düzelme birkaç ay

sürebilir ama istemsiz hareketler hafif düzeyde kalabilir, ayrıca bazı hastalarda distoni gibi nörolojik sekel görülebilir (5,6,7,9).

CO zehirlenmesinin akut dönem tedavisinde monitorizasyon, kardiyak aritmilerin kontrolü, %100 oksijen ve eğer mümkünse hiperbarik oksijen tedavisi yer alır (1,6,8,10,11). Gecikmiş nörolojik semptomlar, uzun dönem takiplerde sıklıkla karşımıza çıkabilmektedir. Bu klinik sendromun, rehabilitasyon ve semptomatik tedavisi dışında belirgin bir tedavisi yoktur. Psikiyatrik sekellerin tedavisinde elektrokonvulziv terapi, akinezi ve parkinson tablolarında bromokriptin, miyoklonusta pirasetam, nöropsikiyatrik sekellerde dekstroamfetaminin başarılı olduğu gösterilmiştir (4,11). Hastaların genelde uzun dönem takiplerinde prognozları oldukça iyidir (5,6,7). Hastamız, CO entoksikasyonu sonrasında hiperbarik oksijen tedavisinden kısa sürede fayda görmüş ve kliniği tamamen düzelmiştir. Ancak 17 gün sonra konuşamama, hareket edememe, çevre ile ilgilenmemesinin gelişmesi üzerine hastanemiz acil servisine getirilmiştir. Hastanın mevcut kliniğinin CO entoksikasyonundan yaklaşık 3 hafta sonra ortaya çıkması ve kraniyal MR görüntülemesinde bilateral globus pallidus düzeyinde hiperintens lezyonlarının olması nedeniyle CO entoksikasyonuna sekonder GNS olarak ekstrapiramidal sistem bulguları geliştiği düşünülmüştür. Hastaya bromokriptin tedavisi başlanmıştır. Düşük doz başlanan bromokriptin dozu yavaş yavaş artırılarak 60 mg'a kadar çıkarılmıştır. 1 ay boyunca kliniğimizde tedavi gören hastanın bulgularında bir miktar düzelme olmasına verbal çıkışında bir miktar artma, paratonisinde, bradimimi ve bradikinezisinde ılımlı düzelme gözlenmesine karşın, geç dönem oluşmuş bu nörolojik tablonun klinik olarak tam düzelmesi sağlanamamıştır.

KAYNAKLAR

1. Maj Gen SR Mehta, Lt Col S Das., Lt Col SK Singh. Carbon Monoxide Poisoning MJAFI 2007; 63: 362-365.
2. Rosenthal LD. Carbon monoxide poisoning. Immediate diagnosis and treatment are crucial to avoid complications. Am J Nurs. 2006 Mar;106(3): 40-6; quiz 46-7.
3. Ferguson KL, Su M. Clinical complexity of carbon monoxide poisoning. Am J Cardiol. 2007 Feb 1;99(3): 322-4.
4. K K Jain. Neurologic aspects of carbon monoxide poisoning. August 12, 2007 medlink.
5. Karaali K., Fienol U., Apaydin E., Lüleci E. Karbon monoksit entoksikasyonuna bağlı geç tip ensefalopati: MRG bulguları Tanısal ve

Girişimsel Radyoloji (2001) 7:3 21-321-324.

6. Kohshi K. Delayed neuropsychologic sequelae of carbon monoxide poisoning Chudoku Kenkyu. 2007 Oct; 20(4): 381-2.
7. ŞENOĞLU N., ÖKSÜZ H., ZENCİRCİ B., EZBERCİ M., TUNCER D. Parkinsonism After Carbonmonoxide Intoxication: Case Report Journal of Neurological Sciences [Turkish] 22:(3) 41; 292-296, 2005.
8. Johnson CD. Carbon monoxide toxicity with neurological and cardiac complications Bol Asoc Med P R. 2005 Oct-Dec; 97(4): 315-22.
9. Colomb-Lippa D. Acute carbon monoxide exposure: diagnosis evaluation, treatment JAAPA. 2005 Jan; 18(1): 41-6.
10. Durak AC, Coskun A, Yıkılmaz A, Erdogan F, Mavili E, Güven M. Magnetic resonance imaging findings in chronic carbon monoxide intoxication. Acta Radiol. 2005 May; 46(3): 322-7.
11. Rhine DJ, Best T. Hyperbaric oxygen therapy in carbon monoxide poisoning: Effects on neurological sequelae. CJEM. 2000 Jan; 2(1): 22-4

Reis AVŞAR
İlkay ÇAKIR MERMUT
E. Deniz EĞRİLMEZ
Şeyda KARADENİZ UĞURLU

BRUSSELLA ENFEKSİYONUNA BAĞLI BİLATERAL AĞIR PANÜVEİT: OLGU SUNUMU

(Bilateral Severe Panuveitis Associated With
Brucellosis: A Case Report)

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi 2. Göz Kliniği Uzman Dr.

Anahtar Kelimeler: Oküler brucelloz,
bilateral panüveit, fitizis bulbi

Key Words: Ocular brucellosis,
bilateral panuveitis, phthisis bulbi

Özet:

Bu çalışmada bilateral brucella panüveiti olan bir olgu bildirilmektedir. Hastada yüksek serum antikor titreleri ile de desteklenen kronik aktif brucelloz olduğu gösterildi. Hastada agresif sistemik brucelloz tedavisi ve topikal tedaviye rağmen haftalar içinde bilateral katarakt, görme azlığı ve fitizis bulbiye gidiş gelişti. Brucelloz özellikle hastalığın endemik olduğu bölgelerde panüveit ve endoftalmi ayırıcı tanısında düşünülecek hastalıklar listesine eklenmelidir.

Summary:

The aim of this study is to report a case of severe bilateral panuveitis associated with brucellosis. The patient had chronic active brucellosis confirmed by elevated serum antibody titers. Bilateral pre-phythisis bulbi, total cataract and loss of vision developed with in weeks despite aggressive systemic and topical therapy. Brucellosis should be added to the list of differential diagnosis of panuveitis and endophthalmitis especially in endemic regions.

Giriş ve Amaç:

Brucelloz vücutta pek çok organ veya sistemi etkileyebilen bir zoonotik enfeksiyondur. *Brucella melitensis* en patojen ve invaziv brucella suşudur. Hastalık günümüzde dünyanın pek çok bölgesinde (Akdeniz ülkeleri, orta doğu ülkeleri, Arap yarımadası, Hindistan, orta ve güney Amerika) halen endemik olarak görülmektedir. Hastalık hayvanlardan insanlara; enfekte yiyeceklerin (özellikle pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri) yenilmesi, doğrudan temas veya nadiren inhalasyon yolu ile bulaşabilmektedir.

Hastalığın başlangıcı akut veya kronikleşmeye giden yavaş, ilerleyici formda olabilmektedir. En sık görülen semptomlar; yorgunluk, güçsüzlük ve ondulan ateştir. Bel ağrısı, baş ağrısı, terleme, kilo kaybı da sıklıkla görülür. Tedavi edilmemiş veya yetersiz tedavi edilmiş olgularda hastalık kronikleşir ve pek çok sistemi ve organı ilgilendiren komplikasyonlar görülebilir. Bu çalışmada bilateral brucella panüveiti tanısı alan bir olgu sunulmaktadır.

Yazışma adresi:
Op. Dr. Reis Avşar
İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi 2. Göz Kliniği
Cep tel: 505 2225578 Ev. Tel: 232 4266321
E-mail adresi: jclouseau@gmail.com

Olgu Özeti:

Elli yedi yaşındaki kadın hasta 3 gündür olan ve giderek kötüleşen iki taraflı görme azlığı, göz ağrısı, göz kapaklarında şişme yakınmasıyla kliniğimize başvurdu. Hastanın pastörize edilmemiş peynir yeme öyküsü mevcuttu. Ayrıca 1 yıl kadar önce bruselloz tedavisi başlandığı ama tedaviyi düzenli olarak kullanmadığı öğrenildi. Bir kedi ile temas ya da kedi tırmığı hastalığına ait bir öykü vermemekteydi. Lyme hastalığı lehine bir öykü de alınmamıştı.

Olgunun göz muayenesinde görme keskinliği her iki gözde el hareketleri seviyesinde ölçüldü. Göz kapakları ödemliydi, konjonktival sekresyon mevcuttu. Biyomikroskopik muayenede iki taraflı korneal ödem, pupiller membranlar, ön kamarada +4 hücre ve hipopiyon gözleniyordu. Fundus aydınlatılamıyordu. Ultrasonografide diffüz koroidal kalınlaşma vardı, vitreus sakin, retina yatışık olarak görülmüştü.

Sistemik muayenesinde nabız 84/dak, T.A. 120/80 mmHg olarak ölçüldü. Lenfadenopatiye rastlanmadı. Aralıklı olarak 38.0 C derece ye dek yükselen ondülan tarzda ateş ölçüldü. Tedaviye başladıktan sonra ateş 48 saatte normale döndü. Laboratuvar testlerinde sedimentasyon 79 mm/saat, CRP yüksek (179 mg/L), serum anti Brusella IgG titres (Coombs) 1/ 80 pozitif olarak ölçüldü. Bu titre bir hafta sonra 1/640 olarak saptandı ve bu yükselme kronik aktif Bruselloz reaktivasyonunu göstermekteydi. Anti HIV (-), Anti HBsAg (+), HBsAg (-), Anti HBe (-) bulundu. Akciğer grafisi normal olarak değerlendirildi. Anti Toxoplasma IgM ve IgG (Elisa) (-) olarak belirlendi. Beyaz küre 15900 (% 86 nötrofil, % 9 lenfosit) iken, tam idrar testinde bol lökosit görüldü.

Hastaya, muayeneyi takiben ön kamara lavajı uygulanarak örnekler alındı. Ayrıca kan kültürü (3 kez), konjonktiva kültürü ve idrar kültürleri yapıldı. Hiçbir kültürde üreme olmadı.

Hastanın tıbbi geçmişi ve pozitif serolojik brusella testleri hastanın oküler bulgularının nedeninin kronik aktif formda bir brusella enfeksiyonu olduğunu düşündürdü. Enfeksiyon hastalıkları görüşü de alınarak hastaya antibiyoterapi (sistemik Rifampin 600 mg/gün, Doksisisiklin 200 mg/gün, Imipenem) başlandı. Topikal olarak fortifiye Seftazidim saat başı ve Siklopentolat 3x1 damla başlandı. Endojen endoftalmi ekarte edilemediği için sistemik Vankomisin + Seftazidim

ile oral Flukonazol (2x100 mg/gün) tedaviye eklendi.

Bu tedaviyi takiben hastanın genel durumu giderek düzeldi. Özellikle ön segment bulguları hızla düzelmeye başladı. Birinci haftada hipopiyon, kornea ödemi, pupiller membranlar ve konjonktival hiperemi tamamen düzeldi. Bilateral total katarakt ve yaygın posterior sineşiler olduğu gözlemlendi.

Kültür sonuçlarının negatif olarak belirlenmesini takiben endoftalmi ile ilgili tedavi sonlandırıldı ve hastaya sistemik kortikosteroid tedavisi başlandı. Brusella antibiyoterapi ise sürdürüldü.

Hastanın takibinde 3. ay muayenesinde; her iki göz tamamen sakin, görme keskinliği iki tarafta da P+P+ , göz içi basıncı ölçülemeyecek kadar düşük, total katarakt mevcut, 360 derece posterior sineşi vardı. Ultrasonografide retina yatışık, ön-arka uzunlukta belirgin kısalma ölçüldü.

Tartışma ve Sonuç

Bruselloz ülkemizde halen önemli bir sağlık sorunudur. Ülkemizde yılda 18000 yeni bruselloz olgusu bildirilmektedir (1). Hastalıkta göz tutuluğu çok sık gözlenmez. Üveit ve optik nöropati (2) hastalığın en sık rapor edilen oküler formlarıdır. Ayrıca episklerit (3), dakriyoadenit, folliküler konjonktivit , koroidit ve seröz retina dekolmanı (4), endoftalmi (5) ve papilödem (6) olguları da literatürde bildirilmiştir. Oküler bruselloz tanısı, pozitif mikrobiyolojik testler, serolojik testler, klinik bulgular ve öykü ile konulmaktadır. Ülkemizden bir yayında 120 aktif bruselloz tanılı hastada göz tutulumu % 12.5 olarak verilmiştir (7).

Bazı yazarlar brusella üveitinin nedeni olarak dolaşımdaki immün kompleksleri suçlamaktadır. Bu olay genellikle hastalığın kronik formunda görülmektedir. Güngör ve ark. oküler tutulumun en sık kronik bruselloz formunda görüldüğünü bildirmişlerdir (8). Hastalığın ayırıcı tanısında Bartonella üveiti ve Vogt-Koyanagi-Harada hastalığı düşünülmelidir (9). Klinik olarak basit ön üveit tablosundan panüveite hatta endojen endoftalmiye kadar geniş bir spektrum görülebilse de göz sıvılarından alınan örneklerde genellikle üreme olmamaktadır. Bir olguda Al Faran vitreus kültürü ile tanıyı koydukları endojen brusella endoftalmisi

olgusunu bildirmişdir (10).

Özellikle panüveit tablosu olan olgularda sıklıkla oküler hipotoni gelişmektedir. Gelişen hipotoninin sebebi olarak; enflamasyon, silier cisim iskemisi ve silier cisim üzerindeki memranların kontraktürüne bağlı silier cisim dekolmanı sayılabilir. Ayrıca hipotoninin kendisi de kan-aköz bariyerini bozup aköz humor üretimini azaltır ve kısır bir döngü şeklinde hipotoniye şiddetlendirir. Bu durumda kortikosteroidlerin kullanılması ile hem enflamasyonu azaltarak hem de aköz humor üretimini artırıp uveaskleral dışa akımı azaltarak hipotoni düzeltilmeye çalışılır. Rolando ve arkadaşları 26 yıllık bir dönemdeki oküler bruselloz olgularının değerlendirdikleri yakın tarihli çalışmalarında en kötü prognozunu brusella panüveiti olan olgularda geliştiğini bildirmişlerdir. Burada panüveitli 9 gözün 8 inde yasal körlük geliştiğini ve bu gözlerin beşinde ışık hissi kaybının görüldüğünü belirtmişlerdir (11). Bizim olgumuzda da bilateral panüveit tablosu etkin tedaviye rağmen ışık hissi düzeyinde görme keskinliği ile sonlanmıştı. Vizyon artışı amacı ve gerekirse hipotoniye yönelik vitreoretinal cerrahiye imkan tanımak üzere katarakt cerrahisi planlanmaktadır.

Eğer bruselloz akut dönemde doğru teşhis edilip uygun şekilde tedavi edilmez ise hastalık kronik evreye geçip aktivasyonlar gösterebilmekte ve fitisiz bulbi, ışık hissi kaybı gibi çok ağır oküler komplikasyonlara yol açabilmektedir. Erken tanı ve uygun antibiyotik tedavisi ile daha iyi sonuçlar alınabilir. Özellikle hastalığın endemik olduğu bölgelerde üveit ve endoftalmi ayırıcı tanısında bruselloz düşünülmelidir. Ülkemizde pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri tüketiminin de sık görüldüğü düşünüldüğünde bu durum daha da önemlidir. Riskli hayvanların aşılması ile enfekte hayvan sayısı, dolayısı ile enfeksiyon kaynağı azaltılabilir.

Kaynaklar

1. Sözen TH. Bruselloz. In: Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. eds. Enfeksiyon Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi,1996; 486-91.
2. Tunç M, Durukan H. Bilateral severe visual loss in brucellosis. Ocul Immunol Inflamm 2004; Sep 12(3):233-236.
3. Güngör K, Bekir NA, Namiduru M. Recurrent episcleritis associated with brucellosis. Acta Ophthalmol Scand 2001 Feb;

79(1):76-8.

4. Rabinowitz R, Schneck M, Levy J, Lifshitz T. Bilateral multifocal choroiditis with serous retinal detachment in a patient with Brucella infection: case report and review of the literature. Arch Ophthalmol 2005 Jan; 123(1): 116-118.
5. Tabbara FK, Al-Kassimi H. Ocular brucellosis. British Journal of Ophthalmology 1990; (74): 249-250
6. Levy J, Shneck M, Marcus M, Lifshitz T. Brucella meningitis and papilloedema in a child. Eur J Ophthalmol 2005; Vol 15(6): 818-820
7. Namiduru M, Güngör K, Dikensoy O, Baydar I, Ekinci E, Karaoglan I et al. Epidemiological, clinical and laboratory features of brucellosis: a prospective evaluation of 120 adult patients. Int J Clin Pract 2003; Jan-Feb; 57(1): 20-24
8. Güngör K, Bekir NA, Namiduru M. Ocular complications associated with brucellosis in an endemic area. Eur J Ophthalmol 2002; Vol.2(3): 232-237
9. Khurana RN, Albini T, Green RL, Rao NA, Lim JI. Bartonella henselae Infection Presenting as a Unilateral Panuveitis Simulating Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome Am J Ophthalmol 2004 Dec; 138(6): 1063-1065.
10. Al Faran MF Brucella melitensis endogenous endophthalmitis. Ophthalmologica 1990; 201: 19-22
11. Rolando I, Olarte L, Vilchez G, Lluncor M, Otero L et al. Ocular manifestations associated with brucellosis: a 26-year experience in Peru Clin Infect Dis 2008 May; 46(9): 1338-45

Aşkın YILDIZ
Atilla KÖKSAL
HARMANDAR KASAP
Hüseyin İVİT
Külal ÇUKUROVA
Adnan KEKLİK
Hakan YETİMALAR

Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, 3. Kadın Hastalıkları ve
Doğum Kliniği, İzmir

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI VE LEVONORGESTREL İÇEREN RAHİMİÇİ ARAÇ: 2 OLGU SUNUMU

Chronic renal failure and Levonorgestrel containing intrauterine device: 2 case reports

Anahtar Kelimeler: Kronik böbrek
hastalığı, Kontrasepsiyon,
Levonorgestrel içeren rahim içi araç

Keywords: Chronic renal failure,
Contraception, Levonorgestrel
containing intrauterine device

ÖZET

Levonorgestrel içeren rahim içi araçlar (LNG-RİA), menstruel kanamayı ve dismenoreyi azaltmakta, ayrıca idiopatik menorajisi olan premenapozal bayanlarda cerrahi dışı etkili bir tedavi seçeneği oluşturmaktadır. Bu tip intrauterin araç kullanan bayanlarda menstruel kanamanın anlamlı bir şekilde azaldığı ve hemoglobin değerlerinin yükseldiği tespit edilmiştir. Bu çalışmada renal disfonksiyonu, idiopatik menorajisi olan ve kontrasepsiyon için başvuran iki hasta rapor edildi. Konu ile ilgili literatür incelendi.

SUMMARY

Levonorgestrel containing intrauterine device (LNG-IUD) may lessen the amount of menstrual bleeding and dysmenorrhea and it's a nonsurgical therapeutical option in premenopausal women having idiopatical menorrhagia. In women using this kind of intrauterine devices the menstrual bleeding was reduced significantly and the hemoglobine levels were increased. In this study two cases with renal failure in need of contraception and having idiopatic menorrhagia were reported. The related literature was reviewed.

GİRİŞ

LNG-RİA'lar menstruel kanamayı ve dismenoreyi azaltmakta, ayrıca idiopatik menorajisi olan premenapozal bayanlarda cerrahi dışı etkili bir tedavi seçeneği oluşturmaktadır (1). Anormal uterin kanama, bu aracın Avrupa'daki primer kullanım endikasyonudur (2,3). Renal yetmezlikli hastalardaki kontrasepsiyon seçenekleri hem fertil çağdaki bayanların transplant olana dek fertilitisini korumalı hem de perimenapozal bayanları gebelikle kötüleebilecek renal yetmezlikten korumalıdır. Kronik diyaliz hastalarında ise fertilitite oranı oldukça düşüktür (4)ve canlı doğumla sonuçlanan gebelik oranı ise %64-98 arasındadır(5). Bu tür hastalarda bariyer metodları uygun kullanıldığı müddetçe oldukça etkindir. Ayrıca ertesi gün hapları da regüler kullanılmadığı müddetçe önerilebilir. Doğum kontrol hapı kullanacak olan renal yetmezlik bulguları gösteren hastalarda ise dikkatli olmak gerekmektedir.Çünkü bu hastalarda hipertansiyon hastalık sürecinin bir parçası olarak karşımıza çıkmakta ve doğum kontrol haplarının da bir yan etkisi olarak görülebilmektedir. O yüzden düşük östrojen düzeyleri ihtiva eden doğum kontrol hapları önerilebilir. Hastalara cerrahi sterilizasyon yöntemleri de sunulabilir.

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

Ayrıca intauterin araçlar da bu hastalar da kullanılabilir. Ancak intrauterin araçların komplikasyonu olabilecek aşırı kanama ve sonucunda gelişebilecek anemiye karşı ve özellikle enfeksiyona karşı dikkatli olunmalıdır. Çünkü renal yetmezliği olan hastalar diyalize girmelerinden ya da transplant geçirmiş olmalarından dolayı enfeksiyon adayı ve renal yetmezliğe sekonder de anemi adaydırlar. Bu hastalara hem kanama miktarlarını azaltmak hem de kontrasepsiyon sağlama amacıyla levonergestrel içeren rahim içi araçlar önerilebilir. Levonorgestrel içeren RIA lar menstrüel kanamayı azaltmakta bazen de tamamen kesmektedir. Ayrıca LNG içeren RIA lar estrogen içeriği olan oks ler gibi hipertansiyona da sebep olmamaktadırlar. Bu çalışmada renal disfonksiyonu, idiopatik menorajisi olan ve kontrasepsiyon için başvuran iki hastada LNG-RIA kullanımı hakkında bilgi verilmiş ve konu ile ilgili literatür taranmıştır.

OLGULAR

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne Aralık 2003 ve Eylül 2004 tarihlerinde başvuran 2 ayrı hasta ele alındı.

1. Olgu: 52 yaşında gebelik 6, parite 4, küretaj 2, menarş 12 yaş, evlenme yaşı 17. Olgunun başvuru anında, yaklaşık 1 yıldır devam eden fazla vaginal kanama şikayeti mevcuttu. Hasta anemi, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi nedeniyle tedavi görmekteydi. Laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin değeri 11 gr/dl, hematokrit değeri %33.2, MCV 82.3, prolaktin 34.16, FSH 2.99, LH 6.92, estradiol 600.4 pg/dl, TSH 2.26, BUN 101 mg/dl, kreatinin 5.0 mg/dl. Transvajinal ultrasonografi'de (TVUSG), endometriyal kalınlık normal, myometriyum homojen ve bilateral overler normal olarak değerlendirildi. Tüm karın ultrasonografik incelemede; safra yolları normal genişlikte idi, her iki böbrek hafif küçük (sağ böbrek 80x35 mm, sol böbrek 81x38 mm) ve renal parankim ekosu artmıştı. Grade1-2 renal parankim hastalığı ile uyumluydu. Taş yoktu. Tetkik alanına giren diğer organlar normal sınırlarda idi. Üriner sistem Renkli Doppler Sonografi tetkiki sonucu bilateral kronik böbrek hasarı, kronik glomerülonefrit olarak değerlendirilmişti. Herhangi bir diyaliz

programına alınmamıştı. Endometrial biopsi materyali sonucu proliferasyon fazında endometrium, servikovajinal sitopatoloji sonucu normaldi. Olguya, Eylül 2004 tarihinde hem kontrasepsiyon, hem de tedavi amacıyla Mirena IUD yerleştirildi. Kasım 2004 tarihinde kontrole çağrılan hastada menometroraji hali bulunmamakta idi. Hemoglobin değeri 13,4 gr/dl idi. Aylık regüler menstrüel kanama tarifleyen hastanın kanama miktarında da subjektif bir azalma tesbit edilmesi üzerine anemi tedavisi kesildi.

2.Olgu: 39 yaşında gebelik 1, parite 1, menarş yaşı 12, evlenme yaşı 21 olan olgunun başvuru anında aşırı adet kanaması şikayeti mevcuttu. Hastanın ayrıca, kontrasepsiyon isteği vardı. 1989 yılında sistemik lupus (SLE) tanısı konulan hasta, periton dializ programına devam etmekteydi. Haziran 2003 tarihinde klinik olarak, lupus aktivasyonu düşünülen hasta anemi tedavisi almaktaydı. Laboratuvar tetkiklerinde BUN 43 mg/dl, kreatinin 105 mg/dl. Hemoglobin 8.68 gr/dl, hematokrit %27.7. Servikovajinal sitoloji sonucu bakteriyel enfeksiyon olarak değerlendirildi. IUD uygulanmadan önce tedavisi yapıldı. TV USG'de, endometriyal kalınlık normal, myometriyum homojendi, sol over normal boyutlarda idi. Sağ overde 44x39x45 mm boyutlarda fonksiyonel over kisti mevcuttu. Üst karın USG'de karaciğer kot kavsini 2-3 cm geçmekte, safra kesesi ve yolları normaldi. Bilateral böbrekler normalden küçüktü, sağ böbrek UA:57 mm PK:4 mm grad 3 sol böbrek UA:59 mm, PK:3,5 mm grad 3 dalak normaldi. Olguya, Aralık 2003 tarihinde hem kontrasepsiyon, hem de tedavi amacıyla Mirena IUD yerleştirildi. Haziran 2004'de hemoglobin değeri 11.2 mg/dl idi. Eylül 2004 tarihinde renal transplantasyon uygulanan hastanın Aralık 2004 tarihindeki kontrolünde laboratuvar tetkiklerinde BUN 42 mg/dl, kreatinin 1.53 mg/dl, hemoglobin 12 gr/dl, hematokrit %36,2 idi. TVUSG'de intrauterin kavitede RIA mevcuttu. Myometriyum homojendi. Bilateral overler olağandı. Hastanın anemi tedavisi 2 ay önce kesilmişti. Regüler olarak menstrüasyon görmekte ve adet kanamaları damla tarzında 1-2 gün sürmekteydi. Renal transplantasyon yapılmış olan ve Mart 2005 tarihinde vaginal akıntı şikayetiyle başvuran hastada lökore tesbit edilmesi üzerine, enfeksiyon kaynağı endişesi nedeniyle Mirena IUD çıkartıldı.

TARTIŞMA

Birçok araştırma LNG-IUD kullanımıyla düşük anemi riskinin birlikte olduğunu bildirmektedir (6-8). Buna benzer bir çalışmada IUD uygulanımından 41 ay sonra, kontrol grubunun %30'unda, Lippes loop kullananların %26'sında, CuT380A kullananların %22'sinde ve LNG-IUD kullananların ise, sadece %2'sinde daha düşük hematokrit düzeylerine rastlanmıştır (8). LNG-IUD, son zamanlarda pelvik enfeksiyon, menoraji, fibroid, adenomyozis, anemi, dismenore ve endometriozis tedavisinde alternatif olarak kullanılabilir (7-13).

Her iki olguda da kan kaybını azaltmak amacıyla LNG-IUD uygulanması düşünüldü. Anemilerin etiolojisi için araştırmaya gidilmedi. Sonuç olarak, bu RİA'yı kullanan bayanlarda menstruel kanama azalmış ve hemoglobin değerlerinde yükselme tespit edilmiştir. Ayrıca renal disfonksiyonu ve beraberinde menorajisi olan hastalarda en uygun kontrasepsiyon yöntemi progesterondur. Bu hastalarda RİA kontrasepsiyon yöntemi olarak kullanılabilir. Bu çalışmada, LNG içeren RİA'ların, hem kontrasepsiyon, hem de tedavi amaçlı kullanılabileceği tartışılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Jeffrey T, Jensen MD, MPH. Noncontraceptive Applications of the Levonorgestrel Intrauterine system. *Current Women's Health Reports* 2002, 2:417-422.
2. Barrington JW, Bowen SP. The levonorgestrel intrauterine system in the management of menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1997, 104:614-616.
3. Nagrani R, Bowen Simpkins P, Barrington JW. Can the levonorgestrel intrauterine system replace surgical treatment for the treatment of menorrhagia? *Br J Obstet Gynaecol* 2002, 109:345-347.
4. Rashid M, Rashid HM. Chronic renal insufficiency in pregnancy. *Saudi Medical Journal* 2003 Jul;24(7):709-14.
5. Susan M. Ramin, MD, Alex C. Vidaeff, MD, Edward R. Yeomans, MD and Larry C. Gilstrap, III, MD . Chronic Renal Disease in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 2006;108:1531-1539
6. Tang GW, Lo SS: Levonorgestrel intrauterine device in the treatment of menorrhagia in Chinese women: efficacy versus acceptability. *Contraception* 1995, 51:231-235.
7. Sivin I, Stern J: Health during prolonged use of levonorgestrel 20 micrograms/d and the copper T Cu380Ag intrauterine contraceptive devices: a multicenter study: International Committee for Contraception Research. *Fertil Steril* 1994, 61:70-77.
8. Faundes A, Alvarez F, Brache V, Tejada AS. The role of levonorgestrel intrauterine device in the prevention and treatment of iron deficiency anemia during fertility regulation. *Int J Gynaecol Obstet* 1988, 26:429-433.
9. Hubacher D, Lara-Ricalde R, Taylor DJ. Use of copper intrauterine devices and the risk of tubal infertility among nulligravid women. *N Eng J Med* 2001, 345:561-567.
10. Critchley HO, Wang H, Jones RL. Morphological and functional features of endometrial decidualization following long-term intrauterine levonorgestrel delivery. *Hum reprod* 1998, 13:1218-1224.
11. Istre O, Trolle B. Treatment of menorrhagia with the levonorgestrel intrauterine system versus endometrial resection. *Fertil Steril* 2001, 76:304-309.
12. Fong YF, Singh K. Medical treatment of a grossly enlarged adenomyotic uterus with the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 1999, 60:173-175.
13. Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R. Treatment of adenomyosis associated menorrhagia with a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Fertil Steril* 1997, 68:426-429.