

# TIP DERGİSİ

*The Medical Journal of İzmir Atatürk Training Hospital*

## EDİTÖR

Dr. Atilla ÇÖKMEZ

## EDİTÖR YARDIMCISI

Dr. Mehmet HACIYANLI

## YAYIN KURULU

Dr. Serhat GÜR

Dr. Berna ÇÖKMEZ

Dr. Özcan UĞUR

Dr. Cüneyt AKAOĞLU

Atika KARADENİZ

Aslı KÜÇÜKYILMAZ

## DANIŞMA KURULU

Dr. Tayfun ADANIR  
Dr. Ulus Salih AKARCA  
Dr. Ayhan AKÇAY  
Dr. Erhan AKGÜN  
Dr. Galip AKHAN  
Dr. Cezmi AKKIN  
Dr. Gazanfer AKSAKOĞLU  
Dr. Emin Alp ALAYUNT  
Dr. Mehmet ALPER  
Dr. Serap ALPER  
Dr. Fazıl APAYDIN  
Dr. Gülçin ARAN  
Dr. Leyla ASLAN  
Dr. Özgür ASLAN  
Dr. Fatma AŞKAR  
Dr. Niyazi AŞKAR  
Dr. Neşe ATABEY  
Dr. Yüksel ATAY  
Dr. Ömer AYANOĞLU  
Dr. Hasan AYDEDE  
Dr. Ali BALOĞLU  
Dr. Oya BAYINDIR  
Dr. Mustafa BAŞOĞLU  
Dr. Pınar BALCI  
Dr. Taner S. BALCIOĞLU  
Dr. Feyyaz BALTACIOĞLU  
Dr. Aysen BAYKARA  
Dr. İlgül ZEREN BİLGİN  
Dr. Ahmet BÖLÜKBAŞI  
Dr. Şükrü CANGAR  
Dr. Murat CELİLOĞLU  
Dr. N. Ali COŞKUN  
Dr. Seçkin ÇAĞIRGAN  
Dr. Mehmet ÇELEBİSOY  
Dr. Ahmet ÇELİK  
Dr. Ahmet ÇOKER  
Dr. Canan ÇOKER

Dr. Çetin DİNÇER  
Dr. Ayhan EĞİLMEZ  
Dr. Zahide ELAR  
Dr. Yakup ERATA  
Dr. Füsün ERCİYAS  
Dr. Serpil ERERMİŞ  
Dr. Oktay ERGENE  
Dr. Mehmet H. ERGÜN  
Dr. Biltan ERSÖZ  
Dr. Adil ESEN  
Dr. Hüdaî GENÇ  
Dr. Turan GENÇ  
Dr. Erdem GÖKER  
Dr. Yiğit GÖKTAY  
Dr. Metin GÖRGÜ  
Dr. Zeynep GÜLAY  
Dr. Ali GÜRBÜZ  
Dr. İzge GÜNAL  
Dr. Gürhan GÜNAYDIN  
Dr. Rezzan GÜNAYDIN  
Dr. Sertaç İŞLEKEL  
Dr. İsmail İTİL  
Dr. Yasemin KABASAKAL  
Dr. Murat KAPKAÇ  
Dr. Sinan KARA  
Dr. Nagehan KARAHAN  
Dr. Hüseyin KATILMIŞ  
Dr. Kaan KATIRCIOĞLU  
Dr. Münir KINAY  
Dr. Atilla KÖKSAL  
Dr. Mehmet KÖSEOĞLU  
Dr. Savaş KÜLTÜR  
Dr. Asuman MEMİŞ  
Dr. Jale MENTEŞ  
Dr. Nesrin MOĞULKOÇ  
Dr. A. Reşat MORAL

Dr. Okay NAZLI  
Dr. Mehmet Ali ÖNAL  
Dr. Semih ÖNCEL  
Dr. Fatoş ÖNEN  
Dr. Cengiz ÖZBEK  
Dr. İsmail ÖZDEMİR  
Dr. Gökhan ÖZGEN  
Dr. Serdar ÖZŞENER  
Dr. Yücel ÖZTAN  
Dr. Cihat ÖZTÜRK  
Dr. Günseli ÖZTÜRK  
Dr. Aydın ÖZŞARAR  
Dr. Sülen SARIOĞLU  
Dr. Nejat SARIOSMANOĞLU  
Dr. Tuncay SOYAK  
Dr. Ferit SOYLU  
Dr. Tuğrul TANSUĞ  
Dr. Ercüment TARCAN  
Dr. Fatma TATAR  
Dr. Şevket TEKTAŞ  
Dr. Mine TUNAKAN  
Dr. Mehmet TUNCA  
Dr. Metin TÜRKER  
Dr. Mehmet TÜZÜN  
Dr. Eyüp Sabri UÇAN  
Dr. M. Zafer UĞUZ  
Dr. Engin ULUÇ  
Dr. Recep Gür USTAĞOĞLU  
Dr. Belkis ÜNSAL  
Dr. Bülent ÜNDAR  
Dr. Simavi VAHİP  
Dr. Ali YEMİŞÇİGİL  
Dr. Murat YEŞİL  
Dr. Kemal YÜCESOY  
Dr. Mine YÜCESOY  
Dr. Nilgün YÜNTEN  
Dr. Rahmi ZEYBEK

### Sahibi

İzmir Hastanelerine Yardım ve  
Bilimsel Araştırmaları Teşvik

Derneği adına,

**İlgül ZEREN BİLGİN**

Dernek Başkanı

### Sorumlu Müdür

Dr. Atilla ÇÖKMEZ

### Yönetim Yeri

İzmir Atatürk Eğt. ve Arş. Hastanesi

Tel: 0.232 244 56 24

3 AYDA BİR

OLMAK ÜZERE

YILDA 4 SAYI

YAYINLANIR

1. İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi, İDH'ne Yardım ve İlmî Araştırmaları Teşvik Derneği'nin süreli yayın organıdır. Dergide: Temel ya da uygulamalı tıp dallarında, deneysel ve klinik araştırma, olgu sunumu, editöre mektuplar ve konu hakkında deneyim sahibi yazarlarca hazırlanmış derlemeler yayınlanır.
  2. Metin uzunluğu kaynaklar dahil, deneysel ve klinik araştırmalar için 10, olgu sunumları için 8, derlemeler için 12, editöre mektup için 1 sayfayı geçmemelidir.
  3. Metin, A4 kağıda kenarlarından 2.5 cm boşluk bırakılarak Microsoft Word ile 12 punto ve 1.5 satır aralıklı olarak yazılmalı, şema, fotoğraf, tablo ve şekiller dahil olmak üzere bir asıl, iki fotokopi olarak üç kopya halinde yazının bulunduğu 3.5 inçlik bir disket ile birlikte gönderilmelidir. Disketin üzerinde makalenin, yazarın, dosyanın adı bulunmalıdır.
  4. Makalenin ilk sayfası kapak sayfası şeklinde düzenlenmeli, bu sayfaya en üstte büyük harflerle makalenin başlığı, onun altına parantez içinde küçük harflerle makalenin İngilizce adı, daha aşağıya çalışmayı yapanların ad ve soyadları ile halen görevli oldukları ve çalışmayı hazırladıkları yer yazılmalıdır. Yazar sayısı altıyı geçmemelidir. Makalenin başlığı metindeki bilginin özelliklerini tanıttıcı nitelikte ve kısa olmalıdır. Çalışmayı yapanların ad ve soyadları, doktor ünvanı ile yazılmalı ve aşağıdaki açıklamalarda akademik ünvan ve görevleri belirtilmelidir. Sayfanın en altında dergiyle yazar arasındaki haberleşmede kullanılacak adres (varsa cep tel. ve e-mail) yer almalıdır.

Makale: Yukarıda özellikleri belirtilen kapak sayfası yazıldıktan sonra, ikinci sayfadan başlanarak kesintisiz olarak özet, İngilizce özet, giriş ve amaç, gereç ve yöntem, bulgular, tartışma ve kaynaklar olmak üzere yedi bölüm halinde yazılmalıdır.
  5. **Özet:** Biri Türkçe, diğeri İngilizce olmak üzere 150 kelimeyi geçmeyecek şekilde yazılmalıdır. Çalışmanın amacı, kullanılan gereç ve yöntemler, önemli bulgular ile sonuç belirtilmelidir. Türkçe özeti sonuna Türkçe, İngilizce özeti sonuna İngilizce olmak üzere en çok beş adet anahtar kelime yazılır.
  6. **Giriş ve Amaç:** Bu bölümde çalışmanın amacı literatür bilgisine ve gözlemlere dayanarak açıklanır. Elde edilecek sonuçların ne derece yararlı olacağı anlatılır.
  7. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya konu olan gereç ve yöntemler detaylı olarak açıklanır. İstatistiksel değerlendirmelerin hangi testlerle yapıldığı belirtilir.
  8. **Bulgular:** Çalışmanın orijinal bulguları ön planda olmak üzere istatistiksel önemleri belirtilerek yazılır.
  9. Olgu sunumlarında gereç ve yöntem ile bulgular bölümlerinin yerini olgu özeti almaktadır. Bu tür yazılarda yazı planı: başlık sayfasının arkasından Türkçe özet, İngilizce Özet, giriş ve amaç, olgu özeti, tartışma ve kaynaklar şeklinde olmalıdır.
  10. **Tartışma:** Bulgular başka araştırmacıların bulgular ile karşılaştırılmalı, farklar mümkünse nedenleri ile belirtilmeli ve tümü gerek teorik, gerekse pratik yönde tartışılmalıdır.
  11. **Şekil, resim ve grafikler:** Resimlerin arkalarını yumuşak kurşun kalem ile sıraları ve yazının başlığı yazılarak gönderilmelidir. Resim alt yazıları ayrı bir sayfaya yazılarak metne eklenmelidir. Mikroskopik resimlerde büyütme oranı ve kullanılan boyama tekniği açık şekilde belirtilmelidir. Klişesi yapılacak grafik, şema ve kimyasal formül gibi şekillerin çin mürekkebi ile aydınlatma veya beyaz resim kağıdına çizilmiş, fotoğrafların parlak kağıda kontrastlı olarak basılmış olmaları gerekir. Renkli resim ve şekiller masrafı yazar tarafından ödenmek şartı ile basılabilir.
  12. **Kaynaklar:** Metinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalı ve her cümlemin sonunda parantez içerisinde belirtilmelidir. Metinde numarası geçmeyen kaynak yazılmamalıdır. Yazar sayısı beşten fazla olan makalelerde, ilk beş yazarın adından sonra İngilizce yayımlar için "et al.", Türkçe yayımlar için "ve ark." ibaresi konulur.
- ### Örnekler
- #### Makale için örnek
1. Sigel B, Machi J, Beitler JC, Justin JR. Red cell aggregation as a cause of blood-flow echogenicity. Radiology 1983; 148: 799-802.
- #### Kitap için örnek
1. Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr. Sodeman VA. Eds. Pathologic physiology: Mechanisms of disease. Philadelphia: WB Saunders, 1974: 457-471.
13. **Ayrı Baskı:** Her makale için 50 adet ayrı baskı ücreti karşılığında sağlanabilir.
  14. **Haberleşme:** Dergi ile yazarlar arasında gerekli haberleşme aksi belirtilmedikçe ilk isim ile yapılacaktır. Yazıların dergiye sunulduğu sırasında haberleşmeden sorumlu yazar; ayrı baskı talebini yazının sadece dergimize gönderilmiş olduğunu ve tüm yazarların yazıya ilişkin onayının bulunduğunu belirten kısa bir yazıyı da göndermelidir.
  15. Yazıların gönderileceği adres:

Dr. Atilla ÇÖKMEZ  
Tıp Dergisi Editörlüğü  
İzmir Devlet Hastanesi'ne Yardım ve İlmî Araştırmaları Teşvik Derneği  
Basın Sitesi 35360, İZMİR  
Tel: 0 232 244 56 24  
e-Mail: idhdergi@yahoo.com

## DERLEME

### Head Up Tilt Testi Farmakolojik Provakasyon Ajanlar

*Pharmacologic Provocation Agents For Head Up Tilt Test*

Mustafa KARACA, Serdar BİÇEROĞLU, Murat YEŞİL.....67

## KLİNİK ÇALIŞMA

### Farklı Hormon Replasman Tedavilerinin Sol Ventrikül Diastolik Fonsiyonu

#### Üzerindeki Etkisinin Ekokardiografik Değerlendirilmesi

*Echocardiographic Evaluation of the Effects of Different Hormon Replacement*

*Therapies on Left Ventricular Diastolic Function*

Özer ÖZTEKİN, Gündüz DEMİR, Sanem ÇİMEN, Atila KESKİN, Ferit SOYLU.....73

### Üst Torakal Omurga Gövde Lezyonlarında Anterolateral Yaklaşımla

#### Biopsi Alınması(Teknik Not)

*Anterolateral Approach for the Biopsy Sampling of the Upper Thoracic Vertebral*

*Body Lesions (Technical Note)*

Hasan Kamil SUCU, Canan ÇİÇEK, Hamdi BEZİRCİOĞLU, Şevket TEKTAŞ 81

### Serviksin Prekanseroz ve Kanseroz Lezyonlarının Değerlendirilmesinde Servikovajinal

#### Pap Smear, Kolposkopi ve Biopsi Sonuçlarının Randomize Kontrollü Karşılaştırılması

*The Randomized-Controlled Comparison of the Results of Cervicovaginal Pap Smear,*

*Colposcopy and Biopsy in Discrimination of Premalign and Malign Lesions of Cervix*

Levent KARCI, Leylant OVA DEMİRTAŞ, Ali BALOĞLU, Umur YENSEL, Zeynep KIRIŞ.....85

### Cerrahi Öncesi Epidural Yoldan Uygulanan Morfin HCL'ün Postoperatif Analjezi

#### Üzerine Etkileri

*The Effects of Epidural Morphine HCL Administration Before Surgery on Postoperative Analgesia*

Kaan KATIRCIOĞLU, Tayfun ADANIR, Atilla ŞENCAN, Firdevs ÇETİN, Serdar SAVACI.....93

### Subileuslarda Operasyon Kararı

*Operational Decision on Subileus Cases*

Mustafa PESKERSOY, Turgut ÖZZEYBEK, Taner AKGÜNER,

Yalçın KARAHAN, Mehmet Ali ÖNAL.....99

### Detection of Minor Myocardial Injury By Cardiac Troponin I Levels During Successful

#### Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty with Stenting

*Stent Uygulanan Perkütanöz Transluminal Koroner Anjiyopati Uygulamasında Minör*

*Myokardiyal Hasarın Kardiyak Troponin I İle Saptanması*

Buket ŞENTOP, Fatma TANELİ, Serdar BİÇEROĞLU, Fisun ERCİYAS..... 103

### Postoperatif İntravenöz PCA ile Tramadol Uygulanan Hastalarda Bulantı - Kusmanın

#### Önlenmesinde Dexametazon, Metoklopramid ve Tropisetron'un Karşılaştırılması

*The Comparison of Dexamethasone, Metoclopramide and Tropisetron for Preventing*

*Nausea-Vomiting in Patients Whom Administering IV Tramadol Postoperatively*

Muharrem ÇOCUK, Yavuz ONAY, Tayfun ADANIR, Kaan KATIRCIOĞLU, Serdar SAVACI..... 109

## İÇİNDEKİLER (Contents)

### **Memenin Paget Hastalığı**

*Paget Disease of the Breast*

Elif SELEK, Sevil SAYHAN, Emel DİKİCİOĞLU..... 117

### **Memenin Taşlı Yüzük Hücreli Karsinomu**

*Signet Ring Cell Carcinoma of the Breast*

Elif SELEK, Sevil SAYHAN, Hasan SAYHAN, Emel SELVİOĞLU..... 123

### **Hipertansif Hastalarda Verapamilin Miyokard Performans İndexine Etkisi**

*The Effect of Verapamil on Myocard Performance Index in Hypertensive Patients*

Atilla KESKİN, Mustafa KARACA, Canan KUŞ, Yusuf ALTINKAYNAK,

Murat YEŞİL, Oktay ERGENE..... 129

## **OLGU SUNUMU**

### **Akkiz Kanama Diyatezli Bir Olgu Sunumu**

*The Presentation of an Acquired Bleeding Diathesis Case*

Aybige PİLANCI, Dilek SOYSAL, Bahriye PAYZİN, Mehmet Ali ÖZCAN..... 135

### **Subklavyan Steal Sendromu: 3 Olgu Nedeniyle**

*Subclavian Steal Syndrome: Three Cases Reports*

Ömer TETİK, Haydar YAŞA, Türkan DEMİR, Ali GÜRBÜZ..... 139



**Rubens, Self Portrait, 1638-1640 oil on canvas**  
Kunsthistorisches Museum, Vienna

## KAPAK RESMİ

**Rubens, Self Portrait, 1638-1640 oil on canvas**  
Kunsthistorisches Museum, Vienna

**Rubens, Peter Paul** (d. 28 Haziran 1577, Siegen, Nassau, Almanya – 30 Mayıs 1640, Anvers, Flandre Barok resmin duygusal özelliklerini en iyi işleyen Flaman ressam. Babasının ölümünden sonra 10 yaşında Latin okulunda eğitimine başladı ancak kısa bir süre sonra maddi olanaksızlıklar nedeniyle okuldan ayrıldı ve ressam Tobias Verhaecht'in yanında çıraklığa başladı. Bu atölyede maniyerist manzara tekniklerini öğrendi. Daha sonra da ünlü Rönesans ustalarının yapıtlarını iyi tanıyan Van Veen'in yanında çalıştı. 1600 yılında İtalya'ya gitti. Daha sonraki 30 yıl boyunca çeşitli diplomatik görevler de üstlenen Rubens bu görev nedeniyle gittiği yerlerde Rönesans sanatını ve eserlerini yakından inceleme olanağı buldu ve hizmetine girdiği soylu ve yöneticilerin ısmarladığı sayısız eserini oluşturdu. 1609 da Anvers'li bir hümanist olan Jar Brandt'ın kızıyla evlendi. Birçok kiliseye hazırladığı altar panolarının yanı sıra dini resimler de yapıyordu. Artık ünlü bir ressamdı ve yanında çırak olarak çalışabilmek dahi bir ayrıcalık olmuştu. 1630 da ülkesine dönen Rubens bundan sonra diplomatik görev üstlenmedi. Yaşamının son yıllarında yaptığı manzara resimlerinde duygusal romantizm dikkat çekidir. Sayısız eserinin arasında; Sta. Croce in Gerusalemme Kilisesindeki St.Helena Şapeli için üç altar panosu, Fermo'daki oratoryenler için yaptığı "Çobanların Tapınması" adlı altar panosu. Luxemburg Sarayı için Fransa Kraliçesinin ısmarladığı ve Marie de Médicis'ir yaşamından şneleri canlandırdığı 21 resim (Louvre Müzesi, Paris) ilk akla gelenlerdir.

Mustafa KARACA  
Serdar BİÇEROĞLU  
Murat YEŞİL

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İZMİR

## HEAD UP TİLT TESTİ FARMAKOLOJİK PROVAKASYON AJANLARI

Pharmacologic Provocation Agents For Head Up Tilt  
Test

### Anahtar Sözcükler:

Head up tilt test ,  
farmakolojik provokasyon

### Key Words:

Tilt table testing,  
pharmacologic provocation

### ÖZET

G ünümüzde Head Up Tilt (HUT) testi senkop etiyolojisini aydınlatmak için yaygın kullanılan bir testtir. Bu testin duyarlılığı konusunda farklı veriler vardır (%40'dan %85'lere kadar). Testin duyarlılığı sebebi bilinmeyen senkop hastalarında düşük bulunurken dikkatli anemnezle seçilen vazovagal kökenli olabileceği düşünülen hastalarda daha yüksektir. Özgüllüğü %90, tekrarlanabilirliği %80 civarındadır. Duyarlılığı artırmak için bazı farmakolojik ajanlar temel HUT testi bitiminde uygulanmaya başlanmıştır. Bu ajanlar duyarlılığı artırırken, özgüllükte azalmaya sebep olurlar. Bir çok merkez artık temel HUT sonrası bu farmakolojik ajanları kullanmaktadır. Senkop atağını ortaya çıkarmak için bir çok farmakolojik ajan kullanılmaktadır (isoproterenol, nitrogliserin, edrofonyum, adozin, epinefrin....v.b.). İsoptererenol ve nitrogliserin en sık kullanılanlardır. Bu yazıda HUT testi, farmakolojik provokasyon ajanları literatür incelemesiyle sunulacaktır.

### SUMMARY

Head up tilt test (HUT) is used frequently in order to explain the reason of syncope. There are many different data about the sensitivity of HUT test (40% - 70%). The test sensitivity is found low for unexplained syncope but it is found very high in vasovagal originated syncope. The passive HUT test specificity is 90% and its reproducibility is almost 80%. To increase the sensitivity of HUT test some pharmacological agents have began to use at the end of the test. These agents cause an increase in sensitivity but they reduce the specificity. Many clinics now begin to use these pharmacological agents after passive HUT test. A number of provocative agents have been used during HUT test to trigger a syncopal episode (isoproterenol, nitroglycerin, edrophonium, adozin, epinephrine, ..etc). Isoproterenol and nitroglycerin are the most common pharmacological agents. This article provides an overview of pharmacologic provocation agent for tilt table testing.

Yazışma Adresi: Dr. Mustafa KARACA  
İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi  
Kardiyoloji Kliniği , İZMİR  
GSM: (0.542) 526 78 69  
E-mail: mustafakaraca99@hotmail.com

## GİRİŞ

**H**ead up tilt testi basit, ucuz ve güvenli kullanabilmesi nedeniyle kardiyoloji kliniklerinde senkop etiyojisini aydınlatmak üzere sıkça başvurulan bir yöntemdir. Daha önceden fizyoloji laboratuvarlarında postüre bağlı hemodinamik yanıtın incelenmesi (1) için kullanılan HUT testi masasını ilk kez Kenney ve ark. 1980'de klinikte kullanmışlar (2). Halen kliniğimizde Benditt ve ark. önerdiği aşağıda Şekil 1'de gösterilen protokolle test yapılmaktadır. Test nadirde olsa komplikasyonlara neden olabileceğinden CPR yapılabilecek bir merkezde yapılmalıdır.

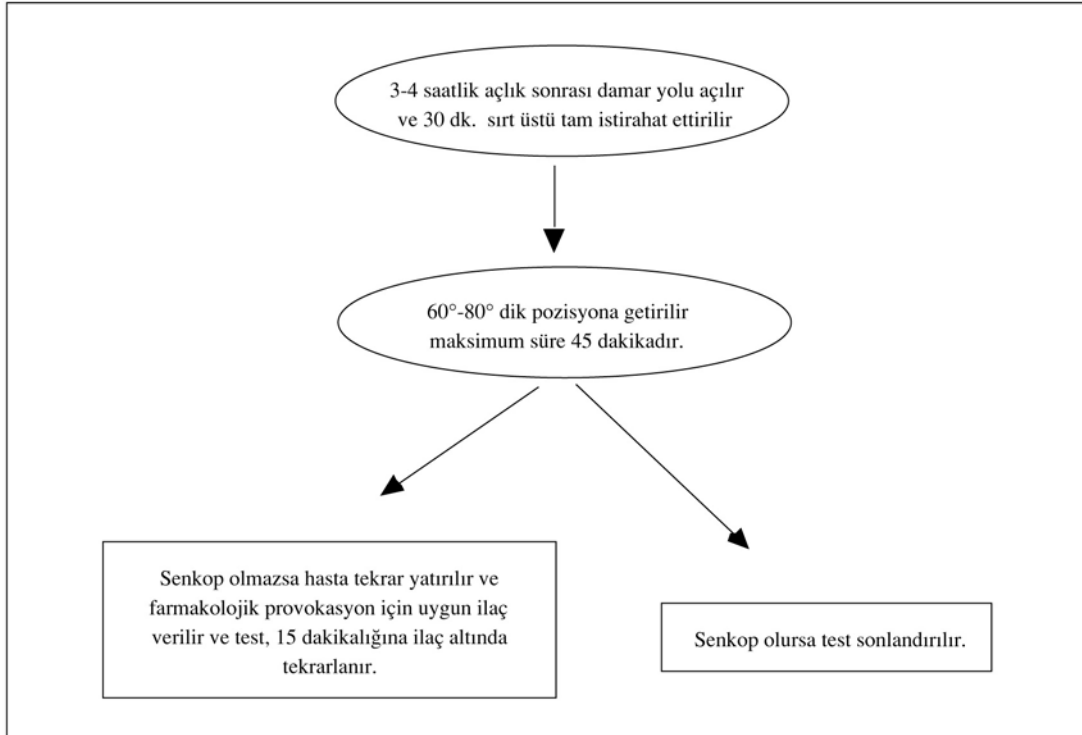
Olgu 15 dk. istirahati sağlandıktan sonra 80° 45 dk. senkop olana kadar gözlenir. Bu dönemde farmakolojik ajan verilmez bu yüzden bu evreye pasif tilt testi denir. Eğer bu dönem sonucunda test negatif olarak değerlendirilirse daha kısa olan ikinci bölüme geçilir. Hastaya bu dönemde farmakolojik ajanlar verilerek senkoptan sorumlu mekanizma tetiklenmek istenir.

Kliniğimizde toplam 330 HUT testi yapıldı. 87 olguda pozitif sonuç alındı. Bir olguya test sırasında CPR yapıldı. Halen kliniğimiz tarafından yürütülen Sertalin'in vazovagal senkoplu hastalarda tedavideki yerinin (3) araştırıldığı çalışmada 61 hasta aylık HUT kontrollerinde takip edilmektedir.

Head up tilt testinde provokasyon sebebiyle bir çok ajan kullanılabilir. Sıklıkla kullanılanlar isoproterenol, nitroglicerine, edrofonyum, adenozin, epinefrin vb Kliniğimizde bu amaçla isoproterenol kullanılmaktadır.

## Patofizyoloji

HUT testi sırasında karın ve alt ekstremitelere yaklaşık 500-800 ml kan göllenmektedir. Karotik sinus (glossofarengial sinir aracılığı ile) ve aort arkusunda bulunan baroreseptörler (vagus siniri aracılığı ile) volüm azalmasını algırlar ve vasküler kan akımının regülasyonunu sağlayan serebral bulbusda lokalize merkezlere (büyük ölçüde nükleus traktus solitariusa) iletirler (4). Buradan kalkan uyarılarla sempatik tonusta artma, parasempatik tonusta ise azalma



Şekil 1. Benditt Protokolü.

oluşturur. Ayağa kalkmaya bağlı ilk reaksiyon olarak kalp hızında ve tansiyonda hafif bir artma meydana gelir (5). Bir süre sonra sol ventrikül ve sol atriumda bolca bulunan miyelinize olmamış C tipi sinir liflerinin aktive olması ile nükleus traktus solitariusa bu son durum yeniden aktarılır. Buradan kalın uyarılar ile sempatik tonusta ani bir çekilme, parasempatik tonusta da artma oluşturulur (6). Sonuçta bradikardi ve hipotansiyonun eşlik ettiği bir dizi hemodinamik reaksiyon oluşur. Beyinde meydana gelen kan akımı azalmasının şiddeti ile orantılı olarak çeşitli derecelerde bilinç bozukluğu olabilmektedir. Bu bilinç bozukluğu spekturumunun bir ucunda hafif baş dönmesi atağı varken, diğer ucunda ölümlü sonuçlanabilecek ağır hipoksiler görülebilir (7).

### İsoproterenol

Senkop öncesi katekolaminlerin arttığı belirlenmesinden sonra buna benzer ajanların (isoproterenol gibi) testin duyarlılığın arttırabileceği düşünülmüştür. Şu anda en sık kullanılan medikal provokasyon ajanıdır. İlk kez Waxman ve ark. (8). 1989'da kullanılmışlardır. Halen kliniğimizde provokasyon ajanı olarak kullanılıyor. Kliniğimizde şu ana kadar 28 hastaya isoproterenol provokasyon yapıldı, hiçbirinde komplikasyon olmadı 8 hastada pozitif sonuç alındı. İsoproterenol ile yapılan provokasyonda pasif test bittikten sonra olgu tekrar yatar duruma getirilir ve 1-3 µgr/dk infüzyona başlanır doz çeşitli protokollere göre kademeli olarak artırılır. Kalp hızı %20-30 arttırılana kadar infüzyona devam edilip hedef kalp hızına ulaşıncaya olgu tekrar 60-70° kaldırılıp 10-15 dk izlenir ritim ve tansiyon takiplerinde değişiklik olmazsa test negatif olarak değerlendirilir. Grubb ve ark. (9) senkop etiyojisi bilinmeyen 24 hastaya HUT testi yapıldığında ancak 5 hastada pozitif cevap alınmış isoproterenol infüzyonuyla pozitif gruba 9 hasta daha dahil edilmiş. Morillo ve ark. (10). etiyojisi bilinmeyen tekrarlayan senkopları olan 120 hasta, 30 sağlıklı kontrol grubuna 15 dk. 60° HUT testi uygulanmış, takibinde kalp hızını %25 arttıracak dozda isoproterenol infüzyonu yapılmış ve sonuçlar istatistik olarak değerlendirildiğinde yanlış pozitiflik oranı hem kontrol grubunda hem de dökümente senkopu olan grupta %6.6 bulunmuş. Duyarlılık, özgüllük ve tekrarlanabilirliği sırasıyla %61, %93,

%86 olduğunu göstermiş. Yapılan bir çalışmada HUT test masasının açısının artırılması veya isoproterenol dozunun arttırılmasının testin özgüllüğünü düşürdüğünü göstermişler (11).

Kapoor Wn ve ark. (12) yaptıkları literatür incelemelerinde isoproterenolün provokasyon testi olarak kullanımının hem pahalı hem de testi karmaşık hale getirdiğini, yüksek kalp hızlarında yanlış pozitiflik oranını arttırdığını, komplikasyonlara neden olabileceğini gözlemlemiş bu nedenle yapılmasının uygun olmadığını belirtmiş.

Koroner arter hastalığı ve sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu olan olgularda isoproterenol kullanımında dikkatli olunması gerektiği unutulmamalıdır. Buna rağmen provokasyon testleri içinde en çok kullanılandır. Standart provokasyon ajanı olarak kabul edilir. Diğer ajanlar isoproterenol ile kıyaslandığında İsoproterenol infüzyonu genel olarak iyi tolere edilebilir nadir yan etkiler bildirilmiş. Duyarlılığı arttırmakla beraber özgüllüğü %75 kadar düşürür (12).

### Nitrogliserin

HUT sonrası provokasyon ajanlarından ucuz ve kolay elde edilebilir olanıdır. Sebebi bilinmeyen senkop hikayesi olan 40 hastaya ve 25 sağlıklı kontrol grubuna negatif temel HUT testi sonrası farklı zamanlarda isoproterenol ve nitrogliserin infüzyonu (0.86 µg/kg/dk 5 dk. doz arttırılarak 5 basamak) yapılmış. Nitrogliserin verilen grupta; 21 (%53) hasta pozitif, 10 (%25) hasta da abartılı semptomlar, 9 (%22) hastada test negatif tespit edilmiş, ilaç intoleransı izlenmemiş (%0). İsoproterenol grubunda bu oranlar sırasıyla, %25, %25 %32, %18 bulunmuş. Kontrol grubunda hem isoproterenol hem de nitrogliserin verilen grupta yalnızca 2 (%8) hastada pozitif sonuç bulunmuş. Çalışmanın (13) sonunda nitrogliserin infüzyonunun vasovagal senkop tanısında faydalı alternatif provokasyon test ilacı olduğu ve özgüllüğünün isoproterenole eşit duyarlılık ve uygulanabilirliğinin daha fazla olduğu belirtilmiştir. Bu çalışma sonrası dikkatler nitrogliserin üzerine toplanmış bu testin kolay uygulanır şekli olan sublingual nitrat preparatları üzerine yoğunlaşmıştır (20). Sebebi bilinmeyen senkoplu 235 hastaya ve 35 asemptomatik kontrol grubu 60° 45 dk. HUT testi yapılmış testin sonunda 300 µg sublingual (SL) nitrogliserin



verilmiş, 20 dk daha izlenmiş; ilk 45 dk ilaç verilmeyen sürede 59 (%25) hastada test pozitif sonuçlanmışken kontrol grubunda pozitif sonuç saptanmamıştır. Temel HUT sonrası 300 µgr SL nitrogliserin verildikten sonra hasta grubunun 60'ında (%26), kontrol grubunun 2'sinde (%6) senkop gözlenmiş. Aşırı cevap veya yanlış pozitif cevap hasta grubunun 33'ünde (%14), kontrol grubunun 5'inde (%14) tespit edilmiş. Sonuç olarak sublingual nitrogliserin medikal provokasyon aracı olarak tavsiye edilmiş testin pozitiflik oranını ikiye katlamıştır, özgülüğünü %94'ten %10 (14) çıkarmıştır.

Nitrat sublingual verilmesiyle yapılan çalışmalarda çeşitli dozlar denenmiş yüksek dozlarda derin hipotansiyon ve bradikardi gözlenmiş. Yapılan bir çok çalışmada 1-5 mgr arasında dozlar denenmiştir.

Aslan Ö. ve ark. (15) yaptıkları çalışmada açıklanamayan senkopu olan 25 hastaya pasif tilt testi sonrası provokasyon ajanı olarak aynı hastalara 3 hafta arayla 2.5 mg izosorbit dinitrat (ISDN) SL veya isoproterenol infuzyonu yapmışlar. Standart test olarak isoproterenol ile karşılaştırıldığında, SL-ISDN hem testin duyarlılığını aynı oranda artırdığını hem de kolay uygulanır, güvenli olması düşük dozda rahat tolere edilebildiği bildirmiştir. ISDN ile testin duyarlılığı %85, özgülüğü %90 olarak belirtilmiştir.

### Edrofonyum

Provokasyon testi için nadir kullanılan bir ajandır. Senkop şikayetiyle takip edilen hastaların heterojen bir grup olması farklı provokasyon ajanlarının aranmasına neden olmuştur.

Fitzpatrick ve ark. (16) yaptıkları çalışmada bir veya daha fazla sebebi bilinmeyen senkop atağı geçiren 145 hastaya HUT testi temel olarak 60° 45 dk uygulanmış. Sonra semptomatik olmayan hastalara; tilt testi öncesi rastgele belirlenerek; bazılarında isoproterenol bazlarına da edrofonyum (10 mg bolus) verilmiş. Sonuçta 145 hastanın 39'u (%27) temel hut testi, 12'si provokasyon ajanı kullanıldıktan sonra 5'i (%13) isoproterenol infuzyonu, 7'si (%18) edrofonyum bolus sonrası pozitif bulunmuş. Çalışmanın sonuç önergesi olarak isoproterenol ve edrofonyumun provokasyon testlerinde benzer özelliklerinden dolayı kullanılabilceği

belirtilmiştir. Edrofonyumun v azovagal senkoplu hastalarda oldukça etkili olduğunu belirtmiştir (17).

### Adenozin

Adenozin semptomimetik ajandır, yapılan çalışmalar kalpteki uyarılabilir sinirlerin afferent yollarında düzenleyici rol aldığını göstermiştir. Bu nedenle head up tilt testi sırasında maskelenmiş senkopu ortaya çıkarabileceği düşünülmüştür.

Perez-Paredes M ve ark. (18) açıklanamayan senkopu olan 30 hasta ve kontrol grubundan 11 olguya negatif sonuçlanan pasif HUT testi sonrası adenozin (3, 6 ve 9 mg, olmak üzere bolus şeklinde 5 dk. arayla) veya isoproterenol infuzyonu (2, 4 ve 6 mg/dk) yapmış ilk provokasyon testi sonrası negatif çıkanlara 15 dk. sonrası diğer ajan ile üçüncü testi uygulamışlar. 7(%23) hastada adenozin sonrası, 9 (%30) hastada isoproterenol sonrası pozitif cevap alınmış. Sadece 2 (%6) hastada iki ajanla birlikte pozitif yanıt alınmış, kontrol grubundan 1 (%9) olguda adenozin sonrası vasovagal senkop oluşmuş. Başka bir çalışmada adenozin bolusu ve ardından isoproterenol infuzyonunun provokasyon testi olarak kullanılabilceği; başlangıçta adenozin verilmesi ve testin sonunda isoproterenol ile provoke edilmesi ile testin süresini azaltıp, başarısının artırılabilceği bildirilmiştir (19).

### Diğer

Kardiak mekano reseptörleri uyararak kontraktiletiyi artıran ajanlarla (epinefrin, dopamin infuzyonu vb. HUT testi provoke edilebileceği düşünülmüş ve nadir olarak kullanılmıştır. Bu konuda yeterli çalışma yoktur.

### Sonuç

Sonuç olarak HUT testi açıklanamayan senkopu olan hastalarda alternatif olmayan bir testtir. Duyarlılığı konusunda farklı rakamlar bildirilmiştir. Provokasyon testleri yardımıyla vakaların çoğuna tanı konmaktadır ve testin duyarlılığı artırılmaktadır. Son zamanlarda bir çok klinikte standart tilt testi, provokasyon periyodunu içermektedir. Ülkemizde provokasyon ajanlarının çoğuna ulaşmakta sıkıntılar vardır. Bu sebepten oral nitratların uygun dozlarda kullanılması ileride daha yaygın olarak kullanılacağını düşünebiliriz.

## KAYNAKLAR

1. Blair P, Grubb, D, Kosinski. Tilt table testing: Concepts and limitations. *PACE* 1997; 20(pt. II): 781-787.
2. Kenny RA, Ingram A, Bayliss J, et al. Head up tilt: A useful test for investigating unexplained syncope. *Lancet* 1989; 1: 1352-1355.
3. Pinar A, Yeşil M, Yücel Ö, Karaca M, Postacı N. Long Term Sertraline Treatment for Patients with Neurocardiogenic Syncope. XCI. European Cardiology Congress Abstract Book 2032, 1999.
4. Savage DD, Corwin L, Mc Gee DL, et al. Epidemiologic features of isolated syncope: The Framingham Study. *Stroke* 1985; 16: 626-629.
5. Blair P, Grubb, D, Kosinski. Tilt table testing: Concepts and limitations. *PACE* 1997; 20(pt. II): 781-787.
6. Stevens H, Fazekas J. Experimentally induced hypotension. *Arch Neurol Psych* 1955; 73: 416-424.
7. Kenny RA, Ingram A, Bayliss J, et al. Head up tilt: A useful test for investigating unexplained syncope. *Lancet* 1989; 1: 1352-1355.
8. Waxman MB, Yao L, Cameron DA, et al. Isoproterenol induction of vasodepressor-type reaction in vasodepressor prone person. *Am J Cardiol* 1989; 63: 58-65.
9. Grubb BP, Temes-Armos P, Hahn H, Elliott L. Utility of upright tilt table testing in the evaluation and management of syncope of unknown origin. *Am J Med* 1991; 90: 6-10.
10. Morillo CA, Klein G, Zandri S, Yee R. Diagnostic accuracy of a low dose isoproterenol head up tilt protocol. *Am Heart J* 1995; 129: 901-906.
11. Natala A, Akhtar M, Jazayeri M, et al. Provocation of hypotension during heat up tilt testing in subjects with no history of syncope or presyncope. *Circulation* 1995; 92: 54-58.
12. Kapoor WN, Smith MA, Miller NL. Upright tilt testing in evaluating syncope: a comprehensive literature review. *Am J Med* 1994; 97(1): 78.
13. Raviele A, Gasparini G, Di Pede F, Menozzi C, Dinelli M, Alboni P, Piccolo E. Nitroglycerin infusion during upright tilt: a new test for the diagnosis of vasovagal syncope.
14. Raviele A, Menozzi C, Brignole M, Gasparini Alboni P, Musso G, Lolli G, Oddone D, Dinelli M, Mureddu R. Value of head up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin to assess the origin of unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1995; 76(4): 267-72.
15. Aslan Ö, Güneri S, Badak Ö, Kırımlı Ö, Göldeli Ö, Keskin V, Akdeniz B, Tekin Ü. Açıklanamayan senkop olgularının değerlendirilmesinde dil-altı düşük doz izosorbid dinitrat ile yapılan "head up" tilt masası testi: isoproterenol infüzyonu ile karşılaştırma. *MN Kardiyoloji* 2001; 8/4: 281-86.
16. Fitzpatrick AP, Lee RJ, Epstein LM, Eisenberg S, Sheinman MM. *Heart* 1996; 76(5): 406-11.
17. Voice RA, Lurie KG, Sakaguchi S, Rector TS, Benditt DG. *Am J Cardiol* 1998; 81(3): 346-51.
18. Perez-paredes M, Pico Aracil F, Sanchez Villanueva JC. Role of ATP in head up tilt induced syncope. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51(2): 129-35.
19. Mittal S, Steine KM, Markowitz SM, Slotwiner DJ, Rohatgi S, Lerman BB. Induction of neurally mediated syncope with adenosin. *Circulation* 1999; 10: 1318-24.
20. Kurban SA, Franzen A, Bowker TJ, Williams TR, Kaddoura S, Petersen EV, Sutton R. Usefulness of tilt test-induced patterns of heart rate and blood pressure using a two-stage protocol with glyceryl trinitrate provocation in patients with syncope of unknown origin. *Am J Cardiol* 1999; 84: 665-670.

Özer ÖZTEKİN\*  
Gündüz DEMİR\*  
Sanem ÇİMEN\*  
Atıla KESKİN\*\*  
Ferit SOYLU\*

Atatürk Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, İZMİR

\* 2. Kadın Hastalıkları ve Doğum  
Kliniği

\*\* Kardiyoloji Kliniği

## FARKLI HORMON REPLASMAN TEDAVİLERİNİN SOL VENTRİKÜL DİASTOLİK FONKSİYONU ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN EKOKARDİOGRAFİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Echocardiographic Evaluation of the Effects of  
Different Hormon Replacement Therapies on Left  
Ventricular Diastolic Function

### Anahtar Sözcükler:

Diastolik fonksiyon, hormon  
replasman tedavisi,  
ekokardiografi

### Key Words:

Diastolic function, hormon  
replacement therapy,  
echocardiographi

### ÖZET

**B**u çalışmada; İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran doğal menapoz hastalarına uygulanan farklı hormon replasman tedavisi yöntemlerinden Tibolon ve KEE (Konjuge equine estrogen) + MPA (Medroksiprogesteron asetat)'nın sol ventrikül diastolik fonksiyonları üzerindeki etkilerini inceledik.

Hastalara HRT(Hormon replasman tedavisi) başlamadan önce EKO ile diastolik fonksiyonu değerlendirmek için IVRT (İzovolumetrik relaksasyon zamanı), DT (Akım hızı yavaşlama zamanı) ve E/A (Erken dolun dalgası akım hızının geç dolun dalgası akım hızına oranı) parametrelerini kullandık. Başlangıç verileri üç ay sonra EKO bulguları ile karşılaştırıldı.

Heriki grupta da kriterlerde artış olmasına rağmen farklılıklar istatistiksel olarak anlamsız olarak değerlendirildi.

Sonuçlarımızı göre HRT, yaşla ilgili olarak diastolik disfonksiyonu geciktirmekte, hatta tersine çevirebilmektedir. HRT'nin bu olumlu etkileri metabolik ve kardiyovasküler sistemde gözlenen direkt ve indirekt etkilerine bağlı olabilir. Ancak HRT'nin kardioprotektif etkileri konusunda daha fazla randomize çalışmaya ihtiyaç vardır.

### SUMMARY

**W**e investigated the effects of different hormon replacement therapies (Tibolone and conjugated equine estrogen + medroxyprogesterone acetate) on left ventricular diastolic functions of patients who admitted to Obstetrics and Gynecology clinics of our hospital.

Before starting hormone replacement therapy (HRT) we measured IVRT (isovolumetric relaxation time), DT (flow rate slowing time), E/A (proportion of early filling wave flow rate to late filling wave flow rate) echocardiographically. Initial data were compared with that of three months later's.

Yazışma Adresi: Dr. Özer ÖZTEKİN

170 sokak No: 23/4 35360 Basın Sitesi / İZMİR

Tel: (Ev): (0.232) 232 96 11 (İş): 0-532-436 14 99

E-mail: ozeroz55@hotmail.com

Although increaments were observed in some parameters these were statistically insignificant.

According to our results dependent on the age HRT delays or sometimes reverses the diastolic dysfunction. These positive effects of HRT may be related with the direct and indirect effects on metabolic and cardiovascular system. But more randomised studies are needed on the cardioprotective effects of HRT.

## GİRİŞ

Yaşam standartlarının yükselmesi ve Tıp Bilimindeki gelişmelerin etkisi ile özellikle endüstrileşmiş ülkelerde beklenen yaşam süresi gün geçtikçe artmaktadır. Örneğin ABD'deki beyaz ırk kadınların da ortalama yaşam süresi 85 yılın üzerindedir ve bu kadınların ortalama menapoz yaşı 51'dir (1). Bu da şu anlama gelir; bir kadın yaşamının üçte birinden fazlasını postmenapozal dönemde geçirecektir.

Menapoz bir kadın için "artık adet görmeme" şeklinde basitçe geçirilebilecek bir durum olmaktan çok, uzun yıllar sürecek problemler yumağı olacaktır. İşte bu nedenle Jinekoloji pratiğinin belki de en sık karşılaşılan soru ve sorunları bu döneme aittir. Ve menapoz yalnızca jinekolojik bir konu başlığı değil, yol açtığı sorunlar itibarı ile adeta sistemik bir hastalık haline gelebilmektedir. Bu noktada menapoz ile başlayan bu dönemin iyi anlaşılması, etkilerinin iyi bilinmesi, uygun ve yeterli replasman tedavisinin yapılması, kadınların hem artmış yaşam sürelerini konforlu hale getirir hem de morbidite hatta mortalite oranlarını azaltır.

Postmenapozal dönem, yaşa bağlı medikal sorunların insidansının belirgin artması ile çakışan bir dönemdir. Ancak özellikle osteoporoz ve kardiovasküler sistem hastalıkları gibi olaylar yaşa bağlı olduğu kadar ve belki de daha fazla östrojen eksikliğine de bağlıdır. Bugün artık postmenapozda östrojen tedavisinin gerekliliği geniş kabul görmüştür ve replasman tedavisinin lipid profilini düzelttiği, KVS hastalığı riskini azalttığı ve osteoporoz üzerine etkili olduğu bilinmektedir (2).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine Eylül 2001 ile Şubat 2002 tarihleri

arasında başvuran, en az bir yıldır doğal menapoz döneminde olan 45 hasta alınmıştır. Farklı hormon replasman tedavilerinin kardiovasküler sistem üzerindeki etkilerini incelemeyi amaçladık.

**1. aşamada;** olgulara menapoz ve hormon replasman tedavisi hakkında bilgi verilip sözlü onaylar alınmıştır.

Çalışmaya alınan olgularda aşağıdaki kriterler aranmıştır:

1. Çalışmaya katılan tüm olgular 40-60 yaşları arasında olması,
2. En az bir yıldır doğal menapozda olmak,
3. Daha önce HRT almamış olmak,
4. Akut ve kronik karaciğer hastalığının olmaması,
5. Tedaviye başlangıçta TA 140/90 mmHg'nin altında olması,
6. Kardiyak, serebrovasküler, tromboembolik ve renal hastalık öyküsünün olmaması,
7. Çalışma süresince kardiovasküler sistemle ilgili bir ilaç tedavisi almamak,
8. Aşırı obez olmamak ( $BMI \leq 40 \text{ kg/m}^2$ ),
9. Cerrahi menapoza giren hastaların çalışma dışı bırakılması,
10. Çalışmaya katılan olguların günde beş taneden az sigara içiyor olması,
11. Serum FSH ve estradiol değerleri ile olguların postmenapozal durumda olmaları,
12. Tedaviye başlamadan önce endometrium kalınlığının 5 mm altında olması,
13. Açlık kan şekeri, üre, kreatinin, tiroid fonksiyon testi normal sınırlarda olması,
14. Ailede meme kanseri veya diğer genital kanser öyküsü olmaması ve mamografide patolojik oluşum saptanmamış olması.

**2. aşamada;** tedaviye başlamadan önce olguların hepsine sistemik ve jinekolojik muayene yapıldı. Servikovaginal smear alındı. USG ve endometrial kalınlık ölçüldü. Mamografileri değerlendirildi. Tüm olgulara başlangıçta Elektrokardiografi (EKG) çekimi yapıldı. EKG sonucu anormal bulunan hastalar çalışmaya alınmadı.

**3. aşamada;** hastaların 2.5 MHz WingMed 725 Ekokardiografi cihazı ile HRT'ne başlamadan önce sol lateral dekubitis pozisyonunda, Doppler Ekokardiografik yöntemle E/A (erken dolun dalga akım hızının, geç dolun dalgası akım hızına oranı), DT (akım hızı yavaşlama zamanı) ve IVRT ölçüldü. Tüm gözlemler benzer koşullarda aynı odada ve tek bir gözlemci tarafından gerçekleştirildi. Gözlemci olguların hangi gruptan olduğunu bilmediği için kördü. Ölçümlerde hata payının minimuma indirilmesi amacı ile herbir ölçüm üçer defa yapılarak ortalamaları alındı.

**4. aşamada;** Hastalar rastgele iki gruba ayrıldı. Örnek seçimi topluluğu iki kısma ayırma sonrası basit randomize kura usulü ile yapıldı. I. gruba (n=22) Tibolon 2.5 mg tb/gün (Livial-Organon ilaçları A.ř.), II. gruba (n=23) konjuge östrojen 0.625 mg+ Metroksiprogesteron Asetat 5 mg/gün (premelle 5 mg-Wyeth İlaç. A.ř.) verildi.

**5. aşamada;** her iki replasman tedavi şekli de kesintisiz protokol şeklinde uygulandı. HRT tedavisine olguların uyumlulukları ve devam edip etmedikleri ayda iki kez düzenlenen telefon görüşmeleri ile kontrol edildi. Çalışma süresince analjezikler dışında kalan başka hiçbir ilaç tedavisine başlanmadı.

Tedavi sırasında Tibolon grubunda iki hasta, konjuge östrojen grubunda üç hasta kontrollere gelmeyecek, bağlantıyı kopardılar. Çalışmaya her grupta 20'şer hasta ile devam edildi.

**6. aşamada;** hastaların HRT'nin üçüncü ayın sonunda sol lateral dekubitis pozisyonunda Doppler Ekokardiografik yöntemle E/A, DT ve IVRT'ı tekrar ölçüldü.

**7. aşamada;** HRT'nin sol ventrikül diastolik fonksiyonları üzerindeki etkileri analiz edildi.

Sonuçların istatistiksel değerlendirmesi SPSS 10.0 programı ile değerlendirildi. Analitik işlemlerde stu-

dent T ve ANOVA testi kullanılarak ki kare testler ile yapıldı.

## BULGULAR

**B**u çalışmaya katılan 45 olgudan 40 olgu çalışmayı tamamladı. Çalışmaya katılan olguların bazal klinik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Olguların bazal klinik özellikleri.

	Tibolon (± SS)	KEE+MP A(± SS)
Hasta Sayısı	20	20
Hasta Yaşı	48 ± 5	51 ± 5
Menapoz Yaşı	45 ± 4	47 ± 4
Menapoz Süresi (Ay)	28 ± 38	37 ± 42
FSH ( iu/lt)	65 ± 30	80 ± 40
E2 (pg/ml)	25 ± 3	20 ± 3
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	70 ± 2	71 ± 2
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	120 ± 11.6	121 ± 11.2
Vücut Kitle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> )	40 ± 3.7	39 ± 3

SS: Standart sapma. Değerler ortalama olarak verilmiştir.  
FSH: Follikül stimulan hormon, LH: Lüteinizan hormon

$P=0.495>0.05$  olduğundan %95 güvenle KEE verilmeyen önce DT değerleri ile KEE verildikten sonra DT değerleri arasında anlamlı bir farklılık yoktur (Tablo 2). Aynı zamanda KEE verilmeyen önce DT değerleri ile KEE verildikten sonra DT değerleri arasında ters yönde %16'luk zayıf bir ilişki vardır.

Tablo 2. Hormon Replasman Tedavisi (HRT) ve E dalgası yavaşlama zamanı (DT) (parantez içindeki rakamlar aralık değerlerini göstermektedir).

	DT-I (ms)	DT-II (ms)	P
KEE+MPA (n=20)	0.1865 (0.09-0.34)	0.2025 (0.01-0.71)	0.495
Tibolon (n=20)	0.17 (0.070-0.340)	0.2375 (0.050-0.71)	0.189

KEE: Konjuge Equine Estrogen, MPA: Medroksiprogesteron Asetat

Tibolon verilmeyen önce DT değerleri ile Tibolon verildikten sonra DT değerleri arasında anlamlı bir farklılık yoktur ( $P>0.05$ ). Aynı zamanda Tibolon verilmeyen önce DT değerleri ile Tibolon verildikten sonra DT değerleri arasında ters yönde %24'lük zayıf bir ilişki vardır.

$P > 0.05$  olduğundan %95 güvenle KEE verilmeden önce E/A değerleri ile KEE verildikten sonra E/A değerleri arasında anlamlı bir farklılık yoktur (Tablo 3). Fakat KEE verilmeden önce E/A değerleri ile KEE verildikten sonra E/A değerleri arasında aynı yönde %56'lık kuvvetli bir ilişki vardır. KEE verilmeden önce E/A değerleri arttıkça KEE verildikten sonra E/A değerleri de artacaktır.

Tablo 3. HRT (Hormon replasman tedavisi) ve erken ve geç tepe mitral akım hızları arasındaki oran (E/A)'ın karşılaştırılması.

	E/A-I	E/A-II	P
KEE+MPA (n=20)	0.9363 (0.63-1.17)	0.9879 (0.57-1.36)	0.14
Tibolon (n=20)	0.874 (0.6-1.490)	0.971 (0.570-1.45)	0.069

KEE: Konjuge Equine Estrogen, MPA: Medroksiprogesteron Asetat

Tibolon verilmeden önce E/A değerleri ile Tibolon verildikten sonra E/A değerleri arasında anlamlı bir farklılık yoktur ( $P > 0.05$ ). Fakat Tibolon verilmeden önce E/A değerleri ile Tibolon verildikten sonra E/A değerleri arasında aynı yönde %55'lik kuvvetli bir ilişki vardır. Tibolon verilmeden önce E/A değerleri arttıkça Tibolon verildikten sonra E/A değerleri de artacaktır.

KEE verilmeden önce IVRT değerleri ile KEE verildikten sonra IVRT değerleri arasında anlamlı bir farklılık yoktur ( $P > 0.05$ ). Fakat KEE verilmeden önce IVRT değerleri ile KEE verildikten sonra IVRT değerleri arasında aynı yönde %57'lik kuvvetli bir ilişki vardır (Tablo 4). KEE verilmeden önce IVRT değerleri arttıkça KEE verildikten sonra IVRT değerleri de artacaktır.

Tibolon verilmeden önce IVRT değerleri ile Tibolon verildikten sonra IVRT değerleri arasında anlamlı

Tablo 4. HRT (Hormon replasman tedavisi) ve sol ventrikül izovolemik relaksasyon zamanı (IVRT).

	IVRT-I (ms)	IVRT-II (ms)	P
KEE+MPA (n=20)	0.077 (0.03-0.11)	0.0825 (0.04-0.12)	0.192
Tibolon (n=20)	0.77 (0.050-0.11)	0.810 (0.040-0.12)	0.385

KEE: Konjuge Equine Estrogen, MPA: Medroksiprogesteron Asetat

bir farklılık yoktur ( $P > 0.05$ ). Aynı zamanda Tibolon verilmeden önce IVRT değerleri ile Tibolon verildikten sonra IVRT değerleri arasında aynı yönde %17'lik zayıf bir ilişki vardır.

## TARTIŞMA

**P**ek çok çapraz kesit çalışmasında tespit edildiği gibi menopoz kalp fonksiyonları üzerinde olumsuz bir etkiye yol açar (1,2). Doppler aortik akır parametrelerinden olan tepe-akım hızı, ortalama hızlanma ve akım hızı integrali gibi parametrelerde gözlenen progresif azalmaların menopozdan sonra geçen yıl sayısı ile ilişkili olduğu görülmüştür (1) Epidemiyolojik çalışmalar östrojen replasman tedavisinin ve kombine östrojen/progesteron replasman tedavisinin (HRT) sağlıklı postmenopozal kadınlarda kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu bir etk gösterdiğini düşündürmektedir (3). Aksine koroner arter hastalığı olduğu bilinen kadınlarda sekonder korunma ile ilgili olarak yapılan Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study (HERS) çalışmasında HRT'nin kalp hastalıklarına karşı koruyucu etkisinin olmadığı, bunun yerine tedavinin birinci yılı sonunda kardiyovasküler hastalık gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir (4). Ancak bu bulgu sadece daha önceden yapılmış epidemiyolojik çalışmalara zıt olmakla kalmayıp aynı zamanda HRT'nin çeşitli kardiyovasküler risk faktörleri ile ilgili olarak bilinen olumlu özelliklerine de ters düşmektedir. HERS tedavisinde gözlenen kardiyovasküler risk artışı büyük ölçüde HRT'nin protrombotik ve proenflamatuar etkisine bağlanabilir. Ancak bu etkiler sağlıklı kadınların çoğu için önemli düzeyde değildir ve kardiyovasküler hastalıklardan primer korunma ile ilgili olarak yapılan çalışmaların çoğunda yaygın olarak kabul edilmiş bir durumdur (5). Buna karşın HERS çalışmasına katılan kadınlar, ileri derecede KAH bulunan yaşlı kadınlardı, dolayısıyla HRT'nin akut dönemde gözlenen protrombotik etkileri, uzun dönemde gelişmesi beklenen anti-aterosklerotik etkilerinin önüne geçmişti. Bizim çalışmamızda sadece sağlıklı kadınlar değerlendirildiği için bu durum söz konusu değildir. Çalışmamızda yer alan kadınların hiçbirinde kardiyak biseptom söz konusu değildi. Hepsinde başlangıçta uygulanan EKG normaldi.

HRT'nin lipoproteinler, hemostaz, karbonhidrat metabolizması ve damar tonusu-reaktivitesi üzerindeki etkileri ile ilgili olarak yapılan çalışmaların çoğunda kardioprotektif etkili olduğu görüşü desteklenmiştir (6-8). Kalp dokusu ve damarlarda östrojen reseptörlerinin bulunması, over steroidlerinin direkt myokardial etkilerini düşündürmektedir (9). Mevcut çalışmamızda HRT'nin kalp üzerinde gözlenen bir diğer önemli etkisini saptamış bulunuyoruz. Bu da postmenopozal sağlık kadınlarda, EKO ile değerlendirilen sol ventrikül (SV) diastolik fonksiyonları üzerinde olumlu etkileridir.

Mevcut çalışmamızda grup II'de (KEE + MPA) diastolik fonksiyonlarda (IVRT, DT, E/A) artış saptanmış olmakla beraber bu bulgular istatistiksel olarak anlamsız olarak değerlendirilmiştir. Tibolon verilen grupta da (Grup I) IVRT, DT ve E/A'da artış saptanmış olup bulgular istatistiksel olarak anlamsızdır.

Diastolik disfonksiyon yaşa bağlı bir anormalliktir ancak çeşitli kalp hastalıklarında da görülebilir (10). SV gevşemesindeki anormalliğe bağlı olarak SV dolmasının gecikmesi sonucunda gelişen kalp yetmezliğine neden olabilir. HRT'nin SV diastolik fonksiyonları üzerindeki etkisi ile ilgili olarak çok az bilgi mevcuttur. Voutilainen ve ark. (11) yaptıkları bir çapraz kesit çalışmasında 28 olguda HRT'nin SV diastolik fonksiyonları üzerindeki etkilerini değerlendirdiler. Bu 28 olgunun sadece 16'sı HRT alıyordu. 16 olgunun 12'si siklik östrojen + progesteron tedavisi geri kalan dört tanesi ise histerektomi sonrasında sadece östrojen tedavisi görmekteydi. Ortalama HRT uygulama süresi 5.8 yıldır. HRT kullananlarla kullananmayanlar arasında iki farklı diastolik fonksiyon parametresi için HRT lehine önemli değişiklikler gözlemlendi. Bu parametreler E/A ve atrial filling (dolma) fraksiyonu idi. Uzun süreli östrojen tedavisinin etkilerini değerlendiren tek çalışma bu çalışmadır.

Yıldırım ve ark. (12) sağlıklı postmenopozal kadınlarda sol ventrikül diastolik fonksiyonlarını arttırmak için HRT'yi altı ay uyguladıktan sonra tekrar EKO ile diastolik fonksiyonları değerlendirmişler. Hem KEE hem de KEE+MPA uygulanan grupta IVRT ve E/A oranında önemli bir artış gözlenmiş olup diastolik fonksiyonlarla ilgili EKO parametrele

rinde hafif bir klinik iyileşme tespit edilmiştir. Bu da bizim çalışmamızla uyumlu görünmektedir. Bizim çalışmamızdaki kısa süreli takip süresinde gözlenen bu hafif iyileşme klinik açıdan anlamlı olabilir.

Taşkın ve ark. (13) 28 sağlıklı postmenopozal kadında sürekli KEE + MPA tedavisinin SV diastolik fonksiyonları üzerinde önemli düzeltilmeler tespit etmiştir. Bunlar arasında E/A oranında artma ve DT zamanında azalma yer almaktadır.

Yukarıda yer alan üç çalışmaya ve bizim mevcut çalışmamıza zıt olarak, Pines ve ark. (14) sekiz haftalık transdermal östradiol tedavisinin sağlıklı postmenopozal kadınlarda SV fonksiyon parametreleri üzerinde önemli bir etki yapmadığını bildirmiştir. Bu durum karaciğerden ilk geçiş etkisi ile ilgili olabilir.

Fak ve ark. (15) yaptıkları çift-kör, plasebo kontrollü bir çapraz kesit çalışmasında tek doz oral KEE tedavisinin SV diastolik fonksiyonları ile ilgili akut etkilerini değerlendirmişlerdir. Çalışmada hipertansiyon ve SV diastolik disfonksiyonu bulunan 30 kadın yer almıştır. Diastolik fonksiyonları normal olan 30 postmenopozal kadın ise kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Östrojenin normotansif grupta diastolik fonksiyonlar üzerinde önemli bir etki yapmadığı görülmüştür. Hipertansif grupta ise, östrojen tedavisi plasebo grubu ile karşılaştırıldığı zaman E/A oranında ve IVRT üzerinde daha yüksek oranda olumlu etkilere yol açtığı görülmüştür. Bu çalışmayla uyumlu olarak biz de çalışmamızda, HRT'nin olumlu etkilerinin en yüksek düzeyde, sol ventrikül diastolik disfonksiyonu en ileri derecede olan kadınlarda gerçekleştiğini gözledik.

HRT'nin SV diastolik fonksiyonlarını iyileştirmesinde çeşitli mekanizmalar etkili olabilir. Bunlardan biri de östrojenin Ca antagonistik etkisi olabilir (16) HRT'nin aortik tepe-akım hızı, hız-zaman integral ve ortalama hızlanma zamanlarını iyileştirdiği bildirilmiştir (17). Ayrıca arterial empedansı da azalttığı ileri sürülmüştür (18). Bu değişiklikler SV relaksasyonunu hızlandırmakta ve böylece SV fonksiyonlarını iyileştirmektedir.

Östrojen sıçan myokardında önemli genlerin ekspresyonunu etkilemektedir. Özellikle myosin ağır zincirinin ekspresyonunu önemli ölçüde etkiler (19). Oof

rektomi uygulanan dişi sıçanlarda, fizyolojik dozda uygulanan 17  $\beta$ - östradiol, V1 myosin izoformunda görülen azalmayı engellemiştir (20). Dolayısıyla östrojen muhtemelen myokarda protein sentezinin sürdürülmesi açısından önemli bir rol oynamaktadır. Androjenlere benzer yapısı olan progesterinler de protein sentezini arttırabilir.

Hipertansif postmenopozal kadınlar üzerinde yakın zamanlarda bir longitudinal çalışmada Pines ve ark. (21) HRT ile SV kitlesinde bir azalma tespit etmişlerdir. Kardiak output, kalp hızı ve kan basıncı değerlerinde ise bir değişiklik tespit edememişlerdir.

Schilacci ve ark. (22) hipertansiyonu olan ve olmayan premenopozal ve postmenopozal kadınlarda sol ventrikül duvar kalınlığının daha fazla olduğunu saptamışlar ve bunun orta duvar fraksiyonel kısalmasındaki azalmaya ve gece gündüz arası tansiyon farklılığının azalmasına eşlik ettiğini belirtmişlerdir.

Kangro ve ark. (23) postmenopozal kadınlarda SV dolma fonksiyonun bozulmaya başladığını göstermişlerdir. Bu gözlemler östrojen eksikliğinin kalp fonksiyonları üzerindeki direkt etkisini göstermektedir. Bu da sonuç olarak menopozun kalpte yol açtığı olumsuz değişikliklerin kısmen de olsa östrojen tedavisi ile düzeltilebileceğini gösterir.

Tibolonun kardiovasküler sistem üzerinde teorik olarak yararlı olabilecek etkileri bulunmaktadır. Örneğin, sağlıklı postmenopozal kadınlarda tibolonun vasküler etkileri ile ilgili 6 haftalık bir çalışmada ön kol kan akımında belirgin artış tespit edilmiştir (24). Sağlıklı postmenopozal kadınlarda 12 aylık tibolon tedavisinin ardından yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada oral ve transdermal östradiol ile birlikte progesteron tedavisi ile karşılaştırıldığında tibolonun periferik kan akım hızı ve tırnak yatağı kapillerinde akım hızı velositesini belirgin olarak daha fazla arttırdığı tespit edilmiştir (25). Kan akımındaki bu artışa endotelin serum konsantrasyonlarında düşüş eşlik etmektedir. Sağlıklı postmenopozal kadınlarda tibolon ile vasküler endotelial büyüme faktörü serum düzeylerinde de artış gözlenmiştir (26). Ayrıca erken diastolik dolma zamanı ve diastolik dolma tepe velositesinde yine belirgin bir artış ile birlikte tepe

akım velositesi, akım ve lositesi intervalı ve ortalama akselaresyonda da gözle görülür bir yükselme tespit edilmiştir.

Postmenopozal insülin bağımlı olmayan diabetik hastalarda 12 aylık tibolon tedavisinin diastolik fonksiyonlarında düzelmeye yol açtığı gösterilmiştir (27).

Yukarıda tibolonla yapılan çalışmalardaki bulguları bizim çalışmamızla uyumlu görülmektedir. Çalışmamızın süresi kısa olmasına rağmen tibolon verileri hasta grubunda IVRT, DT ve E/A'de artış olmakla beraber istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

KEE ile birlikte MPA'nın verilmesi estradiolün kardiak etkisini azaltmış olabilir. MPA arteriyel duvardaki konstriktif etkisinin yanında kardiak fonksiyona da etki ederek estradiolün olumlu etkilerini azaltabilir (28).

Örnek sayısının az olması, kontrol grubunun bulunmaması ve kısa süreli bir takip uygulanmış olması bizim çalışmamızın en önemli eksiklikleridir. Ancak bu çalışmada her olgu kendisinin kontrol grubunu oluşturmuştur. Üç aylık HRT tedavisi sonunda diastolik fonksiyonlarla ilgili EKO parametrelerinde hafif bir iyileşme olduğunu tespit ettik. Kısa süreli takip süresinde gözlenen bu hafif iyileşme çok belirgin klinik iyileşmeye yol açmayabilir. Ancak tedavinin yıllarca uygulanması durumunda önemli bir bozuta ulaşacağı düşünülmektedir.

Sonuçlarımıza göre HRT, yaşla ilgili diastolik disfonksiyonu geciktirmekte, hatta tersine çevrilebilmektedir. HRT'nin bu olumlu etkileri metabolik ve kardiovasküler sistemde gözlenen direkt ve indirek etkilerine bağlı olabilir.

Sonuç olarak HRT sol ventrikül diastolik fonksiyonları, sağlıklı postmenopozal kadınlarda progesteron kullanılmasından bağımsız olarak iyileştirmektedir. Sol ventrikül doluşunun artması, HRT'nin kalp üzerindeki olumlu etkilerinin en önemli mekanizmasıdır. Ancak HRT'nin kardioprotektif etkileri konusunda daha fazla randomize çalışmaya ihtiyaç vardır. Bugün için HRT'nin kardiak açıdan sağlıklı olan ve olmayan kadınlardaki kardiak etkileri henüz büyük bir tartışma konusudur.



## KAYNAKLAR

1. Pines A, Fisman EZ, Drory Y, Levo Y, Shemes J, Ben-Ari E, et al. Menopause-induced changes Doppler-derived parameters of aortic flow in healthy women. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1104-6.
2. Pines A, Fisman EZ, Shemes J, Levo Y, Ayalon D, Kellerman JJ, et al. Menopaus-related changes in left ventricular funciton in healthy women. *Cardiology* 1992; 80: 413-6.
3. van Baal WM, Kooistra T, Stehouwer CD. Cardiovascular disease risk and hormone replacement therapy (HRT): a review based on randomized, controlled studies in postmenopausal women. *Curr Med Chem* 2000; 7: 499-517.
4. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. The Heart and Estrogen/Progesteron Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *J Am Assoc* 1998; 280: 605-13.
5. McPherson R. Is hormone replacement therapy cardio-protective? Decision-making after the heart and estrogen/progestin replacement study. *Can J Cardiol* 2000; Suppl A: 14 A-19A.
6. Stevenson JC, Crook D, Godslan IF, Collins P. White-head MI. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system: nonlipid effects. *Drugs* 1994; 47 (Suppl 2): 35-41.
7. Kamali P, Muller T, Lang U, Calpp JF. Cardiovascular responses of perimenopausal women to hormonal replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 17-22.
8. Bush TL, Barret-Conner E, Cowan DL. Cardiovascular mortality and non-contraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. *Circulation* 1997; 75: 1102-1109.
9. Stumpf WE. Steroid hormones and the cardiovascular system: direct actions of estradiol, progesterone, testosterone, gluco-and mineralocorticoids and soltrial (vitamin D) on central nervous regulatory and peripheral tissues. *Experientia* 1990; 46: 13-25.
10. Harici RC, Bianco A, Alpert JS. Diastolic function of the heart in clinical cardiology. *Arch Intern Med* 1988; 148: 99-109.
11. Voutilainen S, Hippelainen M, Hulkko S, Karppinen K, Ventila M, Kupari M. Left ventricular diastolic function by Doppler echocardiography in reaction to hormonal replacement therapy in helathy postmenopausal women. *Am J Cardiol* 1993; 71: 614-7.
12. Yıldırım A, Yaralı H, Kabacı G, Aybar F, Akgül E, Bükülmez O. Hormone replacement therapy to improve keft ventricular diastolic funcitons in healthy postmenopausal women. *Int J Gynecol Obstet* 2000; 75: 273-278.
13. Taşkın O, Gökdeniz R, Muderrisoğlu H, Korkmaz ME Uryan I, Atmaca R, et al. The effect of hormone replacement therapy on echocardiographic basic cardiac function in postmenopausal women. *Hum Reprod* 1998; 13: 2399- 2401.
14. Pines A, Fisman EZ, Averbuch M, Eckstein N, Drory Y Bakshi R, et al. Left ventricular function during a short-term transdermal estradiol therapy in postmenopausal women: ε double-blind, placebo-controlled echocardiographic study *Eur Menopause J* 1996; 3: 53-9.
15. Fak AS, Erenus M, Tezcan H, Caymaz O, Oktay S, Oktay A. Effects of a single dose of oral estrogen on the left ventricular diastolic function in hypertensive postmenopausal women with diastolic disfunciton. *Fertil Steril* 2000; 73: 66-71.
16. Collins P, Rosano GMC, Jiang C, Lindsay D, Sarrel PM Poole-Wilson PA. Cardiovascular protection by estrogen –ε calcium antagonist effect? *Lancet* 1993; 341: 1264-1265.
17. Pines A, Fisman EZ, Levo Y, Averbuck M, Lidor A, Drory Y, et al. The effects hormone replacement therapy in normal postmenopausal women: measurements of Doppler-derived parameters of aortic flow. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 806-12.
18. Gangar KF, Vyas S, Whitehead M, Crook D, Meire H. Campbell S. Pulsatility index in internal carotid artery in relation to transdermal oestradiol and time since menopause. *Lancet* 1991; 338: 839-842.
19. Morano I, Gagelmann M, Arner A, Ganten U, Reugg JC. Myosin isoenzymes of vascular smooth and cardiac muscle in the spontane-ously hypertensive and normotensive study *Circ Res* 1986; 59: 456-62.
20. Malhotra A, Buttrick P, Scheuer J. Effects of sex hormones on development of physiological and pathological cardiac hypertrophy in male and females rats. *Am J Physiol* 1990; 259: 866-71.
21. Pines A, Fisman EZ, Shapira I, Drory Y, Weiss A, Eckteir N, et al. Exercise echocardiography in postmenopausa hormone users with mild systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1385-9.
22. Schilacci G, Verdecchia P, Borgioni G, Giucci A, Porcellat C. Early cardiac changes after menopause. *Hypertensior* 1998; 32: 764-9.
23. Kangro T, Henriksen E, Jonasen T, Leppert J, Nilsson H. Sörensen S, et al. Effect of menopause on left ventricular filling in 50 year old women. *Am J Cardiol* 1995; 76: 1093-6.
24. Hardiman P, Nihoyannopolous P, Kicovic P, Ginsburg J. Cardiovascular effects of org OD14: a new steroidal therapy for climacteric symptoms. *Maturitas* 1991; 130: 235-42.
25. Haenggi W, Linder HR, Birkhauser MH, Schneider H. Microscopic findings of the nail-fold capilleries: dependence on menopausal status and hormone replacement therapy *Maturitas* 22:37-46, 1998.

26. Agrawal R, Prelevic G, Conway GS, et al. Serum vascular endothelial growth factor concentrations in postmenopausal women: the effect of hormone replacement therapy. *Fertil Steril* 2000; 73: 56-60.
27. Prelevic GM, Beljic T, Ginsburg J. The effect of tibolone on cardiac flow in postmenopausal women with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Maturitas* 1997; 27: 85-90.
28. Rosano GMC, Sarrel PM, Chierchia SL, Morgagni GL, Donato P, Ermini M, Leonardo F, Sontag G, Beale C, Collins P. Medroxyprogesterone acetate but normal natural progesterone reverses the effect of estradiol 17-beta upon exercise induced myocardial ischemia. A double-blind crossover study. 8th International Congress on the Menopause, 3-7 November 1996, Sydney, Australia, Abstract Book F126.

Hasan Kamil SUCU  
Canan ÇİÇEK  
Hamdi BEZİRCİOĞLU  
Şevket TEKTAŞ

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Nöroşirurji Kliniği, İZMİR

## ÜST TORAKAL OMURGA GÖVDE LEZYONLARINDA ANTEROLATERAL YAKLAŞIMLA BİOPSİ ALINMASI (TEKNİK NOT)

Anterolateral Approach for the Biopsy Sampling of  
the Upper Thoracic Vertebral Body Lesions  
(Technical Note)

### Anahtar Sözcükler:

BT eşliği, perkutanöz  
biyopsi, torakal omurga

### Key Words:

CT guided, percutaneous  
biopsy, thoracic vertebrae

### ÖZET

Üst torakal omurga gövde lezyonlarında biyopsi alınması zorluk içerir. Bu bölge perkut anöz biyopsisi için anterolateral yaklaşımı kullandık. Bilgileri mize göre bu ilk uygulamadır.

Kliniğimizde (Th1-Th2) üst seviye torakal omurga gövde lezyonlu 4 olguya perkutanöz anterolateral girişim uygulanmıştır. Bir vaka hariç diğerlerinde omurga gövdesine ulaşılmıştır. Uygulamaya ait herhangi bir komplikasyon görülmemiştir. Anterolateral yaklaşım üst düzey torakal omurga lezyonlarından biyopsi almak için alternatif bir yol olabilir.

### SUMMARY

Biopsy sampling of high level thoracic vertebral body lesions carries some difficulties. We used anterolateral approach for percutaneous biopsy of this region as first time in the literature.

The anterolateral approach for biopsy of high level (Th1, Th2) thoracic vertebral bodies was performed in 4 patients in our clinic. The vertebral bodies could be successfully accessed except one case. There weren't any complications related the procedure.

Anterolateral approach can be an alternative way for the biopsy sampling of high level thoracic vertebral body lesions.

### GİRİŞ

Perkütan omurga biyopsisi yaygın kabul görmüş ve çeşitli serilerde etkinliği geniş olarak değerlendirilmiş bir işlemdir (1-4). Bu ortak görüş lomber bölge için mevcut olmakla birlikte torakal bölge için, özellikle de üst torakal bölge için mevcut değildir (5). Bu bölgenin

Yazışma Adresi: Dr. Hasan Kamil SUCU  
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirurji Kliniği,  
İZMİR

risklerinden dolayı Fazzi yarı açık biyopsi önermiştir (5). Biz üst torakal bölge omurga gövde biyopsisi için şimdiye kadar uygulanmış olan posterior yaklaşımlardan farklı olarak anterolateral yaklaşımı 4 olguda uyguladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

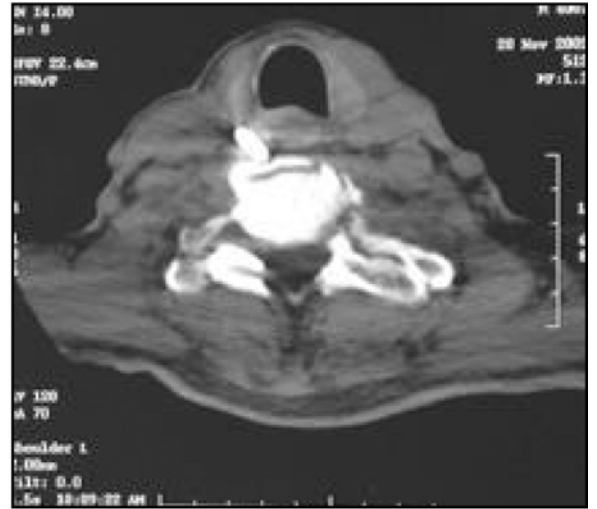
Üst bölge torakal omurga gövde biyopsisi için 4 olguda (3 T1, 1 T2) anterolateral yaklaşımı uyguladık. İşlemler Kasım 2002 ile Ocak 2003 tarihleri arasında yapıldı. Olguların genel özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Üç olguda hedeflenen omurgaya ulaşıp parça almak mümkün olurken (Resim 1, 2 ve 3); 1 olguda hedeflenen omurgaya ulaşamadı (Olgu 4). Tüm işlemler aynı cerrah (HKS) tarafından uygulandı.

**Teknik:** Hasta BT masasına süpin pozisyonda yatırılır. Jhamshidi tipi 11 gauge, 10 santimetre uzunluğundaki biyopsi iğnesini sağ taraftan sokarken hastanın başı sola çevrilir. 3-4 cc lokal anestetik enjek-

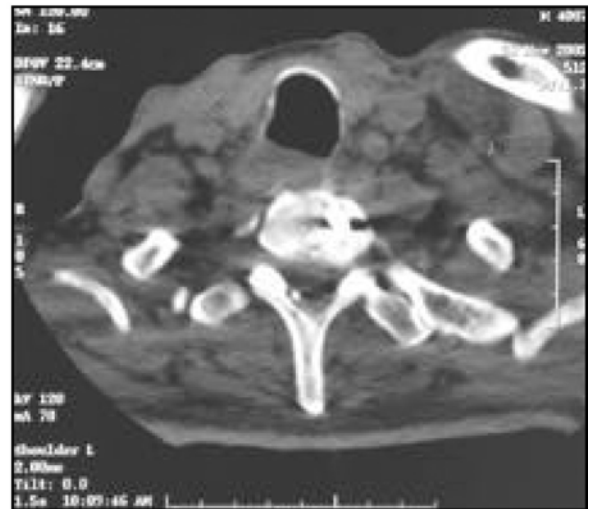
siyonundan sonra sternokleidomastoid kas sol elle laterale çekilirken biyopsi iğnesi sokulur ve sternokleidomastoid kas ile strap kaslar arasından ilerletilir. Giriş noktası vertikal ekseninde thyroid ve cricoid kırıklar arasındadır. İğnenin ilerletilmesine üst torakal omurga gövdesinin anterior yüzeyini hissedene kadar devam edilir. Sonra iğne omurga gövdesinin anterior bölümüne hafifçe sokulur ve mesafe kontrolü için BT kesitleri alınır. Eğer gerekiyorsa, iğne ucunun pozisyonu medial-lateral yönde ve kranio-kaudal yönde değiştirilir. İğne bir kez omurga gövdesinin anterior yüzeyini delince spinal kanala uğramadan tüm gövdeyi oblik olarak geçebilir (Resim 1). Torakal 2. omurga düzeyinin altında büyük damarların yakın-



(a)



(b)



(c)

Resim 1. 1 nolu olgunun biyopsi işlemi sırasındaki aksiyel BT kesitleri;

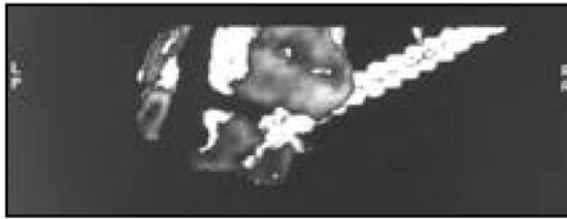
- Jhamshidi biyopsi iğnesinin C7 vertebra seviyesinde cilde girişi görülüyor. C7 vertebraşının anteriorunda C6 omurga gövdesinin anterior-inferior parçası görülmekte
- İğne C6 vertebraşının en alt kaudal kısmına batmaya başlıyor. Aynı kesitte hem C6 en inferior parçası, hem C6-C7 diski hem de C7 omurga gövdesi görülüyor.
- İğnenin ucu T1 vertebra gövdesinin içinde sol tarafta görülüyor.

Tablo 1. Üst torakal omurga gövdelerinden biyopsi materyali alınması için anterolateral yaklaşım uygulanan olgular.

No	Yaş	Cins	Biyopsi Seviyesi	Biyopsi Teşhisi	Son Teşhis
1	67	Erkek	T1	Normal	Normal (Hastanın 8 aylık kontrolü vardı)
2	56	Erkek	T2-3	Metastas	Metastas
3	73	Kadın	T1	Normal	? (Hastanın takipleri yapılmadı)
4	56	Erkek	T1	Parça alınamadı	Normal (Hastanın 6 aylık kontrolü vardı)



(a)



(b)

Resim 2. 1 nolu olgunun biyopsi işlemi sırasında aksiyel BT kesitlerinin rekonstrüksiyonu

a- 3 boyutlu rekonstrüksiyon, sağ tarfardan görünüş  
b- Sagittal rekonstrüksiyon

lığı yüzünden bu yöntemin uygulanması tehlikeli olmasına karşın, iğnenin kaudale doğru yönlendirilmesi dolayısıyla bir batırma ile birden fazla omurga gövdesinden parça almak mümkün olabilir (Olgu 2 de olduğu gibi). Doğru pozisyonu elde ettikten sonra iğnenin stilesi çıkarılır ve dış kanül ilerletilir. Daha sonra gerekli doku örneği bu iğne aracılığı ile alınır.

## BULGULAR

**D**ört nolu olgu daha önce tiroid hastalığı nedeniyle opere edilmiş olup, yapışıklıklardan dolayı T1 omurga gövdesinin ön yüzeyi biyopsi iğnesinin ucu ile hissedilememiş ve bu yüzden omurga gövdesine girilememiştir. Tablo 1’de omurga gövdesinden biyopsi alınan diğer 3 olgunun sonuçları sıralanmış-



Resim 3. 3 nolu olgunun biyopsi işlemi sırasında lateral scout görüntüsü.

tur. İşlemler sırasında herhangi bir komplikasyon gelişmemiş olup, işlem tüm hastalar tarafından iyi tolere edilmiştir.

## TARTIŞMA

**P**osterior mediastenium, büyük arterler ve venler, plevra gibi vital yapılara yakınlık nedeniyle üst torakal bölgenin perkütan biyopsisi omurganın diğer bölgelerine göre daha tartışmalıdır. Bu yapıların yanı sıra özefagus ve torasik duct da torakal biyopsi sırasında potansiyel olarak risk altındadır. Torakal omurgaların lomber omurgalara göre küçüklüğü bu riski daha da büyütür. 1955’de Ottolenghi T9 seviyesinin üstünde perkütan biyopsi yapılmamasını vurgulamıştır (6). Benzer olarak Evarts parietal plevra, azgous ve hemiazygos venleri ve inen aorta gibi komşu yapıların önemli derecede hasarlanma riski olduğundan dolayı perkütan biyopsinin T1 ile T9 arasında uygun olmadığını ileri sürmüştür (7). Bunun

yanında birçok yazar da torakal omurga gövdelerinin perkütan biyopsisini savunmuşlardır (1,8,9).

Torakal bölgede posterolateral yaklaşımı kullanan ve komplikasyon oranı "0" olan bazı omurga biyopsi serileri vardır (1,9,10). Diğer taraftan Fyfe kendi serisinde torakal ve lomber omurgalar için total olarak komplikasyon oranını %20'nin üzerinde bildirmiştir (4). Lezyonun omurga gövdesinin anteriorunda veya merkezinde olması durumunda, posterolateral yöntemde paraspinal hematoma, pnömotoraks, veya nöropati riski daha yüksektir (11). Bütün bu riskler alternatif biyopsi tekniklerinin geliştirilmesini teşvik etmiştir. 1990'da Brugieres torakal omurga biyopsisi için transcostovertebral yöntemi bildirmiştir (12). 1991'de Renfrew transpediküler yöntemi tanımlamıştır (13). Son olarak yazar 2003 yılında transforamino-diskal yaklaşımı bildirmiştir (14).

Bilgilerimize göre üst torakal omurga gövde biyopsisi için ilk kez anterolateral yaklaşımı kullandı.

Kuşkusuz ki 4 olgu bu yöntemin yararlılığını ve risklerini değerlendirmek için yeterli değildir. Vurgulamak istediğimiz özellikle lezyon omurga gövdesinin anterior bölümünde ise üst seviye (T1 ve T2) torakal omurga biyopsileri için bu yöntemin alternatif bir metot olabileceğidir. Bu metot eğer hastanın boynu uzun ise veya üst torakal omurga gövdelerinin yükseklikleri çökme dolayısıyla azalmış ve bundan dolayı iğnenin giriş noktası ile hedef omurga gövdesi arasındaki mesafe kısalmış ise (2 nolu olgumuzda olduğu gibi) kullanışlıdır. Şişmanlık, kısa boyun ve önceden geçirilmiş operasyona bağlı olarak anterior servikal bölgedeki yapışıklıklar (4 nolu olgumuzda olduğu gibi) bu yöntemin değerlendirilmesindeki negatif faktörlerdir.

## KAYNAKLAR

- Ottolenghi CE. Aspiration biopsy of the spine. Technique for the thoracic spine and results of twenty-eight biopsies in this region and over-all results of 1050 biopsies of other spinal segments. *J Bone Joint Surg Am* 1969; 51-A: 1531-44.
- Stoker DJ, Kissin CM. Percutaneous vertebral biopsy: a review of 135 cases. *Clin Radiol* 1985; 36: 569-77.
- Komblum MB, Wesolowski DP, Fischgrund JS, Herkowitz HN. Computed tomography-guided biopsy of the spine. A review of 103 patients. *Spine* 1998; 23: 81-5.
- Fyfe IS, Henry AP, Mulholland RC. Closed vertebral biopsy. *J Bone Joint Surg Br* 1983; 65: 140-3.
- Fazzi UG, Waddell G. Semi-open needle biopsy of the upper thoracic spine. *Spine*, 1994; 19:1395-6.
- Ottolenghi CE. Diagnosis of Orthopaedic Lesions by Aspiration Biopsy. Results of 1061 Punctures. *J Bone and Joint Surg* 1955; 37-A: 443-464.
- Evarts CM. Diagnostic techniques: closed biopsy of bone. *Clin Orthop* 1975; 107: 100-11.
- Donaldson WF, Johnson DW. Percutaneous biopsy of the thoracic spine. *Neurosurg Clin N Am* Jan 1996; 7: 135-44.
- Laredo JD, Bard M. Thoracic spine: Percutaneous trephine biopsy. *Radiology* 1986; 160: 485-9.
- Babu NV, Titus VT, Chittaranjan S, Abraham G, Prem H, et al. Computed tomographically guided biopsy of the spine. *Spine* 1994; 19: 2436-42.
- Jelinek JS, Kransdorf MJ, Gray R, Abouafia AJ, Malawer MM. Percutaneous transpedicular biopsy of vertebral body lesions. *Spine* 1996; 21: 2035-40.
- Brugieres P, Gaston A, Heran F, Voisin MC, Marsault C. Percutaneous biopsies of the thoracic spine under CT guidance: transcostovertebral approach. *J Comput Assist Tomogr* 1990; 14: 446-8.
- Renfrew DL, Whitten CG, Wiese JA, el\_Khoury GY, Harris KG. CT-guided percutaneous transpedicular biopsy of the spine. *Radiology* 1991; 180: 574-6. 14: 446-8.
- Sucu HK, Bezircioglu H, Çiçek C, Ersahin Y. CT-Guided Percutaneous Transforamino-Diskal Biopsy of Vertebral Body Lesions. *J Neurosurg* 2003; 99: 1 Suppl 51-5.

Levent KARCI  
Leylant OVA DEMİRTAŞ  
Ali BALOĞLU  
Umur YENSEL  
Zeynep KIRIŞ

Atatürk Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, 1. Kadın Hastalıkları ve  
Doğum Kliniği, İZMİR

## SERVİKSİN PREKANSERÖZ VE KANŞERÖZ LEZYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİNDE SERVİKOVAJİNAL PAP SMEAR, KOLPOSKOPİ VE BİOPSİ SONUÇLARININ RANDOMİZE KONTROLLÜ KARŞILAŞTIRILMASI

The Randomized-Controlled Comparison of the Results of Cervicovaginal Pap Smear, Colposcopy and Biopsy in Discrimination of Premalign and Malign Lesions of Cervix

### Anahtar Sözcükler:

Servikovajinal pap smear,  
kolposkopi, servikal biopsi

### Key Words:

Cervicovaginal pap smear,  
colposcopy, cervical biopsy

### ÖZET

Bu çalışma daki amacımız serviks premalign ve malign lezyonlarının tanısında servikovajinal pap smear, kolposkopik gözlem ve servikal biopsi sonuçlarının gözden geçirilmesi ve üç yöntemin karşılaştırılması ile kolposkopi ve pap smearin güvenilirliğini değerlendirmektir. İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine çeşitli yakınmalarla başvuran 126 kadın çalışmaya dahil edildi. Her hastadan servikovajinal smear alındı, kolposkopi ile değerlendirildi ve servikal biopsi alındı. Olguların 96'sında histopatolojik bulgular normaldi. 21 olgu LGSIL (Low Grade Servikal İntraepitelial Lezyon), 6 olgu HGSIL (High Grade Servikal İntraepitelial Lezyon), 3 olgu Epidermoid Karsinom olarak değerlendirildi. Servikal premalign ve malign lezyonların teşhisinde pap smearin sensitivitesi %53.33, spesifitesi %98.96, kolposkopinin sensitivitesi %96.66, spesifitesi %100 olarak saptandı. Bu çalışmadan servikovajinal smearin premalign servikal lezyonların taramasında tek başına yeterli olmadığı ve kolposkopinin tam değerinin daha yüksek olduğu sonucu çıkarılabilir. Tarama testi olarak sadece pap smear kullanılacaksa sonuçlar yanlış negatifliğin yüksek olduğu hatırlanarak yorumlanmalı ve cinsel olarak aktif kadınlardan yılda bir kez smear alınmalıdır, servikal neoplaziler için yüksek risk taşıyan kadınlara smear ve kolposkopi birlikte uygulanmalıdır.

### SUMMARY

In this study we aimed to review the results of cervicovaginal pap smear, colposcopic examination and cervical biopsy and to compare these three methods with the evaluation of the reliability of colposcopy and pap smear in the discrimination of premalign and malign lesions of cervix. A total of 126 women

Yazışma Adresi: Dr. Leylant OVA

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

Tel: (0.232) 244 44 44 / 2238 Cep: (0.532) 227 99 89 - (0.505) 221 19 76

E-mail: leylant@hotmail.com

presented in İzmir Atatürk Training and Research Hospital 1st Gynaecology and Obstetrics Department with several complaints were included into our study. Cervicovaginal smear, colposcopic examination and cervical biopsy were performed on each woman. Histopathologic findings in 96 of the cases were in normal range. The histopathologic findings of 21 cases revealed LGSIL (low grade cervical intraepithelial lesion) and HGSIL (high grade cervical intraepithelial lesion) in 6 cases and epidermoid carcinoma in 3 cases. Pap smear had a sensitivity and spesifity of 53.33% and 98.96% respectively and colposcopic examination had a sensitivity and spesifity of 96.66% and 100% respectively in the discrimination of cervical premalign and malign lesions. It can be deduced from this study that cervicovaginal smear alone is not sufficient in the screening the cervical lesions and colposcopic examination has a higher diagnostic value. As a screening test if only pap smear will be used, the results should be interpreted as considering high false-negative results. A smear should be obtained once a year in sexually active women; smear and colposcopy should be performed together in women with a higher risk for cervical neoplasms.

## GİRİŞ

İnvaziv serviks karsinomu son yıllara kadar kadın genital kanserleri içinde en sık görülen kanser iken geliştirilen erken tanı yöntemlerinin kullanıma girmesi ve yaygınlaşması ile ikinci sırayı almıştır. Ancak hala dünyada her yıl 465.000 kadın serviks kanserine yakalanmakta ve 200.000'in üzerinde kadın bu hastalıktan yaşamını yitirmektedir (1).

Bilindiği gibi serviks kanseri aniden ortaya çıkmakta, kişisel farklılıklarla birlikte belirli bir zaman süreci sonunda preinvaziv lezyonların ilerlemesi sonucunda oluşmaktadır. Serviks kanserinin öncü lezyonları olduğu düşünülen servikal intraepitelial neoplaziler (CIN) en sık 20-34 yaş grubunda, karsinoma in situ 25-40 yaş grubunda görülmektedir. İnvaziv serviks kanseri ise 50-59 yaş grubunda görülmektedir (2,3).

Servikal intraepitelial neoplaziler servikal epitelin tutulan kalınlığına göre CIN I, CIN II, CIN III ve karsinoma in situ olarak sınıflandırılırlar. Servikal intraepitelial neoplazilerin çoğu spontan veya tedavi ile gerileyebilmekte ise de bu lezyonların invaziv karsinoma dönüşebilecekleri unutulmamalıdır (4,5).

Servikal intraepitelial neoplaziler genellikle asemptomatik olup spesifik tanı yöntemleri ile yüksek bir başarı oranı ile tanınabilmekte ve bu dönemdeuygu

lanacak tedaviler ile yüksek başarı oranları sağlanabilmektedir. Servikal malign ve premalign lezyonların erken tanısı için birçok yöntem geliştirilmiştir PAP test, kolposkopi ve biopsi, servikografi bunlar arasında en sık kullanılanlarıdır. Erken tanı koyular bu lezyonların tedavisi lezyonun derecesine göre izlem, krioterapi, lazer, loop elektrocerrahi eksizyon konizasyon ve histerektomi seçeneklerinden birisi olabilmektedir (6-8).

Servikal sitolojik incelemeler ile servikste mevcut lezyonun tam ve tartışılmaz göstergesi olan histopatolojik değişiklik hakkında tahmin yürütülmeye çalışılmaktadır. Bu tahminlerdeki doğruluk oranı giderek artmaktadır. Pap smear testi kolay uygulanabilir ve ekonomik olması nedeni ile sık kullanılan bir sitolojik tarama testidir. Ancak yalancı negatiflik oranı %10-35 arasındadır. Bu oran alınan smearir seröz veya seropürülan akıntı ile bulaşması halinde %50'ye kadar varabilmektedir (9,10). Sitolojik inceleme mevcut hastalığın en son kanıtı değildir. Sitolojinin görevi diğer basamakların yani hasta için yapılması gereken klinik ve laboratuvar işlemlerini mümkün olduğunca tartışılmaz biçimde oluşmasını sağlamaktır (11).

Pap smearin yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik oranlarının yüksek oluşu bu yöntemin daha çok tarama amacıyla kullanılmasına yol açmış ve serviks



karsinomu tanısında daha kesin bir tanı yönteminin gerekliliğini ortaya koymuştur. Kör olarak alınacak servikal biopsilerin küçük lezyonları kaçırma tehlikesi olup kolposkop ile anormal alanların ve diğer yöntemlerle gözden kaçabilecek lezyonların direkt olarak görülebilmesi ve biopsi alınması ve histopatolojik tanı mümkün olabilmektedir (12,13).

Bu çalışmadaki amacımız serviksın premalign ve malign lezyonlarının tanısında servikovajinal pap smear, kolposkopik gözlem ve biopsi sonuçlarının gözden geçirilmesi ve üç yöntemin karşılaştırılması ile kolposkopi ve pap smearin güvenilirliğini değerlendirmektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

**İ**zmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine çeşitli yakınmalarla başvuran 126 kadın çalışmaya dahil edildi. Her hastadan servikovajinal pap smear alındı. Smear örnekleri %70'lik alkol ile fikse edildi ve hastanemiz patoloji bölümünde aynı sitolog tarafından incelendi. Değerlendirmede Bethesda sistemi kullanıldı. Human Papillamo Virüse bağlı koilositotik atipi ve CIN I lezyonları LGSIL (Low Grade Servikal İntraepitelial Lezyon), CIN II, CIN III ve Carsinoma insitu olguları HGSIL (High Grade Servikal İntraepitelial Lezyon) olarak tanımlandı.

Bir hafta sonra tüm hastalar kolposkopi ile değerlendirildi ve her hastadan servikal biopsi alındı. Wallach Zoomscope Kolposkopi cihazı kullanıldı. Klasik kolposkopi tekniği uygulandı. Vajene spekülum yerleştirildikten sonra üst vajina ve serviks giderek artan büyütme ile incelendi, mukus fazlalığı mukozaya zarar verilmeden kuru pamuk yardımıyla alındı. İlk incelemeden sonra %3' lük asetik asit solüsyonu portioya uygulanıp 60-90 sn beklendi, ace-to-white alanlar değerlendirildi. Daha sonra schiller solüsyonu uygulanarak değerlendirme yapıldı. Tüm bu incelemeler aynı kişi tarafından yapıldı. İnceleme sırasında anormal kolposkopik bulgular kaydedildi. Lezyonun renk, sınır, damarlanma ve iyot tutma özellikleri kaydedilerek Reid kolposkopik indeksinde yorumlandı ve kolposkopik skorlama yapıldı. Skor 0-2: HPV veya CIN I, 3-5: CIN I veya CIN II, 6-8: CIN II veya CIN III lehine yorumlandı. Şüpheli

alanlardan biopsi alındı. Histopatolojik inceleme hastanemiz patoloji bölümünde yapıldı.

Çalışmaya katılan tüm olgular ilk cinsel ilişki yaşı sigara kullanımı, pariteleri, cinsel partner sayıları kullandıkları kontraseptif yöntem yönünden sorgulandılar ve veriler kaydedildi. Herhangi bir nedenle radyoterapi veya kemoterapi alan hastalar çalışmaya alınmadı. Yapılan tüm müdahaleler öncesi hastalardan yazılı izin alındı.

Veriler SPSS 11 for Windows programında değerlendirildi. Olguların yaş, parite, partner sayısı ve ilk cinsel ilişki yaşı gibi parametreleri Independen Samples t Test ile karşılaştırıldı. Diğer karşılaştırmalarda Ki-Kare testi kullanıldı.  $P<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

**Ç**alışmaya alınan 126 olgudan 30'unda biopsi sonuçları LGSIL (n= 21), HGSIL (n= 6) ve Epidermoid Carsinom (n=3) olarak saptandı. 30 olgudan oluşan bu grup istatistiksel karşılaştırmalarda kullanılmak üzere hasta grubu olarak adlandırıldı. Biopsi sonuçları normal saptanan 96 olgu ise sağlıklı grup olarak adlandırıldı.

Çalışmaya alınan 126 olgunun ortalama yaşları  $33.12\pm 10.36$  idi. Ortalama yaş sağlıklı grupta  $30.96\pm 8.93$ , hasta grubunda  $40.07\pm 11.69$  olarak saptandı ve hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0.05$ ). Olguların ortalama yaşları LGSIL grubunda  $36.14\pm 10.51$ , HGSIL grubunda  $47.60\pm 10.04$ , Epidermoid carsinom grubunda  $51.25\pm 9.03$  idi.

Ortalama parite sağlıklı grupta  $1.49\pm 0.97$ , hasta grubunda  $2.17\pm 1.05$  idi. Hasta grubunun paritesi sağlıklı gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0.05$ ).

Cinsel partner sayısı sağlıklı grupta ve hasta grubunda sırasıyla  $1.13\pm 0.42$  ve  $1.23\pm 0.63$ , ilk cinsel ilişki yaşı da sırasıyla  $22.68\pm 3.77$  ve  $21.27\pm 3.44$  olarak saptandı. Partner sayısı ve ilk cinsel ilişki yaşı bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Yaş, parite, partner sayısı ve ilk cinsel ilişki yaşı ile ilgili veriler Tablo 1'de özetlendi. Servikal lezyonların yaş dağılımı Tablo 2'de gösterildi.

Tablo 1. Olguların yaş, parite, partner sayısı ve ilk cinsel ilişki yaşlarının değerlendirilmesi.

	Biopsi Sonucu	Minimum	Maksimum	Ortalama ± SD	P
Yaş	Sağlıklı	17	60	30.96 ± 8.93	<0.05
	Hasta	20	63	40.07 ± 11.69	
Parite	Sağlıklı	0	5	1.49 ± 0.97	<0.05
	Hasta	0	4	2.17 ± 1.05	
Partner	Sağlıklı	1	3	1.13 ± 0.42	>0.05
	Hasta	1	4	1.23 ± 0.63	
İlk cinsel ilişki yaşı	Sağlıklı	15	36	22.68 ± 3.77	>0.05
	Hasta	16	30	21.27 ± 3.44	

Tablo 2. Servikal lezyonun tipine göre yaş ortalamaları.

Yaş		P
LGSIL	35.13 ± 8.04	<0.05
HGSIL	43.58 ± 13.37	
Epidermoid karsinom	50.67 ± 10.97	

Tablo 3. Olguların sigara içme oranları.

Biopsi sonucu		Sağlıklı		Hasta		P
		N	%	N	%	
Sigara	İçmiyor	74	77.1	19	63.3	>0.05
	İçiyor	22	22.9	11	36.7	

Hasta grubunda olguların %11'i, kontrol grubunda ise %22'si sigara içiyordu. İki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (p>0.05). Bulgular Tablo 3'de özetlendi.

Kullanılan kontraseptif yöntem bakımından olgular değerlendirildi. Sağlıklı grupta olguların %7'si herhangi bir kontraseptif yöntem kullanmıyordu. Bu oran hasta grubunda %20 idi. Her iki grupta kontraseptif yöntemlerin dağılımı Tablo 4'de özetlendi. Sağlıklı grupta olguların %30.2'sinin Oral kontraseptif (OKS) kullandığı ve bu oranın hasta grubunda %6.7 olduğu dikkati çekmekteydi. OKS kullanımı sağlıklı grupta anlamlı olarak daha yüksekti (p<0.05). RİA kullanımı açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). Kondom ve diğer bariyer yöntemlerin kullanım oranı sağlıklı grupta %9.4 ile hasta grubundan (%3.3) anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p<0.05). Kullanılan kontraseptif yöntemlerin dağılımı Tablo 4'de gösterildi.

Biopsi sonuçlarının dağılımı Tablo 5'de özetlendi. LGSIL'in hasta grubundaki olguların %70'ni oluşturduğu ve bu yüksek oranın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (p<0.05).

126 olgudan biopsi sonuçları servikal premalign veya malign lezyonu işaret eden 30 olgunun servikojenital pap smear sonuçları değerlendirildiğinde 14

Tablo 4. Olguların kullandıkları kontraseptif yöntemler.

Biopsi sonucu	Normal		Patolojik		
	N	%	N	%	
Kontrasepsiyon	Takvim yöntemi, koitus interruptus	7	7.3	6	20
	OKS	29	30.2	2	6.7
	RİA	37	38.5	9	30
	Tubal sterilizasyon	9	9.4	3	10
	Kondom, bariyer	9	9.4	1	3.3
	Diğer (vazektomi, implant, depo enjeksiyonlar vs.)	5	5.2	9	30

Tablo 5. Biopsi sonuçlarının dağılımı.

Biopsi sonuçları	N	%	P
LGSIL	21	70	<0.05
HGSIL	6	20	
Epidermoid Cansinom	3	10	

olgunun hatalı olarak negatif tanı aldığı belirlendi. Bir olgunun ise hatalı olarak LGSIL olarak tanı tespit edildi. Pap smear ile yanlış negatif ve yanlış pozitif tanı alan hastaların dağılımları ve biopsi sonuçları Tablo 6'da özetlendi. Smear ile yanlış negatif tanı alan hastaların dağılımına bakıldığında 13 olgunun LGSIL (%92.8), 1 olgunun HGSIL (%7.2)

Tablo 6. Servikal biopsi ile servikovajinal pap smear sonuçlarının karşılaştırılması.

Biopsi sonuçları	Pap smear sonuçları
LGSIL (n=21)	LGSIL (n=8) Enflamasyon (n=2) (yanlış negatif) Enfeksiyon (n=6) (yanlış negatif) Atrofi (n=1) (yanlış negatif) Normal (4) (yanlış negatif)
HGSIL (n=6)	HGSIL (n=5) Atrofi (n=1) (yanlış negatif)
Epidermoid Karsinom (n=3)	Epidermoid karsinom (n=3)
Normal	LGSIL (n=1) (yanlış pozitif)

olduğu tespit edildi. Smear ile yanlış pozitif tanı (LGSIL) alan 1 olgunun biopsi sonucu normal olarak değerlendirildi. Servikal premalign ve malign lezyonların tanısında pap smearin sensitivitesi %53.33, spesifitesi %98.96, pozitif prediktivitesi %94.11, negatif prediktivitesi %87.15 bulundu. Yanlış pozitiflik %1.04, yanlış negatiflik %46.6 idi. Biopsi sonucu malign olan hiçbir olguya pap smear ile yanlış tanı konmadı. LGSIL tanısında smear'in sensitivitesi %38.09, spesifitesi %99.04, pozitif prediktivitesi %88.88, negatif prediktivitesi %88.88, yalancı pozitifliği %0, yalancı negatifliği %61.90 olarak belirlendi. HGSIL tanısı için aynı oranlar sırası ile %83.3, %100, %100, %99.17, %0, %16.6 olarak belirlendi.

Kolposkopi sonuçları değerlendirildiğinde hasta olguların 29'una doğru tanı koyulduğu gürüldü. Serviksın premalign ve malign lezyonlarının tanısında kolposkopinin sensitivitesi %96.66, spesifitesi %100, pozitif prediktivitesi %100, negatif prediktivitesi %98.97 bulundu. Kolposkopinin yanlış negatiflik oranı %3.33 olarak belirlendi, yanlış pozitif tanı konmadı.

Tablo 7. Servikal biopsi ile kolposkopik bulguların karşılaştırılması

Biopsi sonuçları	Kolposkopi sonuçları
LGSIL (n =21)	Normal olan olgu sayısı = 0 LGSIL dūřünölen olgu sayısı = 21
HGSIL (n =6)	Normal olan olgu sayısı = 1 HGSIL dūřünölen olgu sayısı = 5
Epidermoid Karsinom (n =3)	Normal olan olgu sayısı = 0 Epidermoid Karsinom dūřünölen olgu sayısı= 3
Normal (n = 96)	Normal olan olgu sayısı = 96

Yanlış negatif tanı konan olgunun histopatolojik tanısı HGSIL idi. Kolposkopi ile malign lezyonların tanısında hatalı sonuç elde edilmedi. LGSIL tanısında kolposkopinin sensitivite, spesifite, pozitif prediktivite ve negatif prediktivitesi %100 olarak hesaplandı. HGSIL tanısı için bu değerler sırası ile %83.33, %100, %100, %99.17 idi. Olguların kolposkopi sonuçları ile biopsi sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 7'de özetlendi.

## TARTIşMA

**B** ilindiği gibi serviksın premalign lezyonları 20-34 yař gruplarında gürölmektedir. Serviks karsinomu ise 50-59 yař grubunda gürölmekte, bu durum serviks karsinomunun premalign lezyonların ilerlemesi sonucu oluştuğunu dūřündürmektedir (2,3) alışmamız sonucunda elde ettiğimiz veriler Servikal İntıraepitelial Neoplazilerin derecesi arttıkça hasta yaşının da arttığını gstermiştir. Bu veriler literatürü destekler niteliktedir.

İlk cinsel ilişki yaşının 20'nin altında olması premalign ve malign servikal lezyonlar için majör risk faktörlerinden birisidir (14). Çalışmamızda premalign ve malign servikal lezyon tespit edilen olguların ilk cinsel ilişki yaşları sağlıklı gruptan anlamlı olarak farklı değildi. Bu veriler klasik bilgileri destekle nitelikte değildir, ancak bu durum çalışma grubumuzun sınırlı sayıda hastadan oluşmasına bağlanabilir.

Multiparlarda serviksın premalign ve malign lezyonları için riskin arttığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (15). Çalışmamızda ise hasta grubunda paritenin sağlıklı gruptan anlamlı olarak farklı olmadığının saptanmış olması bu gürüşü desteklememektedir.

Oral kontraseptif (OKS) kullanımının özellikle Serviks Adenokanserleri için risk faktörü olabileceğini belirten yayımlar yanı sıra koruyucu rolü olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (16,17). Baz araştırmacılar ise bu grupta kontrol sıklığının fazla olması nedeni ile servikal intraepitelial lezyonları daha sık yakalandığını bildirmektedir (18). Çalışmamızda hasta grubunda OKS kullanımı %6.7, sağlıklı grupta ise %30.2'dir. Bu sonuç OKS kullanımının risk faktörü olmadığı gürüşünü destekler niteliktedir. Kondom ve diafragm gibi bariyer yöntemler ile servikal premalign ve malign lezyonların azaldığı, RİA

kullanımı ile riskin arttığı bildirilmektedir (1,19,20). Hasta grubunda kondom kullanma oranının düşük (%3.3) olması ise kondomun servikal premalign ve malign lezyonların gelişmesinde koruyucu rol oynayabileceği görüşünü desteklemektedir. Çalışmamızda hasta grubu ile sağlıklı grup arasında RİA kullanımı arasında farkın olmaması ise dikkat çekicidir.

Sigara içmenin de servikal premalign ve malign lezyonlarda cinsel yaşamdan bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmektedir (21). Ancak çalışmamızın sonuçları servikal intraepitelial lezyonu olanlarda sigara içme oranının sağlıklı gruptan anlamlı olarak farklı olmadığını göstermektedir.

Servikal premalign ve malign lezyonların erken teşhisinde katkısı büyük olan pap smear işleminin doğru teknikle yapılması halinde yalancı negatiflik oranı %10-33'dir (22). Çalışmamızda pap smear'in yalancı negatiflik oranı %46.6 olarak belirlendi. Pap smearin sensitivitesi %53.33, spesifitesi %98.96, pozitif prediktivitesi %94.11, negatif prediktivitesi %87.15 bulundu. Pap smearin yalancı negatif sonuçlarının yüksek olmasının sebebi smear alma tekniğinden değerlendirilmesine kadar geçen aşamalarda hatalara bağlı olabilir. Ancak yanlış negatif sonuçların büyük bir bölümü (%92.8) LGSIL yani erken lezyonlara aittir. Yapılmış olan bazı çalışmalarda pap smearin servikal intraepitelial lezyonların nacak %17'sini yakaladığı, bazı çalışmalarda da sensitivitesinin %70, yanlış negatifliğinin %30 olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmalar ayrıca pap smear sensitivitesinin LGSIL'de %61.2, HGSIL'de %88.5 olduğunu belirtmektedir (23,24). Çalışmamızda smearin sensitivitesi LGSIL için %38.09, HGSIL için %83.3 olarak belirlendi. Bu sonuçlar yüksek grade'li lezyonların tanısında smearin güvenilirliğinin daha yüksek olduğunu, yalancı negatif tanı koyulan hastaların büyük oranının düşük gradeli olgular olduğunu göstermektedir.

Pap smear, kolposkopi ve biopsinin karşılaştırıldığı pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar servikal premalign ve malign lezyonların tanısında kolposkopinin sensitivite ve spesifitesinin pap smeardan çok daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur ve bu

çalışmalarda kolposkopi sensitivite ve spesifites %92 ve %97 olarak bildirilmiştir (23,24). Çalışmamızda kolposkopinin sensitivitesi %96.7, spesifites %100 olarak saptandı. Kolposkopi, biopsi ve smearin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise pap smear sonuçlarının kolposkopi ve biopsi ile yüksek oranda uyumlu olduğu belirtilmektedir (25). Gonzalez ve ark.ların yapmış olduğu bu çalışmada smear ile kolposkopi ve biopsi sonuçlarının LGSIL'de %98.5, HGSIL'de ise %100 korele olduğu belirtilmiştir.

Pap smear ile ilgili bu farklı sonuçlar smear alınmasından değerlendirilmesine kadar geçen aşamalarda hatalara bağlı olabilir. Sonuç olarak kolposkopinin tanı değerinin pap smear'e göre daha yüksek olduğunu söyleyebiliriz ancak maliyetinin yüksek oluşu ve poliklinik koşullarında rutin olarak uygulanmasının zorluğu smear kadar yaygın kullanımın kısıtlamaktadır. Pap smearin yanlış negatif tanılarının erken lezyonlara ait olması da bir tarama testi olarak geçerliliğini koruyabileceğini göstermektedir. Pap smear premalign servikal lezyonların taramasında tek başına yeterli değildir. Smearin yetersiz olduğu hallerde kolposkopi kullanılarak yüksek tanı değerlerine ulaşılabilir. Smear, kolposkopi ve biopsi birbirine rakip tanı yöntemleri değil, birbirini tamamlayan tetkiklerdir. Sitolojik inceleme mevcut hastalığın en son kanıtı değildir. Sitolojinin görevi diğer basamakların yani hasta için yapılması gereken klinik ve labaratuvar işlemlerin mümkün olduğunca tartışılması biçiminde oluşmasını sağlamaktır ( 11).

Sonuç olarak, tarama testi olarak sadece pap smear kullanılacaksa yanlış negatifliğin yüksek olduğu hatırlanarak yorumlanması gerektiği ve cinsel olarak aktif kadınlardan yılda bir kez smear alınması gerektiği söylenebilir.

## KAYNAKLAR

1. Armstrong BK, Munoz N, Bosch FX. Epidemiology of cancer of the cervix. In Copleson M (ed), Gynecologic Oncology Second Edition, Volume 1, Churchill Livingstone, Edinburgh London 11, 1992.
2. Petterson F (ed). Annual report on the results of treatment in gynecologic cancer. 22 Volume Stockholm, 1994.
3. Schmidt Matthiesen H, Kühle H. Paenoplasien und Neoplasien der Cervix Uteri. Klinik der Frauenheilkunde und

- Geburtshilfe, Band 11, Urban und Schwarzenberg, München, 3: 129, 1991.
4. Richart RM. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 1968; 10: 748.
  5. Nasiell K, Roger V, Nasiell M. Behavior of mild cervical dysplasia during long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 1986; 5: 665-9.
  6. Benedet JL, Miller DM, Nickerson KG. Results of conservative management of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 10-11.
  7. Anderson ES, Thorup K, Larsen G. Results of cryosurgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 1988; 30: 21-5.
  8. Murdoch JB, Grimshaw RN, Monaghan JM. Loop diathermy excision of the abnormal cervical transformation zone. *Int J Gynecol Cancer* 1991; 1: 105-11.
  9. Wilbanks GD. Cervical Intraepithelial Carcinoma, history detection and treatment in: Sciarra JJ (Ed.): *Gynecology and Obstetrics*. Philadelphia, Harper and Row Pub 1987; 4: 4.
  10. Gusberg SB. Malignant lesions of the cervix uteri in: Danfort DN (Ed): *Obstetrics and gynecology*. Philadelphia, Lippincott Co 1986; 56.
  11. The 1988 Bethesda System for reporting cervical / vaginal cytologic diagnoses: Developed and approved at the National Cancer Institute Workshop in Bethesda, Maryland, December 12-13, 1988, *Human Pathology*, 1990; 21: 704.
  12. Champion MJ, Reid R. Screening for gynecologic cancer. *Obstet Gynecol Clin of N Am* 1990; 17: 695-727.
  13. Van Der Graaf Y, Vooijs GP, Gailard HLJ. Screening errors in cervical cytology screening. *Acta Cytol* 1987; 31: 434.
  14. Lele SB, Piver MS. Cervical dysplasia and cervical in situ carcinoma in: Piver MS (Ed). *Manual of gynecologic oncology and gynecology*. Boston, Little Brown and Co 1989: 5.
  15. Brinton LA, Reeves WL, Brenes MM. Parity as a risk factor for cervical cancer. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 486.
  16. Brinton LA. Editorial commentary. Smoking and cervical cancer. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 958.
  17. Celentano DD, Klassen AC, Weisman CS, Rosenheim NB. The role of contraceptive use in cervical cancer: The Maryland cervical cancer case-control study. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 592.
  18. Negrini BP, Schiffman MH, Kurman RJ. Oral contraceptive use, human papillomavirus infection and risk of early cytological abnormalities of the cervix. *Cancer Res* 1990; 50: 4670.
  19. Hildesheim A, Brinton LA, Maillin K. Barrier and spermicidal contraceptive methods and risk of invasive cervical cancer. *Epidemiology* 1990; 1: 266.
  20. Dietl J, Buchholz F, Semm K. Zur Epidemiologie und Diagnostik der Vor- und Frühformen des Kollumkarzinoms Eine Analyse von 1194 Konisationen. *Geburtsh u Frauenheilk* 1981; 41: 173.
  21. Parazzini F, Vecchia CL, Negri E, Fedele L, Francashi S, Gallota L. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer* 1992; 69: 2276.
  22. Wilkinson EJ. Pap smears and screening for cervical neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 1990; 33: 817.
  23. Milla Villeda RH, Alvarado Zaldivar G, Sanchez Anguiano LF, Barrera Tovar M, Vazquez Arreola I. Colposcopy and cervical biopsy in patients with routine Papanicolaou smear. *Ginecol Obstet Mex* 1997; 65: 235-8.
  24. Gullato G, Margariti PA, Rabitti C, Balsamo G, Vale D, Capelli A, Mancuso S. Cytology, histology and colposcopy in the diagnosis of neoplastic non invasive epithelial lesions of the cervix. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997; 18 (1): 36-8.

Kaan KATIRCIOĞLU  
Tayfun ADANIR  
Atilla ŞENCAN  
Firdevs ÇETİN  
Serdar SAVACI

Atatürk Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Anesteziyoloji ve  
Reanimasyon Kliniği İZMİR

## CERRAHİ ÖNCESİ EPİDURAL YOLDAN UYGULANAN MORFİN HCL'ÜN POSTOPERATİF ANALJEZİ ÜZERİNE ETKİLERİ

The Effects of Epidural Morphine HCL Administration  
Before Surgery on Postoperative Analgesia

### Anahtar Sözcükler:

Preemptif analjezi, alt  
ekstremitte cerrahisi,  
epidural, morfin

### Key Words:

Preemptive analgesia, lower  
extremity surgery, epidural,  
morphine

### ÖZET

Çalışmamızda, major alt ekstremite cerrahisi geçirecek olgulara değişik zaman-  
larda epidural morfin uygulamasının, postoperatif analjezi üzerine etkileri  
araştırıldı.

Alt ekstremitte operasyonu geçirecek 45 olguda birinci gruba (M<sub>1</sub>) cerrahi  
başlangıcından yarım saat önce, ikinci gruba (M<sub>2</sub>) cerrahi başlangıcında, üçüncü  
gruba (M<sub>3</sub>) cerrahi bitiminden yarım saat önce 3 mg morfin epidural kateter  
aracılığı ile uygulandı.

Her üç grupta anestezi, standart genel anestezi uygulaması ile sağlandı. Preemptif  
analjezinin etkisini araştırmak amacı ile grupların postoperatif ağrı skorları, ilk  
ek analjezik gereksinim zamanları ve 24 saatlik toplam analjezik miktarları karşı-  
laştırıldı. 1/2., 1., 6. saatlerde ağrı skorları M<sub>1</sub> grubunda daha düşük bulundu.  
Yine bu grupta ve M<sub>2</sub> grubunda ilk ek analjezik gereksinim zamanı M<sub>3</sub> grubuna  
oranla daha uzun idi. Her üç grupta da önemli bir yan etki görülmedi.

Son yıllarda üzerinde çok durulan preemptif analjezi uygulamasının, daha iyi bir  
postoperatif analjezi sağlama ve yine postoperatif analjezik kullanımını azalt-  
mada etkin bir rolü olduğunu düşünüyoruz.

### SUMMARY

The aim of the present study was to investigate the effects of different timely  
epidural morphine HCL administration on postoperative analgesia.

Forty five patients who had elective lower extremity surgery were included in the  
study. Morphine HCL (3 mg) was administered via epidural catheter to all of  
patients in different times. First group received morphine 30minutes before the  
start of the surgery (M<sub>1</sub>), second group received it at the beginning of the surgery  
(M<sub>2</sub>) and third group received it 30 minutes before the operation ended. A  
standard general anesthesia was applied to all of the patients. Postoperative pain  
scores, the time for the first supplemental analgesic, and the total analgesic  
consumption during 24 hours were compared among the groups.

Yazışma Adresi: Dr. Kaan KATIRCIOĞLU

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Anestezi ve Reanimasyon Kliniği Basinsitesi / İZMİR

Tel (0.232) 244 44 44 / 2623 GSM: (0.532) 574 60 15

E-mail: kaankat@yahoo.com

Pain scores were lower in M<sub>1</sub> group after 30 min., 1st and 6th hours. Patients in M<sub>1</sub> and M<sub>2</sub> groups required supplemental analgesia later than the M<sub>3</sub> group. No serious adverse effects were observed.

It is concluded that preemptive analgesia is effective in providing a satisfactory postoperative analgesia and also may reduce analgesic requirements in the postoperative period.

## GİRİŞ

**A**kut ağrılı hastalıklarda çoğu kez doğru tanı konup etkili sağaltım yapıldığı halde, cerrahi ve travma sonrası şiddetli ağrılara gerekli önem verilmemektedir. Cerrahi sonrası ağrı, cerrahi travmayla başlayıp, doku iyileşmesi ile sona eren akut bir ağrıdır. Yetersiz tedavisi sonucu, cerrahi girişim ve strese bağlı pulmoner, kardiovasküler, gastrointestinal ve üriner disfonksiyon, kas metabolizması ve fonksiyonunda bozulma, nöroendokrin ve metabolik değişiklikler meydana gelebilir. Cerrahi sonrası ağrı tedavisinde amaç, hastanın ağrısını en aza indirmek, derlenmeyi kolaylaştırmak, yan etkilerden kaçınmak veya etkili bir şekilde önlemek ve tedaviyi ekonomik olarak rantabl kılmak olmalıdır. Ağrılı uyarandan önce yapılan analjezi, ağrılı uyarandan sonra yapılacak analjeziye göre, oluşacak ağrıyı daha etkin bir şekilde engelleyebilir ya da azaltabilir mi? Ağrı bilgisi konusundaki son gelişmeler "Preemptif Analjezi" (önleyici analjezi) fenomeninin temelini oluşturmuştur. Bu çalışmada, major alt ekstremitte cerrahisi geçirecek olgulara değişik zamanlarda epidural morfin uygulamasının, postoperatif analjezi üzerine etkileri araştırıldı.

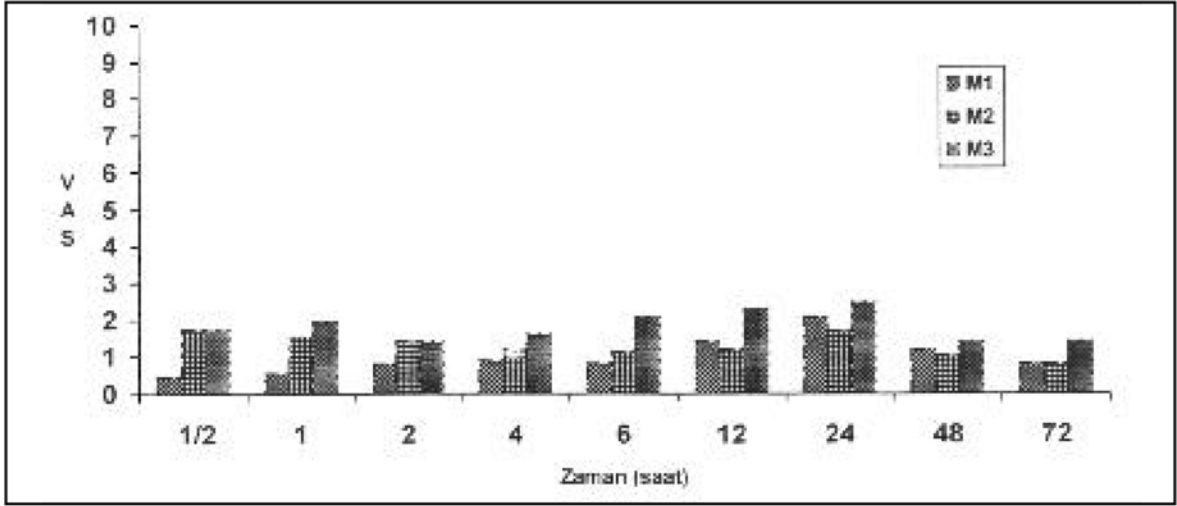
## GEREÇ VE YÖNTEM

**H**astanemizde elektif majör ortopedik alt ekstremitte operasyonu uygulanacak ASA I-II grubunda 45 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar operasyona alınmadan 1 saat önce 0.15 mg kg<sup>-1</sup> diazepam (İM) ile premedike edildiler. Operasyon salonunda antekübital venlerinden 18 G branül ile girilip %0.9' luk NaCl infüzyonuna başlandı. Başlangıç sistolik, diastolik ve ortalama arter basınçları (SAB, DAB, OAB), ve kalp atım hızları (KAH) kaydedildi. L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub> ya da L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub> aralığından 17 numara Touhy iğne ile sıvı ile direnç kaybı tekniği kullanılarak epidural aralığa girildi. 18 numara epidural kateter yerleş-

tirildi. Kateterden 2 ml %2'lik lidokain test dozu olarak verilir 5 dakika beklendi. Hastalar randomize olarak 15'er kişilik üç gruba ayrıldı. 1. gruba (M<sub>1</sub>) cerrahi başlangıcından 30 dk önce, 2. gruba (M<sub>2</sub>) cerrahinin başlangıcında, 3. gruba (M<sub>3</sub>) cerrahinin bitiminden 30 dk önce, 3 mg Morfin Hcl 10 ml NaCl içinde epidural kateter aracılığı ile verildi. Tüm hastalara anestezi yöntemi olarak genel anestezi uygulandı. 2 mg/kg diprivan, 0.6 mg/kg atrakuryum bezilat uygulamasını takiben trakeal entübasyon gerçekleştirildi. Anestezi idamesi %50 O<sub>2</sub>, %50 N<sub>2</sub>O ve %1 isofluran ile sağlandı. Operasyon süresince hastalara ek analjezik uygulanmadı. Operasyon bitiminde gerek görülen hastalar için 0.06 mg/kg<sup>-1</sup> neostigmin ve 0.02 mg/kg<sup>-1</sup> atropin sülfat ile deküarizasyon yapıldı. Peroperatif dönemde ve postoperatif 24 saat hastalar "Datascop Passport Model EL" ile monitörize edildiler. SAB, DAB, OAB, KAH, O<sub>2</sub>SAT, EKG ve ETCO<sub>2</sub> izlemleri yapıldı. Postoperatif dönemde 1/2., 1., 2., 4., 6., 12., 24. 48 ve 72. saatlerde hastalardan ağrılarını Vizüel Ağrı Skalasına (VAS) göre değerlendirmeleri istendi. Epidural morfin uygulamasına rağmen postoperatif dönemde ek analjezik gereksinimi olan hastalara 50 mg meperidin İM olarak uygulandı; gerektiğinde aynı doz tekrar edildi. İlk analjezik uygulama zamanı ve toplam meperidin dozu hesaplandı. 72 saatlik izlemde görülen yan etkiler kaydedildi. Elde edilen verilerin değerlendirilmesinde istatistiksel yöntem olarak nominal verilerde Chi-Square, interval verilerde Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney testleri kullanıldı. Analizler %95 güven aralığında yapıldı. p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

**G**rupların demografik verileri arasında anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 1). Her üç grubun postoperatif 72 saatlik VAS ağrı skorları ortalaması



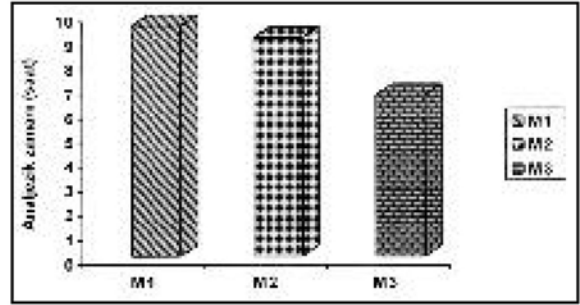
Grafik 1. Grupların zamana göre ortalama VAS değerleri.  
1/2 saat: M1 < M2 = M3, 1. saat: M1 < M3, 6. saat: M1 < M3, p < 0.05

değerleri ve standart sapmaları Grafik 1'de gösterilmiştir. Buna göre grupların zamana göre VAS değerleri kıyaslandığında 1/2. saatte; M<sub>1</sub> (0.467) ile M<sub>2</sub> (1.733) grubu arasındaki fark (p=0.0225), M<sub>1</sub> ile M<sub>3</sub> (1.733) grubu arasındaki fark (p=0.0171), 1. saatte M<sub>1</sub> (0.533) ve M<sub>3</sub> (1.933) grupları arasındaki fark (p=0.0055) ve 6. saatte M<sub>1</sub> (0.8) ve M<sub>3</sub> (2.067) grupları arasındaki fark (p=0.018) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. 2., 4., 12., 24., 48. ve 72. saatlerde ise VAS değerleri açısından her üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır.

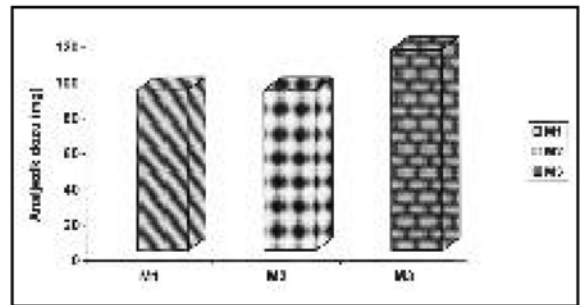
Tablo1. Demografik veriler.

Parametre	M <sub>1</sub> (n=15)	M <sub>2</sub> (n=15)	M <sub>3</sub> (n=15)
Yaş	30.4±13.6	30.6±10.2	30.1±7.9
Cins (E/K)	13/2	14/1	14/1
ASA (I/II)	12/3	12/3	13/2
Uzunluk (cm)	169.9±7.3	168.0±4.8	169.6±6.9
Operasyon süresi (dk)	104.7±76.9	87.6±27.5	105.6±36.1

Postoperatif ilk ek analjezik gereksinim zamanları (saat) kıyaslandığında M<sub>1</sub> (9.5), M<sub>2</sub> (9) gruplarının M<sub>3</sub> (6.65) grubu ile aralarındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.044), (p=0.046) (Grafik 2). Postoperatif 24 saatte uygulanan toplam analjezik miktarları ortalama değerleri M<sub>1</sub> (90 mg), M<sub>2</sub> (90 mg), M<sub>3</sub> (113 mg) olarak bulunmuştur (Grafik 3). Her üç grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı



Grafik 2. Grupların ilk ek analjezik gereksinim zamanları.  
M3 < M1, M2 p < 0.05



Grafik 3. Grupların 24 saatlik toplam ek analjezik miktarları.

bulunmamıştır. Epidural morfin uygulamasına bağlı postoperatif yan etki insidansları Tablo 2'de verilmiştir. M<sub>2</sub> ve M<sub>3</sub> gruplarında birer hastada arteriyel oksijen saturasyonlarında geçici olarak %90'nın altına düşüş saptanmıştır. Her iki hasta da bir girişim yapılmadan normal değerlere dönmüşlerdir. Yan



etkiler açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.

Tablo 2. Grupların yan etki insidansları (hasta sayısı).

Yan etki	M <sub>1</sub>	M <sub>2</sub>	M <sub>3</sub>
Solunum depresyonu	0	1	1
İdrar retansiyonu	5	4	3
Bulantı	4	2	2
Kusma	2	1	0
Kaşıntı	2	2	1
Sedasyon	2	0	0

## TARTIŞMA

**P**reemptif analjezi, son yıllarda üzerinde çok durulan ve birçok araştırmaya kaynak olan bir konudur. Çeşitli analjezik ajanlar, değişik kombinasyonları ve birçok analjezi yöntemi preemptif analjezi yönünden araştırılmış ve araştırılmaktadır.

Morfin, epidural uygulamada en sık kullanılan ve en iyi araştırılmış analjeziklerden biridir. Epidural analjezi amacıyla kullanıldığında etkisi 30 dakikada başlar, 6-24 saat sürer (2). 24 saate kadar uzayabilen bir etki süresi olması sadece tek doz epidural morfin ile yeterli bir postoperatif analjezi oluşturulabileceğini gösterir. Alt ekstremitte cerrahisi sonrası analjezide önerilen epidural morfin dozu minimum 2 mg'dır (3,4). Bu nedenle bizim çalışmamızda da 3 mg'lık standart bir doz kullanıldı. İnsizyon anında morfinin analjezik etkisinin başlamış olması için preemptif analjezi grubuna (M<sub>1</sub>) morfin cerrahi başlangıcından yarım saat önce uygulandı. Aynı doz insizyon anında uygulanan grupta (M<sub>2</sub>) ise etkinin insizyon sonrası yarım saatte ortaya çıkması sağlandı. Böylece ilk yarım saat içindeki insizyon ve diğer ağrılı uyaranlar santral sinir sistemine ulaştıktan sonra etki başladı. Üçüncü grupta (M<sub>3</sub>) ise cerrahi bitiminde etki başlayacak şekilde son sütürlerden yarım saat önce morfin uygulandı. Böylece operasyon süresince tüm ağrılı uyaranlar santrale sinir sistemine ulaşmış oldu. Bu şekilde üç grupta değişik derecelerde santral hipereksitabilite oluşturuldu ve morfin uygulamasında zamanlamanın postoperatif analjezi üzerine etkisi karşılaştırıldı. Postoperatif 1/2., 1., 6. saatlerde grupların ağrı skorlarında anlamlı farklılıklar bulun

du. Her üç saatte de preemptif analjezi grubu (M<sub>1</sub>) ağrı skorları daha düşüktü. Yine postoperatif ilk analjezik gereksinim zamanı M<sub>1</sub> ve M<sub>2</sub> gruplarında M<sub>3</sub> grubuna oranla anlamlı derecede daha uzun bulundu. Yan etkiler her üç grup içinde kabul edilebilir düzeydeydiler. Bu sonuçlar ağrılı uyaranlardan önce uygulanan opioid reseptör agonistlerinin uzamış spinal hiperaktiviteyi önlediğini veya en azından azalttığını gösteren Dickenson ve Woolf'un deneyse çalışmaları ile uyumludur (5,6). Bulgularımız aynı zamanda preamputasyon ağrısının ortadan kaldırılması ile fantom ve güdük ağrı insidanslarının azaltıldığını gösteren klinik gözlemler ve cerrahi travma öncesi uygulanan analjezik ajanlar ile postoperatif ağrının azaltıldığını belirten klinik çalışmalar ile de uyumludur (7-16). Mc Quay, Carroll ve Moore'ur retrospektif nonrandomize çalışmasında değişik ekstremite operasyonlarında preoperatif opioid premedikasyonu ve değişik sinir blokları yapılan ve yapılmayan olgular kıyaslanmıştır. Preemptif analjezi yapılar olgularda postoperatif ortalama analjezik gereksinim zamanı belirgin derecede uzamış ve daha iyi analjezi elde edilmiştir (8). Prospektif randomize bir çalışmada preoperatif insizyonel lokal anestezi infiltrasyonu yapılan olgularda, aynı uygulama yapılmayan diğer olgulara oranla daha iyi ve daha uzun bir postoperatif analjezi sağlanmıştır (9). Bir çok çalışmada preoperatif sinir bloğu veya opioid uygulanan gruplarda uygulanmayan gruplara oranla postoperatif ağrı değerleri ve analjezik gereksinimlerinde önemli farklılıklar saptanmıştır (8-12). Bu durumda preemptif analjezinin santral hiperaktivite ve hipereksitabiliteyi önlemedeki etkinliği rol oynayabilir. Ancak tüm bu çalışmalarda preoperatif uygulanan aynı yöntemin postoperatif uygulanması ile kıyaslama yapılmamıştır. Bu durum preemptif analjezi etkinliği hakkında şüphe uyandırabilir. Katz ve arkadaşları tarafından torakotomi yapılan olgularda cerrahi öncesi ve insizyon sonrası 15. dakikada epidural 4 mg/kg fentanil uygulaması ile yapılan bir çalışmada postoperatif 48 saatlik bir sürede ağrı skorlarında ve uygulanan toplam analjezik miktarlarında preemptif analjezi lehine anlamlı farklar saptanmıştır. Bu çalışmada da aynı doz iki değişik zamanda uygulanmıştır (14) Bizim çalışmamızda da aynı doz üç değişik zamanda

uygulanmıştır. Çalışmamızın Katz'n çalışmasıyla birlikte, preemptif analjezinin etkinliğini göstermede daha doğru bir metod ile yapıldığına inanıyoruz.

Bazı çalışmalarda preemptif analjezi etkinliği gösterilememiştir (17-21). Nonsteroid antiinflamatuar ajanlarla da preemptif analjezi çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalarda da sonuçlar çelişkilidir (15,22).

Çalışmamızda postoperatif 1/2., 1. ve 6. saatlerde M<sub>1</sub> grubunun ağrı skorlarındaki düşüklük ve yine bu grupta ve M<sub>2</sub> grubundaki postoperatif ilk analjezik gereksinim zamanındaki uzama preemptif analjezinin santral hipereksitabiliteyi önleyebildiğini veya en azından azaltabildiğini göstermektedir. M<sub>3</sub> grubu için ortalama ilk analjezik gereksinim zamanı 6.65 saattir. Bu durumda bu gruba diğer gruplardan daha önce ek analjezik uygulanmaya başlanmıştır. Böylece daha yüksek olabilecek ağrı skorları diğer grupların ağrı skorları seviyelerine indirilmiştir. Bu durum postoperatif 6. saatten sonra ağrı skorlarında gruplar arası anlamlı farklılık bulunmamasını açıklamaktadır. Epidural morfin etki süresi daha önce belirtildiği gibi 6-24 saat olarak verilmektedir (2). Bu durumda 6. saat sonrasında morfinin oluşturduğu afferent baraj ortadan kalkmaya başlayabilir. Dahl ve Kehlet, santral sensitizasyonun sadece peroperatif dönemde oluşmadığını, yara bölgesindeki kalıcı inflamasyon ve hiperanaljezi sonucu postoperatif dönemde de tetiklenebileceğini öne sürmüşlerdir (23). Bu durumda preoperatif dönemde verilen epidural morfinin oluşturduğu antinosseptif blok santral nöronlarda oluşan sensitizasyonu önlemede bir süre sonra yetersiz kalabilir. Bizim çalışmamızda her üç grupta postoperatif 24 saatlik toplam analjezik miktarları arasında anlamlı fark bulunmaması bu şekilde açıklanabilir. Aynı durum bazı preemptif analjezi çalışmalarında bulunan negatif sonuçlara da açıklama getirmektedir. Ayrıca bu çalışmalarda santral sensitizasyonu önleyecek yeterli afferent blokajın sağlanamadığına inanıyoruz.

Sonuç olarak, preoperatif dönemde epidural yoldan verilen morfin, cerrahi insizyon sırasında veya postoperatif dönemde verilen aynı dozlardan daha iyi bir postoperatif analjezi sağlamaktadır. Bunun sonucunda postoperatif dönemde ilk analjezik gereksinim

zamanı da uzamaktadır. Morfin bu etkisini, insizyon ile başlayıp cerrahi süresince devam eden ağrılı uyarıların omurilik arka boynuz nöronlarında oluşturduğu sensitizasyon ve hipereksitabiliteyi önleyerek göstermektedir. Postoperatif ağrı özellikle bazı hasta gruplarında önemli komplikasyonlara neder olabilir. Bu nedenle postoperatif analjezinin her hastaya uygulanması gerektiğine ve preemptif analjez yöntemlerinin bu konu içinde önemli bir yer tuttuğuna inanıyoruz.

## KAYNAKLAR

1. Bonica JJ, Ready LB. The Management of pain second edition; P: 1974. 1975, 1990.
2. Martin S, Salbaing J, Blaise G, Tetrault JP, Tetrault L. Epidural morphine for postoperative pain relief: a dose-response curve. *Anesthesiology* 1982; 56: 423-426.
3. Reiz S, Ahlin J, Ahrenfeldt B, Andersson M, Andersson S. Epidural morphine for postoperative pain relief. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1981; 25: 111-114.
4. Dickenson AH, Sullivan AF. Subcutaneous formalin induced activity of dorsal horn neurones in the rat: Differential response to an intrathecal opiate administered pre or post formalin. *Pain* 1987; 30: 349-360.
5. Woolf CJ, Wall PD. Morphine sensitive and morphine insensitive actions of C fibre input on the rat spinal cord. *Neurosci Lett* 1986; 64: 221-5.
6. Bach S, Noreng MF, Tjellden NU. Phantom limb pain in amputees during the first 12 months. Following limb amputation, after preoperative lumbar epidural blockade. *Pain* 1988; 33: 297-301.
7. MC Quay HJ, Carrol D, Moore RA. Postoperative orthopaedic pain the affect of opiate premedication and local anaesthetic blocks. *Pain* 1988; 33: 291-295.
8. Tverskoy M, Cozacov C, Ayache M, Bradley EL, Kissin I. Postoperative pain after inguinal herniorrhaphy with different types of anesthesia. *Anesthesia and Analgesia* 1990; 70: 29-35.
9. Buggedo GJ, Carcamo CR, Mertens RA, Dagnino JA, Munoz HR. Preoperative precutaneous ilioinguinal and iliohypogastric nerve block with 0.5% bupivacaine for postherniorrhaphy pain management in adults. *Regional Anesthesia* 1990; 15: 130-133.
10. Jeebles JA, Reilly JS, Gutierrez JF, Bradley EL, Kissin I. The effect of pre-incisional infiltration of tonsils with bupivacaine on the pain following tonsillectomy under general anesthesia. *Pain* 1991; 47: 305-308.
11. Narchi P, Benhamou D, Fernandez H. Intraperitoneal local anaesthetics for shoulder pain after day-case laparoscopy. *Lancet* 1991; 338: 1569-1570.

12. Koskinen R, Tigerstedt I, Tammisto T. The effect of preoperative alfentanil on the need for immediate postoperative pain relief. *Acta Anaesthesiologica* 1991; 35(suppl.96):021.
13. Katz J, Kavanagh BP, Sandler AN, Nierenberg M, Boylan JF, Friedlander M, Shaw BF. Preemptive Analgesia, Clinical evidence of neuroplasticity. Contributing to postoperative pain. *Anesthesiology* 1992; 77: 439-446.
14. Dupuis R, Lemay H, Bushnelle MC, Duncan GH. Preoperative flurbiprofen in oral surgery: A method of choice in controlling postoperative pain. *Pharmacotherapy* 1988; 8: 193-200.
15. Smith CM, Guralnick MS, Gelfand MM, Jeans MF. The effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on post cesarean pain. *Pain* 1986; 27: 181-193.
16. Ejlersen E, Anderson HB, Eliassen K, Mogensen TA. Comparison between pre and postincisional lidocaine infiltration on postoperative pain. *Anesthesia and Analgesia* 1992; 74: 494-498.
17. Dierking G, Dahl JB, Konstrup J, Dahl A, Kehlet H. Effect of pre vs postoperative inguinal field block on postoperative pain after herniography. *British Journal of Anaesthesia* 1992; 68: 344-348.
18. Dahl JB, Hansen BL, Hjortso NC, Erichsen CJ, Moiniche S, Kehlet H. Influence of timing on the effect of continuous extradural analgesia with bupivacain and morphine after major abdominal surgery. *British Journal of anaesthesia* 1992; 69: 4-8.
19. Kiss IE, Kilian M. Does opiate premedication influence postoperative analgesia? A prospective study. *Pain* 1992; 48: 157-158.
20. Murphy DF, Medley C. Preoperative indomethacin for pain relief after thoracotomy: Comparison with postoperative indomethacin. *British Journal of Anesthesia* 1993; 70: 298-300.
21. Dahl JB, Kehlet H. The value of preemptive analgesia in the treatment of postoperative pain *British Journal of Anaesthesia* 1993; 70: 434-439.

Mustafa PESKERSOY  
Turgut ÖZZEYBEK  
Taner AKGÜNER  
Yalçın KARAHAN  
Mehmet Ali ÖNAL

Atatürk Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi 4. Genel Cerrahi Kliniği,  
İZMİR

## SUBİLEUSLARDA OPERASYON KARARI

### Operational Decision on Subileus Cases

#### Anahtar Sözcükler:

Subileus, obstrüksiyon

#### Key Words:

Subileus, obstruction

#### ÖZET

İncebarsak obstrüksiyonları (İBO), en sık hastaneye başvuru nedenlerinden biridir. Biz çalışmamızda Ocak 1990 - Aralık 1999 dönemi içerisinde İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. Genel Cerrahi Kliniğine subileus tanısı olarak yatırılan 520 hastadan etyolojisi saptanamayıp operasyonsuz tedavi edilen, ameliyat edilerek batında yapışıklık saptanan ve daha önce ameliyat geçirmiş olan 406'sının dosyalarını retrospektif olarak inceledik. Yaş ortalaması 55 olan olguların, 108(%27)'i kadın, 298(%73)'i erkekti. Başvuru öncesinde %25'i Kolorektal, %22'si jinekolojik, %18'i appendektomi veya herniorafi ameliyatı olmuşlardı. %9 olgu daha önce hiç ameliyat olmamıştı. Olguların %53'ü ilk, %30'u ikinci, %17'si ikiden fazla subileus atağı geçirmişti. 131(%32) olgu ameliyatla tedavi edildi. Ameliyatla (%9) veya ameliyatsız (%8) tedavi edilenlerin recurrens oranı benzerdi. Bulgularımız bize subileus tanısı alan hastalarda tedavide barsak nekrozuna yol açmadan hastanın izlenmesi ve operasyon zamanına iyi karar verilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

#### SUMMARY

Small bowel obstructions is one of the leading causes of hospital admissions. In this study, we have retrospectively examined 406 of 520 patients who had a diagnosis of subileus, treated without operations or diagnosed adhesions in the operations and had an operations on his past history. Average age was 55, of these 108(27%) was female, and 298(78%) was male. Before hospital admissions they had 25 per cent colorectal, 22 per cent gynecologic, 18 per cent appendectomy or herniorrhaphy operation. 9 per cent of the cases never had an operation. On 53 per cent of cases it was the first, on 30 per cent the second and on 17 per cent more than two, subileus attack was reported, on their medical records. 131(32%) of these patients treated operatively. The recurrence rates were similar with or without operation, 9 percent to 8 percent respectively. Our findings suggested us that patients who diagnosed subileus, must be carefully looked up, in order not to cause a bowel necrosis and a good decision for timing the operation is needed.

Yazışma Adresi: Dr. Mustafa PEŞKERSOY  
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
4. Genel Cerrahi Kliniği Basınsitesi / İZMİR

## GİRİŞ

**B**arsak tıkanmalarının %80'i ince barsak düzeyinde gelişir. Her yaşta görülebilirse de, orta ve ileri yaşlarda sıklık giderek artar. Barsak tıkanması etyopatogenez açısından mekanik (dinamik) ve paralitik (adinamik) olarak iki başlık altında ele alınabilir. Mekanik tıkanmada, barsak lümeninin organik bir lezyon nedeniyle kapanması sonucu içeriğin distale geçişinin duraksaması söz konusudur. Paralitik tıkanmalarda ise herhangi bir organik lezyon olmaksızın barsak hareketlerinin çok çeşitli nedenlerle durması söz konusudur (1). Akut ince barsak tıkanmalarının (İBT) en sık nedeni yapışıklıklardır. Genel olarak laparotomi yapılan hastaların yaklaşık %4-5'inde görülürken, total kolektomi geçirenlerde bu oran %10-20'ye varır. Yapışıklıklara bağlı İBT gelişmiş olan hastaların %5-15'inde daha sonraki yapışıklıklara bağlı ikinci bir İBT görülür (2,3). Çalışmamızda kliniğimize subileus tanısıyla yatırılan hastaların klinik seyri, risk faktörleri, uygulanan tedavi yöntemleri, rekürrens sıklığı retrospektif olarak incelendi sonuçlarımız literatürle karşılaştırıldı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

**O**cak 1990 - Aralık 1999 dönemi içerisinde İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. Genel Cerrahi Kliniği'ne subileus tanısı alarak yatırılan hastaların dosyaları araştırıldı. Etiyolojisinde kolon patolojileri ve malignite saptanan olgular çalışmaya alınmadı. Etiyoloji saptanamayan operasyonsuz tedavi edilen olgular, ameliyat edilerek batında yapışıklık saptanan olgular ve daha önce ameliyat edilmiş subileus olguları çalışmaya alındı. Günlük gözlem notları, radyolojik bulguları, operatif bulguları ve patoloji raporları değerlendirildi. Elde edilen veriler üzerinde hastaların yaş, cins, hastanede yatış süresi, uygulanan tedavi, operasyon tipi, postoperatif komplikasyonları ve daha önce aynı nedenle başka hastanelere müracaat edip etmediği, ettiyse süreleri irdelenerek sonuçlar literatürle karşılaştırıldı.

## BULGULAR

**İ**zmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. Genel Cerrahi Kliniği'nde on yıllık dönemde 520 olgunun subilus tanısıyla yatırıldığı saptandı. Etyo-

lojisinde kolon patolojileri ve malignite saptanan olgular çalışmadan çıkartılarak, etioloji saptanamayan operasyonsuz tedavi edilen, ameliyat edilerek batında yapışıklık saptanan ve daha önce ameliyat edilmiş 406 olgu çalışmaya alındı. Yaş ortalaması 55 olan 108(%27)'i kadın, 298(%73)'i erkek olguların yıllara göre cinsiyet dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Olguların yıllara ve cinslere göre dağılımı.

Yıllar	Kadın	Erkek	Toplam
1990	12	33	45
1991	9	26	35
1992	13	22	35
1993	10	27	37
1994	8	35	43
1995	11	31	42
1996	12	18	30
1997	8	26	34
1998	14	41	55
1999	11	39	50
Toplam	108	298	406

Olgularımızdan 214(%53)'ü ilk kez bu yakınmalarının olduğunu ifade ederken, 120(%30)'si ikinci kez, 72(%17)'si ikiden fazla aynı yakınmalarla daha önce tedavi gördüklerini belirtmişlerdi.

Olgularımızın 162(%40)'si daha önce bir kez ameliyat olmuşlardı. 130(%32)'u iki, 57(%14)'si üç ve 20(%5)'si üçten fazla operasyon geçiren olgularımız 37(%9) tanesi daha önce hiç ameliyat olmamıştı.

Çalışmaya alınan daha önce ameliyat geçiren 369 olgunun 18(%5)'i son bir ay içinde ameliyat geçirmişti. İzlem öncesinde geçirdikleri ameliyattan sonraki geçen süreye göre olgularımızın dağılımı Tablo 2'de

Tablo 2. İzlem öncesinde geçirdikleri ameliyattan sonra geçen süreye göre olguların dağılımı.

Operasyondan sonra başvuru süresi	Olgu Sayısı	(%)
Bir ay içinde	18	5
Bir ay - bir yıl	92	25
Bir yıl - beş yıl	123	33
Beş yıl - on yıl	40	11
On yıl - yirmi yıl	45	12
Yirmi yıldan fazla	51	14
Toplam	369	100

Tablo 3. Daha önce ameliyat geçirmiş olguların geliş zamanlarına göre dağılımı.

Operasyon / Süre (yıl)	>1	1-5	5<	Bilinmeyen	Toplam	(%)
Kolorektal	36	35	20	1	92	25
Jinekolojik	31	25	25	-	81	22
Appendektomi+Herniorafi	10	17	28	12	67	18
Kolesistektomi+Gastrektomi	17	28	28	-	73	20
Diğer	16	18	19	3	56	15
Toplam	110	123	120	16	369	100

verilmiştir. Çalışmamızda daha önce geçirilen ameliyatın türü incelendiğinde en sık kolorektal ve jinekolojik ameliyatlardan sonra subileus semptomlarının geliştiği gözlemlendi. Olguların 92(%25)'si kolorektal, 81(%22)'i jinekolojik, 67(%18)'si appendektomi veya herniorafi, 73(%20)'ü gastrik veya bilier, 56'sı (%18) diğer türden operasyonlar geçirmişlerdi. Olguların geçirdikleri operasyonlara göre geliş sürelerinin dağılımı Tablo 3'te gösterilmiştir.

406 olgunun 131(%32)'i ameliyatla tedavi edilirken, 275(%68)'i tıbbi tedaviyle rahatlamışlardır. Çalışmaya alınan kadınların 45(%42)'i, erkeklerin 86(%29)'sı ameliyatla tedavi edilmişlerdir.

Ameliyatsız tedavi edilen 275 olgunun 23(%8)'ünün daha sonra tekrar müracaat ettiği, bu olgulardan üçünün ameliyat edildiği, 11 olgunun üçüncü kez başvurduğu ve operasyonsuz tedavi edildikleri saptandı.

Hastalarımızın tedavi yöntemleri incelendiğinde; olguların 131(%32)'inin operatif tedavi olduğu, 1. kez başvuran hastaların %36'sının operasyona alındığı görüldü. Opere edilen olgulardan 73(%56)'ünde multipl yapışıklık, 58(%44)'inde tek bir bant üzerinde dönme şeklinde yapışıklık olduğu saptandı. Operasyon olarak 112(%85) olguda yapışıklıkların açılması ve 19(%15) olguya ince barsak rezeksiyonu yapıldığı görüldü. Strangülasyon görülen 19(%15) olgumuz vardı. Bunların 14 tanesi ilk kez müracaat eden olgularıdır.

Operasyon sonrası hastanede yatış süresi ortalama 12 gündü. Ameliyat olmayan olgularda bu süre dört gündü. Operasyon sonrasında 4(%3) hasta exitus olmuştur. Ameliyatla tedavi edilen 131 olgudan 37(%28)'sinde görülen 48 komplikasyonun dağılımı

Tablo 4'de verilmiştir. Komplikasyon görülen hastaların yaş ortalaması 67 idi.

Tablo 4. Komplikasyonların dağılımı.

Gelişen Komplikasyonlar	Sayısı	(%)
Yineleyen obstrüksiyon	9	7
Respiratuar sistem	13	10
Kardiak sistem	5	4
Renal sistem	7	5
Gastrointestinal sistem	8	6
Yara yeri enfeksiyonu	6	5

## TARTIŞMA

Geçirilmiş batın ameliyatı, batın içi yapışıklık için predispozandır. Bizim serimizin %40'ını bir kez ameliyat olan, %32'sini iki defa ameliyat olan hastalar oluşturuyordu. %9 olguda da geçirilmiş bir operasyon hikayesi yoktu. Kadavralar üzerinde otopsilerle yapılan bir çalışmada yapışıklık saptanan olguların %67'sinin daha önce bir operasyon geçirdiği, buna karşın %28'inin hiç operasyon geçirmedeği halde yapışıklık oluştuğu saptanmıştır (4).

Serimizde subileus nedeniyle müracaat eden hastaların %32'sinin ameliyatla tedavi edildiği görülmüştür. Operasyon oranı çeşitli serilerde %20 ila %60 arasında değişmektedir (5-13).

Kadınların %42'si, erkeklerin ise %29'u operasyonla tedavi edilmişlerdir.

Tekrarlama sıklığı göz önüne alındığında ameliyatla tedavi edilenlerin %7'si, ameliyatsız tedavi edilenlerin %8'i tekrar müracaat etmiştir. Bu oranları Barkan ve ark. (14); %20 ve %40, Landercasper ve ark. (11), %40

olarak vermişlerdir. Bizim serimizde tekrar müracaatların bu kadar az olması hastaların başka merkezlere başvuruda bulunmuş olabileceklerini düşündürmektedir.

Operasyonda subileus nedeni olarak saptanan yapışıklığın %44 olguda tek band şeklinde, %56 olguda ise multipl yapışıklık tarzında olduğu görülmüştür. Mucha'nın (8) serisi de bu oranları destekler niteliktedir.

Hastaları operasyona alma zamanı açısından görüşler değişmektedir; hemen operasyona almak gerektiğini savunan cerrahlar (15-17) olduğu gibi, barsak dekompresyonu ile birlikte hastanın öncelikle izlenmesini savunan cerrahlarda (6,13,14,18-20) vardır. İzlenen olgularda strangülasyon bulguları gelişmeden operasyona karar vermek önemlidir.

Bizer ve ark. 72 saate kadar izledikleri tüm olgularının %15'inde srangülasyon bildirirken fitiğe bağlı izledikleri olgularında bu oranın %33 olduğunu vurgulamışlardır. Sosa ve ark. 48 saat izledikleri olgularında %35 operasyon kararı verdiklerini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda olgularımızın %15'inde strangülasyon görülmüştür. Ameliyat öncesi geçen izlem süresi çeşitli yayınlarda en fazla 12 saat ile 5 gün arasında değişmektedir (6,10,12,21). Bizim serimizde bu süre ortalama 18 saattir.

Sonuç olarak subileus ön tanısı ile yatırılan olguların izlenmesi ve operasyonlarında peritoneal irritasyon bulgularının ortaya çıkmasından önce operasyona karar verilmesinin doğru olacağını ve tekrarlayan başvurularda hastanın tekrar hastaneye başvurma şansının yüksek olduğunun bilinmesi gerektiği kanısındayız.

## KAYNAKLAR

- Alexander W. Conservative operations for Crohn's disease of the small bowel. *World J Surg* 1985; 9: 945-51.
- Fabri PJ. Re-operation for small intestinal obstruction. *Surg Clin N Am* 1991; 71: 131-46.
- Holden WD. Intestinal obstruction. *Gastroenterol Clin of N Am* 1988; 17: 317.
- Weibel MA, Majno G. Peritoneal adhesions and their relation to abdominal surgery. A postmortem study. *Am J Surg* 1973; 126: 345-53.
- Tanphiphat C, Chittmitraprap S, Prasopsunti K. Adhesive small obstruction. A review of 321 cases in a Thai hospital. *Am J Surg* 154, 283-7. 1987.
- Seror D, Feigin E, Szold A, Alweis TM, et al. How conservatively can postoperative small bowel obstruction be treated? *Am J Surg* 1993; 165: 121-6.
- McEntee G, Pender D, Mulvin D, et al. Current spectrum of intestinal obstruction. *Br J Surg* 1987; 74: 976-80.
- Mucha P. Small intestinal obstruction. *Surg Clin North Am* 1987; 67: 597-620.
- Bizer LS, Liebling RW, Delany HM, Gliedman ML. Small bowel obstruction: the role of non-operative treatment in simple intestinal obstruction and predictive criteria for strangulation obstruction. *Surgery* 1981; 89: 407-13.
- Brolin RE, Krasna MJ, Mast BA. Use of tubes and radiographs in the management of small bowel obstruction. *Ann Surg* 1987; 206: 126-33.
- Landercasper J, Cogbill TH, Merry WH, et al. Long-term outcome after hospitalization for small-bowel obstruction. *Arch Surg* 1993; 128: 765-71.
- Hofstetter SR. Acute adhesive obstruction of the small intestine. *Surg Gynecol Obstet* 1981; 152: 141-4.
- Wolfson PJ, Bauer JJ, Gelernt IM, Kreel I, Aufses AJ. Use of the long tube in the management of patients with small-intestinal obstruction due to adhesions. *Arch Surg* 1985; 120, 1001-6.
- Barkan H, Webster S, Ozeran S. Factors predicting the recurrence of adhesive small-bowel obstruction. *Am J Surg* 1995; 170: 361-5.
- Zadeh BJ, Davis JM, Canizaro PC. Small bowel obstruction in the elderly. *Am Surg* 1985; 51, 470-3.
- Fabri PJ, Rosemurgy A. Reoperation for small intestinal obstruction. *Surg Clin North Am* 1991; 71: 131-46.
- Shatila AH, Chamberlain BF, Webb WR. Current status of diagnosis and management of strangulation obstruction of the small bowel. *Am J Surg* 1976; 132: 299-303.
- Assalia A, Schein M, Kopelman D, Hirshberg A, Hashmonai M. The therapeutic effect of oral Gastrografin in adhesive, partial small-bowel obstruction: a prospective randomized trial. *Surgery* 1994; 115: 433-7.
- Stewardson RH, Bombeck CT, Nyhus LM. Critical operative management of small bowel obstruction. *Ann Surg* 1978; 187: 189-93.
- Brolin RE. Partial small bowel obstruction. *Surgery* 1984 95: 145-9.
- Sosa J, Gardner B. Management of patients diagnosed as acute intestinal obstruction secondary to adhesions. *Am Surg* 1993; 59: 125-8.

Buket ŞENTOP\*  
Fatma TANELİ\*\*  
Serdar BİÇEROĞLU\*\*\*  
Fisun ERCİYAS\*

\* Department of Biochemistry  
and Clinical Biochemistry,  
Ataturk Training Hospital, Izmir,  
Turkey

\*\* Department of Biochemistry  
and Clinical Biochemistry, Celal  
Bayar University Faculty of  
Medicine, Manisa, Turkey

\*\*\* Department of Cardiology,  
Ataturk Training Hospital, Izmir,  
Turkey

## DETECTION OF MINOR MYOCARDIAL INJURY BY CARDIAC TROPONIN I LEVELS DURING SUCCESSFUL PERCUTANEOUS TRANSLUMINAL CORONARY ANGIOPLASTY WITH STENTING

Stent Uygulanan Perkütanöz Transluminal Koroner  
Anjiropati Uygulamasında Minör Myokardiyal Hasarın  
Kardiak Troponin I İle Saptanması

### Key Words:

Cardiac troponin I, minor  
myocardial ischemia,  
percutaneous transluminal  
coronary angioplasty

### SUMMARY

There has been recent evidence that percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) may cause minor ischemic alterations in myocardium. In the present study, we aimed to evaluate the possible effect of PTCA on myocardium and to evaluate the minor myocardial injury via serum cardiac troponin I (cTnI) levels in patients with unstable angina pectoris and stable angina pectoris. Serum cTnI, CK, and CK-MB were determined in 21 patients with coronary artery disease who underwent successful PTCA. Blood samples were collected before the operation, at the 8th and 24th hour after the interventional procedure. Patients were grouped as unstable angina pectoris (n=9) and stable angina pectoris (n=12) patients. The electrocardiographic and echocardiographic investigations were performed by a single observer simultaneously to evaluate the clinical correlation of the markers. Ten healthy subjects comprised the control group. The serum cTnI levels began to increase at 8th hour and reached peak levels at 24th hour after PTCA. Cardiac troponin I levels in 12 cases were over the threshold either before or after the procedure, however CK-MB levels of only 3 cases were over the threshold during the same period. In evaluation of PTCA patients, cTnI levels were observed to be significantly (p=0.019) increased at 24th hour compared to preoperative values however CK and CK-MB levels did not show any significant alterations, simultaneously. Conclusion: In the present study, no difference in serum cardiac troponin I levels were found between stable angina pectoris and unstable angina pectoris patients in stenting after successful PTCA operation. We observed that PTCA may cause minor damage in myocardium; and serum cTnI level is more sensitive and specific for monitoring minor myocardial injury than the conventional markers.

Yazışma Adresi: Dr. Fatma TANELİ

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi

Biyokimya Anabilim Dalı MANİSA

Tel: (0.236) 232 58 89 / 325 Fax: (0.236) 237 02 13

GSM: (0.533) 519 48 38 E-posta: fatma.taneli@bayar.edu.tr



## ÖZET

### Anahtar Sözcükler:

Kardiak troponin I, minör myokardiyal hasar, perkütan transluminal koroner anjioplasti

G ünümüzde, perkütan transluminal koroner anjioplasti (PTCA) uygulamasının myokard üzerindeki minor iskemik değişikliklere neden olabileceği konusunda kanıtlar saptanmıştır. Çalışmamızda, PTCA'nın myokard üzerine etkisinin incelenmesi ve stabil ve anstabil angina pectoris tanısı almış hastalardaki minor myokardiyal hasarı değerlendirmek amacıyla serum kardiak troponin I (cTnI) düzeylerindeki değişikliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Koroner arter hastası olan ve başarılı PTCA operasyonu geçiren 21 hastada serum cTnI, kreatin kinaz (CK) düzeyleri ölçülmüştür. Hastalardan operasyondan hemen önce, operasyon sonrası 8. ve 24. saatlerde kan örnekleri alınmıştır. Hastalar anstabil angina pectoris (n=9) ve stabil angina pectoris (n=12) olmak üzere sınıflandırılmışlardır. Elektrokardiografik ve ekokardiografik incelemeler eşzamanlı olarak tek bir gözlemci tarafından yapılmış ve biyokimyasal parametrelerle korelasyonlan değerlendirilmiştir. On sağlıklı birey kontrol grubu olarak seçilmiştir. Serum cTnI düzeyleri PTCA sonrası 8. saatte artmaya başlamış ve 24. saatte en üst noktasına ulaşmıştır. Serum cTnI ve CK-MB düzeyleri tüm olgularda operasyon öncesi normal değerlerde bulunmuştur. 12 olguda cTnI düzeyleri operasyondan önce ya da operasyondan hemen sonra eşik değerlerin üzerinde saptanmış iken yalnızca 3 olguda CK-MB düzeyleri eşik değerlerin üzerinde saptanmıştır. Çalışmamızda PTCA hastalarında, cTnI düzeylerinde 24. saatte anlamlı (p= 0.019) artış saptanırken aynı hastalarda CK ve CK-MB düzeylerinde anlamlı değişiklikler saptanmamıştır.

Sonuç olarak, çalışmamızda, başarılı PTCA operasyonlarından sonra stabil ve anstabil angina pectoris olan olgularda serum cTnI düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. PTCA'nın myokard da minor hasara yol açabileceği ve serum cTnI düzeylerinin bu myokardiyal hasarı değerlendirmede diğer kullanılan rutin markerlara göre daha hassas olduğu kanısına varılmıştır.

## INTRODUCTION

Myocardial infarction has long been a subject of research in cardiology and clinical biochemistry. Within the past few years, a number of new phrases, micro-infarction, minor cardiac damage and non-ischemic cardiac damage have been frequently used and discussed since cardiac troponin I (cTnI) was introduced. Using this sensitive and specific biomarker it is now possible to detect minor cardiac damage occurring in different clinical settings: spontaneous, trauma, thermal injury, septic shock, or during cardiovascular surgery. The advent of this marker also opens a subject on the pathophysiologic aspect of non-ischemic cardiac damage that has not yet been fully understood and verified (1). The aim in this present study is to evaluate the diagnostic significance of serum Creatine kinase (CK), Creatine kinase MB fraction (CK-MB) and cardiac troponin I levels in preoperative and postoperative period and

to investigate further the possible differences between stable angina pectoris and unstable angina pectoris patients during and after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) operations.

## MATERIALS AND METHODS

### Subjects

Twenty one patients (5 females, 16 males) with coronary artery disease, who underwent successful percutaneous transluminal coronary angioplasty at the cardiology department comprised the study group. The mean age of the patients were 58 years (46-71 years). Twelve patients were classified as Stable Angina Pectoris II (SAP II) according to the Canadian Cardiovascular Association Criteria and 9 patients were classified as unstable angina pectoris type II-B-II (UASP II-B II) according to the Braunwald Unstable Angina Criteria (2). Stenting to single artery was performed to all the patients in the study

group. Ten healthy volunteers with no cardiovascular disease with physical examination, electrocardiographic and echocardiographic results were included into the control group.

### Methods

Blood samples were collected immediately before and at 8 and 24 hour after PTCA. Cardiac troponin I (positive, >0.2 ng/ml) and CK-MB (positive, >25 U/L) and total CK levels were assessed to evaluate the possible alterations during the postoperative period. Cardiac troponin I was measured by enzyme-amplified chemiluminescence method on analyser (IMMULITE<sup>®</sup>, Diagnostic Products Corp., Los Angeles, CA, USA), where as total CK, and CK-MB levels were assessed by spectrophotometric and immunoinhibition methods respectively, on analyser (Olympus Au 600, Japan) with commercial reagents (Olympus System Reagent kits, Southall Middlesex, Ireland). Intra-assay variation and interassay variation of cTn I were 2.1% and 6.3% respectively. Electrocardiographic (ECG) and echocardiographic (ECHO) investigations were performed and evaluated by the same cardiologist simultaneously at 0, 8 and 24 hours.

### Statistical analysis

Normally distributed data are expressed as mean and standard deviation (SD). All comparisons of non-parametric data were carried out with a Mann Whitney-U test. All calculations were made using SPSS for Windows (SPSS Inc., Chicago, USA). Statistical analysis were performed using two-tailed student t-test and p values <0.05 were confirmed as significant.

## RESULTS

The demographic data of the patients are summarized in Table 1. We found no significant changes on serum CK and CK-MB levels between preoperative 8 hour and 24 hour after PTCA (Table 2). Basal CK and CK-MB levels were not different at the study and control groups. Similarly, no significant alterations were observed in CK and CK-MB levels and CK/CK-ME ratio in the study and the control groups. No significant statistical difference was found in cTnI levels between the preoperative (0.24±0.12 ng/ml) and 8h (0.71±0.77 ng/ml) and between 8h (0.71±0.77 ng/ml) and 24h (1.14±1.65 ng/ml) and between preoperative

Table 1. Demographic data of the patients undergoing PTCA operation and control group.

	Study Group n=21	Control Group n=10
Female	5 (%23.8)	3 (%30)
Male	16 (%76.2)	7 (%70)
Mean Age of Females (years)	60.2	49.0
Mean Age of Males (years)	58.2	58.1
Unstable angina	9 (%42.8)	None
Stable angina	12 (%57.1)	None
Coronary stenting performed on single artery	21 (%100)	None
ECG changes	Remained constant in 21cases (%100)	Normal
ECHO findings	Changed in 3 cases of USAP (%14)	Normal

Table 2. Results of serum CK, CK-MB, CK/CK-MB and cTnI during PTCA operation in all patients and same parameters in the healthy control group.

	Preoperative n=21	Postop. 8h n=21	Postop. 24 h n=21	Control group n=10
CK (U/L)	89.19 ± 14.11	84.07 ± 16.57	84.28 ± 14.74	84.10 ± 29.77
CKMB (U/L)	11.00 ± 3.47	10.61 ± 3.04	12.23 ± 5.34	13.10 ± 2.02
CK / CKMB	9.04 ± 3.44	8.84 ± 3.82	8.23 ± 3.74	6.41 ± 3.23
cTnI (ng/ml)	0.24 ± 0.12 *	0.77 ± 0.71	1.65 ± 1.14 *	0.20 ± 0.00

Data are given as mean ± standard deviation. \* p= 0.019

Table 3. Serum CK, CK-MB, CK/CK-MB and cTnI levels in stable angina pectoris group, unstable angina pectoris group and the control group.

	Preoperative results		Postop. 8h results		Postop 24 h results		Control n=10
	SAP n=12	USAP n=9	SAP n=12	USAP n=9	SAP n=12	USAP n=9	
CK (U/L)	83.91 ± 14.99 <sup>a</sup>	96.22 ± 9.54 <sup>a</sup>	79.66 ± 14.56	90.44 ± 13.30	81.75 ± 17.00	94.11 ± 13.83	84.10 ± 29.77
CKMB(U/L)	11.50 ± 3.52	10.33 ± 3.50 <sup>b</sup>	10.91 ± 3.28	10.22 ± 2.81	12.83 ± 6.57	11.44 ± 3.28	13.20 ± 1.98 <sup>b</sup>
CK/CKMB	8.10 ± 3.20	10.27 ± 3.53 <sup>c</sup>	8.3 ± 4.17	9.55 ± 3.42	8.72 ± 4.2	9.78 ± 4.15	6.45 ± 2.30 <sup>c</sup>
cTnI (ng/ml)	0.25 ± 0.15 <sup>d</sup>	0.22 ± 0.05 <sup>e</sup>	0.69 ± 0.73	0.74 ± 0.86	1.30 ± 2.16 <sup>d</sup>	0.98 ± 0.87 <sup>e</sup>	0.20 ± 0.01
ECG (%)	Normal in 10 patients  %83	Abnormal results in 9 patients  %100	Constant in all patients  %100	Constant in 8 patients  %88	Constant in all patients  %100	Constant in 8 patients  %88	Normal
ECHO (%)	Normal in 10 patients  %83	Abnormal results in 5 patients  %55	Constant in all patients  %100	Constant in 6 patients  %66	Constant in all patients  %100	Constant in 6 patients  %66	Normal

Data are given as mean ± standard deviation.

SAP: Stable Angina Pectoris, USAP: Unstable Angina Pectoris, ECG: Electrocardiographic examination percent of normal or constant finding to all patients in specified group of patients,

ECHO: Echocardiographic examination percent of normal or constant finding to all patients in specified group of patients.

<sup>a</sup> p=0.035 (Mann-Whitney U Test) Preoperative results of SAP and USAP patients.

<sup>b</sup> p=0.058 (Mann-Whitney U Test) Preoperative USAP and control group.

<sup>c</sup> p=0.018 (Mann-Whitney U Test) Preoperative USAP patients and control group.

<sup>d</sup> p=0.032 (Mann-Whitney U Test) Preoperative and postoperative 24th h of SAP patients.

<sup>e</sup> p=0.041 (Mann-Whitney U Test) Preoperative and postoperative 24th h of USAP patients.

and control group. We found a significant increase in cTnI levels at 24 h ( $0.24 \pm 0.05$  vs  $1.14 \pm 1.65$  ng/ml,  $p=0.019$ ) in comparison to preoperative values, where as CK and CK-MB levels did not show any significant alterations, simultaneously.

When we compare the stable angina pectoris (SAP) patients to unstable angina pectoris patients (USAP) no statistical difference were detected between any of the parameters at preoperative, 8h and 24 h samples except at comparison of preoperative CK levels ( $p=0.035$ ) in SAP and USAP patients (Table 3). We found that in SAP and USAP patients cTnI values were not significantly different from each other in any of the groups. However, both in SAP and USAP patients cTnI levels were significantly higher at postoperative 24h levels than the preoperative levels ( $p=0.032$ ), ( $p=0.041$ ), respectively.

## DISCUSSION

It is suggested that after PTCA operation, at about 20% of patients elevated CK or CK-MB isoform is observed (3). Such elevations have been associated with increased risks for death, myocardial infarction (MI) and repeat revascularization (3,4). A recent study by Stone et al. (5) of 7.147 patients with systematically collected CK-MB after PTCA suggested that the relationship with in-hospital death may be manifest only at higher CK-MB levels. Compared with CK or CK-MB, the cardiac troponins are more specific biomarkers of myocardial necrosis and may be more sensitive in detecting myonecrosis after PTCA (6). Elevated creatine kinase-MB is prognostically important after PTCA, but the diagnostic significance of elevated cTnI after PTCA and the time of the elevation is rather uncertain.

In recent studies elevations of CK and CK-MB levels following PTCA have been used as a prognostic marker (4,7). Elevation of CK and CK-MB enzymes after PTCA has been shown up to %20 in some studies (6). In our study, we found no statistical increase in total CK and CK-MB levels in our patients. We also found no complications after PTCA and all patients were discharged uneventfully on postoperative first day.

In recent years the gold standard parameter CK-MB in detecting myocardial ischemia was replaced by cardiac troponin I and have also been proposed as a better marker than lactate dehydrogenase isoenzyme-1 in late ischemic events (8-11). Compared with CK or CK-MB, cardiac troponins are more specific biomarkers of myocardial necrosis and may be more sensitive in detecting myonecrosis after PTCA (12,13). cTnI is an inexpensive and widely applicable tool that offers reliable prognostic information for the risk stratification of patients undergoing PTCA in acute coronary syndromes. But only little information have been proposed in cTnI levels after PTCA (14,15). It has been shown that after myocardial ischemia cTnI has started to increase at 4-6th hours and stayed elevated up to 6-8 days (16). Thus it was shown in different studies that in detecting minor myocardial damage cTnI is the most sensitive marker (17, 18). CK-MB levels have been elevated at 2nd hour after endomyocardial biopsy, 4±2 hour after endomyocardial cardioversion and at 24 hour after angioplasty (19). It has been concluded that after PTCA CK-MB elevation could not be detected where as cTnI elevation could easily be detected at the 8th hour serum samples. In our study we observed similar findings that although, no alterations were found at CK-MB levels, we observed significant increases at cTnI levels at postoperative 24th h samples.

Our results verify these data such as the preoperative CK, CK-MB levels were normal in all patients and cTnI levels were normal. At 8 th hour after PTCA, 3 patient's (14.2%) and at 24 th hour 9 patient's (42.8%) cTnI levels significantly increased. Serum CK levels did not increased above the reference ranges in any of the patients. In only one patient serum CK-MB level increased at 24th hour. In a

recent study, it was stated that heparinised plasma revealed lower cardiac troponin I levels than the serum samples (20). Thus it is known that heparin has an half-life of 6 hours so to avoid the heparinised plasma interference; we planned to obtain serum samples at 8th and 24th hours in our study.

## CONCLUSION

In the present study, no difference in serum cardiac troponin I levels were observed between stable angina pectoris and unstable angina pectoris patients in stenting after successful PTCA operation. We are of the opinion that, PTCA may cause minor damage in myocardium; and serum cTnI level is more sensitive and specific for monitoring minor myocardial injury than the conventional markers.

## REFERENCES

1. Harris BM, Nageh T, Marsden JT, Thomas MR. Comparison of troponin T and I and CK-MB for the detection of minor myocardial damage during interventional cardiac procedures. *Ann Clin Biochem* 2000; 37: 764-769.
2. Braunwald E. Unstable angina: A classification. *Circulation* 1989; 80: 410-414.
3. Califf RM, Abdelmeguid AE, Kuntz RE, Popma J, Davidson C. Myonecrosis after revascularization procedures. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 241-251.
4. Abdelmeguid A, Topol E, Whitlow P, Sapp S. Significance of mild transient release of creatine kinase-MB fraction after percutaneous coronary interventions. *Circulation* 1996; 94: 1528-1536.
5. Stone GW, Mehran R, Dangas G, Lansky AJ, Kornowski R, et al. Differential impact on survival of electrocardiographic Q-wave versus enzymatic myocardial infarction after percutaneous intervention: a device-specific analysis of 7147 patients. *Circulation* 2001; 104: 642-647.
6. Castanellani A, Soffiati G, Vincenzi M. Troponin T, troponin I and creatine kinase-MB mass after elective coronary stenting. *Coron Artery Dis* 1996; 7: 535-540.
7. Kong T, Davidson C, Meyers S, Tauke J. Prognostic implication of creatine kinase elevation following elective coronary artery interventions. *JAMA* 1997; 277: 461-466.
8. Bhayana V, Henderson AR. Biochemical markers of myocardial damage. *Clin Biochem* 1995; 28: 1-29.
9. Jaffe AS, Landt Y, Parvin CA. Comparative sensitivity of cardiac troponin I and lactate dehydrogenase isoenzymes for diagnosing acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1996; 42: 1771-1776.

10. Stromme JH, Johansen O, Brekke M. Markers of myocardial injury in blood following PTCA: a comparison of CK-MB cardiospecific troponin T and troponin I. *Scand J Clin Lab Invest* 1998; 58: 693-699.
11. Katrukha A, Bereznikova A, Filatov V, Esakova T. Biochemical factors influencing measurement of cardiac troponin I in serum. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 1091-1095.
12. Antman E, Tonosijevic M, Thompson B, Schoctman M. Cardiac-specific troponin-I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 1996; 335: 1342-1349.
13. Olatidoye A, Wu A, Feng Y, Waters D. Prognostic role of Troponin T versus I in unstable angina for cardiac events with meta-analysis comparing published studies. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1405-1411.
14. Garbarz E, Lung B, Lefeure G, Makita Y, Farah B. Frequency and prognostic value of cardiac Troponin I elevation after coronary stenting. *Am J Cardiol* 1999; 84: 515-518.
15. Saadeddin SM, Habbab MA, Sabki SH, Ferns GA. Detection of minor myocardial injury after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty with or without stenting. *Med Sci Monit* 2000; 6: 708-712.
16. Cummings B, Cummings P. Cardiac specific troponin I radio-immunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1987; 113: 1333-1344.
17. Saadeddin SM, Habbab MA, Sabki SH. Minor myocardial injury after elective uncomplicated succesful PTCA with or without stenting detection by cardiac troponins. *Cathete: Cardiovasc Interv* 2001; 53: 188-192.
18. Saadeddin SM, Habbab MA, Sabki SH, Ferns GA. Detection of minor myocardial injury after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty with or without stenting. *Med Sci Monit* 2000; 6: 708-712.
19. Oh JK, Shub C, Ilstrup DM, Reeder GS. Creatine kinase release after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty with or without stenting. *Med Sci Monit* 2000; 6: 708-712.
20. Stiegler H, Fischer Y, Jaine F. Lower cardiac troponin T and I results in heparin-plasma than in serum. *Clin Chem* 2000; 46: 1338-1344.

Muharrem ÇOCUK  
Yavuz ONAY  
Tayfun ADANIR  
Kaan KATIRCIOĞLU  
Serdar SAVACI

Atatürk Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi Anesteziyoloji ve  
Reanimasyon Kliniği, İZMİR

## POSTOPERATİF İNTRAVENÖZ PCA İLE TRAMADOL UYGULANAN HASTALARDA BULANTI - KUSMANIN ÖNLENMESİNDE DEXAMETAZON, METOKLOPRAMİD VE TROPİSETRON'UN KARŞILAŞTIRILMASI\*

The Comparison of Dexamethasone,  
Metoclopramide and Tropisetron for Preventing  
Nausea-Vomiting in Patients Whom Administering IV  
Tramadol Postoperatively

\* Bu çalışma 2002 TARK Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

### Anahtar Sözcükler:

Postoperatif ağrı tedavisi,  
tramadol, bulantı – kusma,  
tropisetron, deksametazon,  
metoklopramid

### Key Words:

Postoperative pain  
management, tramadol,  
nausea-vomiting,  
tropisetron, dexamethasone,  
metoclopramide

### ÖZET

**P**ostoperatif ağrı tedavisinde uygulanan tramadolün oluşturduğu bulantı kusmanın önlenmesinde deksametazon, metoklopramid ve tropisetronun etkinliğini araştırmak amacı ile, genel anestezi altında elektif total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi operasyonu geçiren ASA 1-3 grubunda 15-65 yaş arası her iki cinsten hastalara postoperatif HKA ile tramadol uygulandı. Bulantı- kusma gelişen 60 olgu çalışmaya alındı. Hastalar rast gele 20'şerli üç gruba ayrıldı. Antiemetik olarak birinci gruba dexametazon, ikinci gruba metoklopramid, üçüncü gruba tropisetron uygulandı. Postoperatif 0, 15, 30, 60. dakika ve 2, 4, 8, 12, 24. saatlerde SAB, DAB, OAB, KAH, VAS ağrı, sedasyon skalası, yan etkiler ve bulantı kusmaları izlendi.

Her üç grupta SAB, DAB, OAB, KAH, VAS, sedasyon değerlerinde benzerlik gözlenmesine karşın I. Grupta 60. dakika, II. Grupta 30. dakika. III. grupta 15. dakikadan itibaren bulantı-kusmayı önlemede kendi içlerinde anlamlılık gözlemlendi.

Postoperatif HKA ile IV tramadol uygulamasının neden olduğu bulantı-kusmanın tedavisinde tropisetronun diğer ajanlara göre daha etkin olduğu kanısındayız.

### SUMMARY

**T**he aim of this study is to search the efficacy of dexamethasone, metoclopramide, and tropisetron preventing nausea-vomiting due to tramadol which is administered for postoperative pain.

ASA 1-3 status and 15-65 years old patients, who underwent TAH+BSO under general anesthesia, were administered IV tramadol via PCA postoperatively. Sixty patients who had nausea-vomiting were included the study. The patients were randomly divided into 3 groups. In the first group (n=20) dexamethasone, in the second (n=20) group metoclopramide and in the third group (n=20) tropisetron

Yazışma Adresi: Dr. Tayfun ADANIR

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği Basınsitesi / İZMİR  
Tel: 244 44 44 / 2602 - 2380 E-mail: tadanir@turk.net

were used as antiemetic drug. SAP, DAP, MAP, HR, VAS of pain, sedation scala, adverse effects and nausea-vomiting were searched at 0., 15., 30., 60. Minutes and 2., 4., 8., 12., 24. hours postoperatively.

Although there were similar results for SAP, DAP, MAP, HR, VAS of pain, sedation scala and adverse effects in all groups, preventing nausea-vomiting was succeed at 60. minute, 30. minute and 15. minute in the first, second, and third groups respectively.

In our opinion, tropisetron is more effective than dexamethasone and metoclopramide for treatment nausea-vomiting due to administering IV tramadol via PCA postoperatively.

## GİRİŞ

Postoperatif ağrı, cerrahi travma ile başlayan ve doku iyileşmesi ile giderek azalan akut bir ağrıdır. Hastada sıkıntı, depresyon, bulantı-kusma ve anksiyete yaratan bu ağrı, önemli fizyopatolojik değişikliklere neden olmaktadır

Anesteziyle ilişkili hayatı tehdit edici komplikasyonların giderek azalması sonucunda araştırmacılar cerrahiye takiben ortaya çıkan sık ve sıkıntı yaratan semptomlara yöneldiler. Postoperatif bulantı kusma (POBK)'da bunlardan biridir. Bununla beraber birçok araştırmacı POBK sendromunu tedavi gerektirmeyen küçük bir sorun olarak görerek tüm enerjilerini postoperatif ağrıyı etkili olarak dindirebilmeye adanmışlardır. Buna karşılık bazı araştırmacılarda POBK'yı operasyonun kendisinden bile daha zayıf düşürücü olduğunu belirtmektedirler. Bu komplikasyon sadece rahatsızlık verici veya can sıkıcı olmakla kalmaz, ciddi boyutlarda olduğu zaman, sütürlerde zorlanmaya, yara iyileşmesinde gecikmeye, kanamaya, elektrolit dengesizliklerine, dehidratasyona ve çok daha ciddi olarak mide içeriğinin pulmoner aspirasyonuna neden olur.

Çalışmamızın amacı; tramadol ile postoperatif etkin analjezi sağlanmış hastalarda önemli sorun olan bulantı-kusmanın giderilmesi üzerine antiemetik ajanların (Dexametazon, Metoklopramid, Tropisetron) etkinliğini araştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Total Abdominal Histerektomi + Bilateral Salpingo Oofektomi (TAH + BSO) uygulanan ASA I-III risk grubuna giren 15-65 yaş arası her iki

cinsten hastalar çalışmaya alındı. Morbit obez, hipotansif ve kontrolsüz hipertansiflerle, belirgin aritmi, bradikardi (kalp atım hızı 60/dk ve altı) ve dal bloğu gibi kardiyak ileti defekti olanlar, belirgin akciğer böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu bulunanlar, ağrı tedavisi görenler, anti psikiyatrik kullananlar ve kooperasyon kurmakta zorluk çekilen hastalar ve postoperatif bulantı-kusması olmayan hastalar çalışmaya alınmadı.

Postoperatif HKA ile tramadol uygulanan hastalardan bulantı-kusma gelişen 60 olgu çalışmaya alındı.

Tüm hastalar bir gün önceden preoperatif vizitte değerlendirilirken yapılacak uygulama hakkında bilgilendirildi ve izinleri alındı. Ayrıca postoperatif dönemde ağrılarını değerlendirecekleri vizüel analog skalası (VAS) (Tablo 1) ve kullanacakları HKA cihazı (Abbot Pain Management Provider) hakkında bilgi verildi.

Tablo 1. Vizüel Analog Skalası.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0 Hiç ağrı yok										
10 Dayanılmaz ağrı										

Operasyondan 30 dakika önce üç gruptaki olgulara premedikasyon amacıyla, diazepam 10 mg (i.m) ve atropin 0.5 mg (i.m) uygulandı. Olguların tümüne periferik damar yolu açıldıktan sonra ameliyat süresince %0.9 NaCl solüsyonu verildi. Tüm olgular operasyon sırasında monitorize (non invaziv sistolik ve diyastolik arter basınçları, EKG ve transkütan oksijen saturasyonu) edildi. Preoksijenizasyondan sor

ra anestezi induksiyonu %2.5'lük tiyopental 7 mg/kg (i.v) ve sisatrakuryum besilat 0.15 mg/kg (i.v) ile sağlandı. Anestezi idamesi %50 N<sub>2</sub>O, %50 O<sub>2</sub> ve %1-2 sevofluran ile devam ettirildi. Kas gevşetici gerektiğinde sisatrakuryum besilat 0.05 mg/kg (i.v) uygulandı ve tidal volümleri 10 ml/kg, solunum sayıları 10 soluk/dak.; ins/eks. oranları 1:2 olacak şekilde tüm hastalar mekanik olarak ventile edildi.

Hastalar operasyon bitimini izleyerek, 0.03 mg/kg neostigmin 0.01 mg/kg atropin sülfat (i.v) ile dekü-rarizasyon yapıldı, ekstübasyon sonrası yüz maskesi ile %100 O<sub>2</sub> solutularak hastalar uyandırıldı. Yeterli derlenme sağlandıktan sonra hastalar postoperatif bakım ünitesine alındı. Postoperatif bakım ünitesinde ağrı tedavisi için, HKA cihazı ile İ.V tramadol yükleme dozu 50 mg, bazal infüzyon 5 mg/saat, bolus doz 20 mg, kilitli kalma süresi 20 dakika olacak şekilde programlandı.

Gruplar HKA ile tramadol sonrası bulantı-kusması olanlar 20'şerli olarak ayrıldı. Bulantı-kusmayı önlemek amacıyla uygulanan ilaçlara göre gruplandırıldı. Bulantı-kusması olanlara ilaçlar bolus olarak uygulandı

Grup I : Dexametazon 8 mg İ.V

Grup II : Metoklopramid 10 mg İ.V

Grup III : Tropisetron 5 mg İ.V gruplandırıldı.

Her üç grupta da postoperatif dönemde i.v tramadol infüzyonundan önce (0. saat = bazal değer) ve ilk dozdan 15 dakika sonra, ayrıca 30., 60., dakikalar ve 2.,4.,8.,12.,24. saatlerde; ağrı düzeyi (VAS ile), bulantı-kusma (skala olarak 0= yok, 1= bulantı, 2= kusma), sedasyon skoru (Ramsey Sedasyon Skalası ile Tablo 2), kalp atım hızı (KAH), sistolik arter basıncı (SAB), diastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB), transkütan oksijen saturasyonu (SpO<sub>2</sub>) kaydedildi; ayrıca tüm uygulama boyunca

Tablo 2. Ramsey Sedasyon Skalası.

1- Sinirli, ajite ve / veya huzursuz hasta
2- Koopere, oryante ve sakin hasta
3- Uykuya eğilimli sadece komutlara uyan hasta
4- Uyuyan, glabellaya vurma veya yüksek sese hemen yanıt veren hasta
5- Uyuyan, glabellaya vurma veya yüksek sese yavaş yanıt veren hasta
6- Bu uyarılara hiç yanıt vermeyen hasta.

görülen yan etkiler de (solunum depresyonu, aşırı sedasyon, terleme, baş dönmesi, kaşıntı) kaydedildi.

Sonuçlar ANOVA, Mann-Whitney Testi, Paired T, Cochran Q Testi, Kruskal-Wallis Testi, Oneway testleri ile değerlendirildi.. P< 0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Yapılan istatistiksel incelemede hastaların yaş, boy, ağırlık ve cinsiyet ortalamaları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05), (Tablo 3).

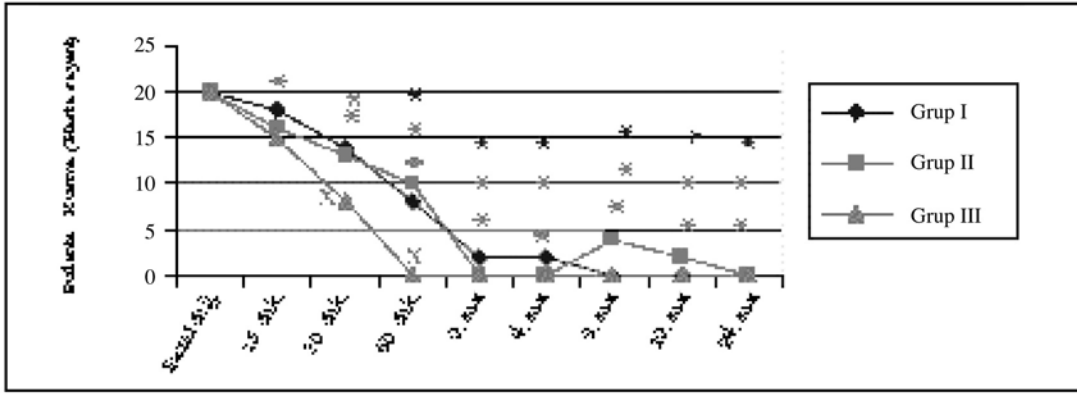
Vakaların SAB, DAB, OAB Ortalamaları karşılaştırıldığında grup içi ve gruplar arasında bazal değer ile diğer ölçümler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05). KAH ortalamaları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05). Gruplar kendi içinde bazal KAH değeri ile diğer zamanlarda ölçülen KAH'ları karşılaştırıldığında 2., 4., 8., 12., 24. saatlerde başlangıç değere göre farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05).

Grupların zamana göre bulantı-kusma değerleri incelendiğinde; III. grup (tropisetron grubu) 15. dakika ve sonraki zaman dilimleri içinde bulantı-kusmayı önlemede kendi içinde istatistiksel anlamlılık göster-

Tablo 3. Çalışmaya katılan hastaların demografik verileri.

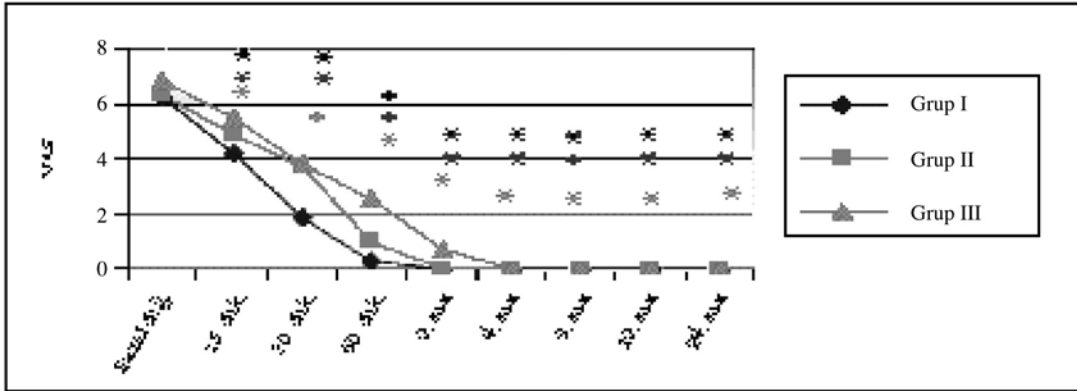
	Yaş (yıl)	Boy (cm)	Vücut Ağırlığı (kg)	Cinsiyet (E/K)
Grup I (n=20)	43.9 ± 11.8	160 ± 6.8	69.2 ± 10.9	5/15
Grup II (n=20)	47.3 ± 12.1	166 ± 6.0	68.6 ± 8.47	12/8
Grup III (n=20)	50.2 ± 11.3	163 ± 5.9	68.9 ± 9.2	11/9





Grafik 1. Grupların zamana göre bulantı-kusma grafiği.

\* p<0.05 grup içi anlamlılık, \* p<0.05 grup içi anlamlılık, \* p<0.05 grup içi anlamlılık, x p<0.05 gruplar arası anlamlılık



Grafik 2. Gruplar arası VAS değerlerinin zamana göre değişim grafiği.

\* p<0.05 grup içi kontrol değerine göre anlamlı düşüş, \* p<0.05 grup içi kontrol değerine göre anlamlı düşüş,  
\* p<0.05 grup içi kontrol değerine göre anlamlı düşüş

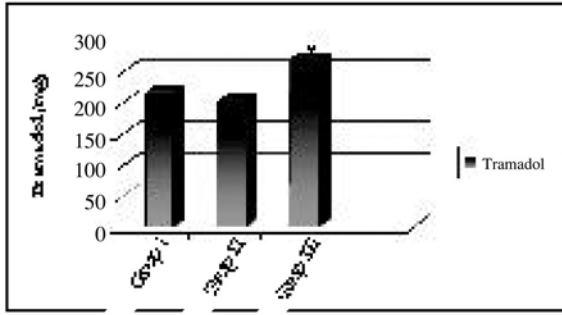
mektedir (p<0.05). Grup II (metoklopramid) 30. dakika ve sonraki zaman dilimleri içinde istatistiksel anlamlılık göstermektedir (p<0.05). Grup I (dexametazon) 60. dakika ve sonraki zaman dilimleri içinde istatistiksel anlamlılık göstermektedir (p<0.05). Gruplar arası karşılaştırmada grup III 30. ve 60. dakikalarda diğer gruplara göre istatistiksel anlamlılık göstermektedir (p<0.05) (Grafik 1).

Gruplar arası VAS değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde 15. dakikadan sonraki ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir (p<0.05). Grupların postoperatif dönemdeki 0., 3 0., 60. dakikalardaki ve 2., 4.,

8., 12., 24. saatlerdeki VAS değerleri Grafik 2'de gösterilmiştir.

Gruplar aralarında, kullanılan tramadol miktarları açısından karşılaştırıldığında; grup III dışındaki grupların benzer olduğunu görüyoruz. Grup III'te ise diğer gruplara göre anlamlı bir artış görmekteyiz (Duncan testine göre anlamlıdır) (p<0.05) (Grafik 3).

Gruplar arasında yan etkiler (solunum depresyonu kaşıntı, terleme, baş dönmesi, aşırı sedasyon) yönünden anlamlı fark bulunmamıştır. Dexametazon grubundan beş hasta aşırı bulantı-kusması olduğu için ek antiemetik (metoklopramid) yapılarak çalışmaya dışı bırakılmıştır. Tüm gruplarda dört hastada tedavi gerektirmeyecek kaşıntı gözlenmiştir. Hastalardaki



Grafik 3. Grupların tükettiği Tramadol miktarı.

\* Grup III diğer guruplara göre tüketim açısından anlamlıdır (Duncana testine göre).

Diğer gruplar kendi arasında benzerlik göstermektedir.

iki tanesinde rahatsızlık vermeyen sebebi bulunamayan terleme görülmüştür. Baş dönmesine hiç rastlanılmamıştır. Hiçbir hastada solunum depresyonu görülmemiştir. Hastaların tamamında aşırı derecede sedasyona rastlanılmamıştır.

## TARTIŞMA

**P**OBK, operasyondan sonra gelişen ciddi ve sık komplikasyonlardan biridir. Günümüzde POBK'yi önlemede yetersizlik devam etmektedir. Yaş, cinsiyet, obezite, gastroperezis, hareket bozuklukları ve anksiyete POBK'da hasta ile ilgili faktörlerdir. Kullanılan anestezi ajan ne olursa olsun, bazı cerrahi tiplerinde; jinekolojik, abdominal, baş ve boyun, göz, diş, laparoskopik, pediatrik ve bazı ortopedik operasyonlarda POBK daha sık görülür (1-3). Operasyon süresi ne kadar uzun ise POBK görülme insidansı o kadar artar. Belki de bu hastanın daha çok emetojenik anestezi ajana maruz kalmasından dolayıdır (1,3,4).

POBK, ağrı ve tedavisi, baş dönmesi, ambulasyon, oral alım, hidrasyon durumu gibi faktörlere bağlı olabilir.

Cerrahi travma; ağrı iletimi ile ilgili merkezlerde postoperatif ağrının artmasına, uzamasına ve kalıcı postoperatif ağrı oluşmasına yol açabilecek değişiklikler oluşturabilir. Ağrının artması veya uzaması pulmoner, gastrointestinal, kardiovasküler ve üriner disfonksiyon, kas metabolizması ve fonksiyonunda bozulma, nöroendokrin ve metabolik değişiklikler oluşturur. Değişikliklerden özellikle pulmoner ve

gastrointestinal disfonksiyon POBK'yı artırır. Ağrı nedeniyle azalan tidal volüm hastada hipoksiye yol açar, hipoksidede karotid ve aortik cisimlerini (PCO<sub>2</sub>, oksijen, ve PH'ya duyarlı) uyarır. Uyarılan cisimler solunum merkezinin yanından geçen glossofaringea ve vagus siniri aracılığı ile bulantı-kusmaya sebep olur (5). Ağrının sebep olduğu gastrointestinal disfonksiyon sonucu mide boşalmasında azalma, ince ve kalın barsak atonisine neden olur. Sonuçta distansiyon gelişir bu da POBK'ya sebep olur (6).

Tramadol ile yapılan çalışmalarda bu ilacın bulantı-kusma sıklığı dışında klasik opioid yan etkilerin (solunum depresyonu, baş ağrısı, kulak çınlaması idrar retansiyonu, sedasyon, hipotansiyon, taşikardi terleme) hiç göstermediği, ya da opioidlere oranla daha az gösterdiği bulunmuştur (7). Baraka ve ark (8) epidural yoldan uyguladıkları tramadol ile %20 morfin ile ise %40 oranında bulantı-kusma saptamışlardır.

Tramadol opioid reseptörlerine zayıf etki eder. Ayrıca nonopioid reseptörleri üzerine olan etki mekanizması analjezik profilini açıklayabilir. Tramadol noradrenalin geri alımını inhibe eder, serotonin salınımını stimüle eder. Noradrenalin ve serotonin densenden inhibitör yolların transmitterleri olup analjeziyi artırırlar. Nonopioid bu mekanizmalar solunum depresyonuna yol açmaz (9). Tramadol düşük dozlarda solunum depresyonu oluşturmaz. 20 mg/kg gibi çok yüksek dozlarda solunum frekansını arttırmaktadır (10). Katı ve ark. (11) preemtif olarak epidural yoldan uyguladıkları tramadol çalışmasında; hastaların hiçbirinde sedasyon ve somnolans saptamamışlardır.

Tramadolin opioidler göre daha az yan etki göstermesi ve iyi analjezi sağlaması nedeniyle yaptığımız çalışmada HKA ile tramadol hidroklorür kullanmay tercih ettik.

Çalışmamızda ki SAB, DAB, OAB'daki değişiklikler hem klinik, hem de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. KAH değerlerinde ise karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur; fakat bu klinik olarak (60/dk altına hiçbir hastada düşme olmadığı için) anlamlı değildir. KAH değerleri diğer araştırmacıların sonuçlarıyla benzerdir (12,13).

Yapılan çalışmalarda, farklı uygulama yolları ve farklı tekniklerle kullanılan tramadolün oldukça fazla miktarda bulantı ve kusmaya neden olduğu bildirilmiştir (8). Jellinek ve ark. (14) tramadolü İV HKA ve İV sürekli infüzyon tekniklerinin karşılaştırılmasında kullanılırken elde ettiği sonuçlarda her iki yöntemde de ilacı uygulamadan önce rutin olarak antiemetik kullanımını önermektedir.

POBK üzerine yapılan birçok çalışmada da metoklopramidin diğer antiemetiklere göre daha etkili olduğu veya çok az etkili olduğu görülmüştür (15,16). Ancak daha önce yapılan çalışmalar metoklopramidin droperidol veya ondansetron kadar etkili olmadığını göstermektedir (17). Çalışmamız, araştırmacıları desteklemektedir. Metoklopramid dexame-tazondan daha etkili, tropisetrondan daha az antiemetik özellik göstermiştir.

Lacroix ve ark. (15) ve Polati ve ark. (18)'nin yaptığı bir çalışmada, metoklopramid uzamış POBK'nin tedavisinde etkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda metoklopramid 30. Dakikadan sonra bulantı-kusmayı engellemede klinik ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ).

Dexametazon, hem perioperatif periyotta, hem de kemoterapiye bağlı emezisin engellenmesinde uzun süreli etkiye sahiptir. Tzeng ve ark. (17) sezeryan sonrası epidural morfin ile ağrı tedavisinde bulantı-kusmayı önlemek için dexametazon profilaksisi, droperidol ve salin karşılaştırmasında dexametazonun etkili olduğunu bulmuşlardır. Çalışmamızda dexametazonun etkisinin diğer antiemetiklere göre geç (tropisetron 15 dak., metoklopramid 30 dak., dexametazon 60 dak.) başladığını; fakat metoklopramide yakın etki gösterdiğini gördük. Aynı etkiyi elde edebilmek için daha fazla dexametazon yapmak gerekti. Araştırmamızdaki dexametazon grubunda beş hastada aşırı derecede bulantı-kusma oluşmasından dolayı başka bir antiemetik (metoklopramid) yapmak zorunda kaldık. Ek antiemetik yaptığımız bu olguları çalışma dışı bıraktık.

Capouet ve ark. (19)'nin yaptığı doz-cevap çalışmasında, jinekolojik operasyon geçiren kadınlarda kullanılan tropisetronun (2 mg iv) antiemetik etkinliğinin ilk 24 saatlik dönemde bulantı-kusmayı engellemekte yetersiz kaldığı ve diğer antiemetik ilaçlara

ihtiyaç gösterdiğini bulmuştur. Araştırmamızda ise tropisetronun antiemetik etkisini yeterli bulundu ve başka antiemetik kullanmaya gerek duyulmadı. Araştırmamızda, Capouet ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklı sonuç çıkmasının, kullandığımız doz (5 mg) araştırmacıların dozundan (2 mg) yüksek olması ile açıklanabilir.

Russel ve ark. (20) tarafından yapılan başka bir çalışmada, tropisetronun emezis insidansını azalttığını ancak droperidol ve plesebo olan grupta azalma olmadığını göstermiştir. Çalışmamızda da diğer gruplara göre tropisetronun diğer bulantı-kusmayı önlemede daha başarılı olduğunu bulduk.

Ali-Melkkila ve ark. (21), elektif göz cerrahisi geçirecek hastalarda POBK'yi engellemekte metoklopramidin (0.25 mg/kg iv) etkili olduğunu ancak tropisetronun (0.1 mg/kg iv) etkili olmadığını göstermiştir. Bizim sonuçlarımız araştırmacıların bulguları ile çelişmektedir. Ancak şaşılık operasyonu ve çocuklarda POBK daha yüksek oranda görülmektedir. Araştırmacıların sonucu belki hasta gurubu ve operasyonun farklılığı nedeniyle bizim sonuçlarımızla örtüşmemektedir. Biz çalışmamızda laparotomi ve TAH+BSO operasyonu geçirdikten sonra tramadol analjezisi uygulanan yetişkin hastalarda, tramadolle bağlı gelişen bulantı-kusmayı araştırdık. Bulgularımızda, tropisetronun etkisinin dexametazon ve metoklopramidten daha çabuk başladığını; 24 saatlik gözlemede daha etkili olduğunu izledik.

Üç serotonin antagonisti ile (ondansetron, tropisetron, granisetron), metoklopramidin karşılaştırıldığı bir çalışmada, laparoskopik kolesistektomi geçiren yetişkinlerde, metoklopramidin, pleseboya herhangi bir üstünlüğü olmadığı belirtilmiştir (16). Bulgularımız çalışmayı desteklemektedir; fakat metoklopramid, dexametazona göre daha çabuk ve etkin antiemetik etki göstermiştir.

Yaptığımız araştırmada tropisetronun, tramadolle bağlı oluşan bulantı-kusmayı önlemede, diğer antiemetiklere göre etkisinin daha çabuk başladığını (tropisetron 15 dk. metoklopramid 30 dk. dexametazon 60 dk.) gözlemledik.

Jan L. ve ark. (17) yaptıkları bir çalışmada, HKA ile uygulanan tramadolün oluşturduğu bulantı-kusma te

davisinde, ondansetron grubunun, kümülatif tramadol dozunun kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da, analjezi oluşturmak için tropisetron grubunun diğer gruplara göre, kümülatif tramadol kullanımında belirgin bir artış gördük (dexametazon grubu  $217 \pm 13.2$ , metoklopramid grubu  $203.7 \pm 22.4$ , tropisetron grubu  $271.7 \pm 12.2$ ) ( $p < 0.05$ ). Bunun nedeni de tramadol ve tropisetronun her ikisinin de  $5HT_3$  reseptörü üzerinden etkilerini göstermeleri olduğunu düşünüyoruz. Tropisetron  $5HT_3$  reseptörlerini baskımlarken, tramadol ise reseptörlerin duyarlılığını artırarak etki göstermektedir.

Tramadol hangi yöntemle uygulanırsa uygulansın, tek hoş olmayan özelliği bulantı-kusmadır. Fakat özellikle opioid infüzyonlarında görülen solunum depresyonu, kaşıntı, tolerans, idrar retansiyonu v.b. yan etkilerin görülmeşi tramadolü popüler hale getirmektedir.

Sonuç olarak, postoperatif ağrının birçok komplikasyona neden olmasından ve hekimliğin gerektirdiği etik zorunluluk nedeniyle, her hastada tedavi edilmelidir. Ağrıyı tedavi ederken küçük problemmiş gibi görünen yan etkileri de göz ardı etmemek gerekmektedir. Postoperatif ağrı tedavisi için HKA ile tramadol uygulamasında gelişen bulantı-kusmanın tedavisi için tropisetronun daha etkili olduğu kanaatindeyiz.

## KAYNAKLAR

1. Forrest JB, Cahalan MK, Rehder K, et al. Multicenter study of general anesthesia. II. Results. *Anesthesiology* 1990; 72: 262.
2. Haigh CG, Kaplan LA, Dunhan JM, et al. Nausea and vomiting after gynaecological surgery: a meta analysis of factors affecting tehir incidence. *Br J Anaest* 1993; 71: 517.
3. Patel RI, Hannallah RS. Anesthetic complications following pediatric ambulatory surgery. *Anesthesiology* 1988; 69: 1009.
4. Cohen MM, Duncan PG, Tweed WA. The postoperative interview: assessing risk factors for nause and vomiting. *Anaest Analg* 1994; 78: 7.
5. Frossard N, Barnes PJ. Mu-opioid receptors modulate non-cholinergic constrictor nerves in guinea pig airways. *Eur J Pharmacol* 1987; 141: 519-522.
6. Tramer M, Moure A, Mc Quay H. Omitting nitrous oxide in general anesthesia: Metaanalysis of intraoperative awareness and postoperat ive emesis in randomized controllet trias. *Br J Anaest* 1996; 76: 86.
7. Vickers MD, Paravicini D. Comparasion of tramadol with morphine for post operative pain following abdominal Surgery 1995; 12(3): 265- 271.
8. Baraka A, Jabbour S, Ghabash M, Nader A, Khoury G, Sibai A. A comparison of epidural tramadol and morphine for postoperative analgesia. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1993; 40: 308-313.
9. Dhasmana KM, Banerjee AK, Raying W. Analgesic effect of tramadol in the rat. *ChungKuo Yao Li Hsueh Pao-Acta Pharmacologia Sinica* 1989; 10: 289-93.
10. Şener S, Yücel A, Erdine J, Akpınar K. Postoperatif aneljezide tramadol hidroklorid. *Ağrı dergisi* 1991, 3:2.
11. Katı İ, demirel CB, Abbasov ÜH, Silay E. Epidural yoldar verilen tramadol ve morfinin preemtif analjezik etkisinin karşılaştırılması. *TARCM* 2000; C: 29 S: 3, 124-128 2001.
12. S Tuncer, H Barışkaner, T Aydemir, A Yosunkaya, Ş Otelcioğlu. İntraoperatif ve erken postoperatif analjezide tramadol hdroklorid kullanımı. *Ağrı* 1999; 11(1): 14-18.
13. Jan L De Witte, Bart Schoenmaekers, Daniel I Sessler, Therry Deloof. The analgesic efficacy of tramadol is impaired by concurrent administration of ondansetron. *Anesth Analg* 2001; 19: 1319-21.
14. Jellinek H, Haumer H, Grubhafer G. Patient controllec analgesia versus continuous infusion: Tramadol for treatment of postoperative pain. *Anaesthesist* 1990; 39: 513-520.
15. Lacroix G, Lessard MR, Trepainer CA. Treatment of post-operative nausea and vomiting: comparison of propofol droperidol, and metoclopramide. *Can J Anaesth* 1996; 43: 115.
16. Naguib M, el Bakry AK, Khoshim MH, et al. Prophylactic antiemetic therapy with ondansetron, tropisetron, granisetron and metoclopramide in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anaesth* 1996; 43: 226.
17. Ji Tzeng, et al. Dexametasone for prophylaxis of nausea anc vomiting after epidural morphine for post-Caesarean section analgesia: comparision of droperidol and saline: 85(6): 865 2000.
18. Polati E, Verlato G, Finco G, et al. Ondansetron versus metoclopramide in the treatment of postoperative nausea anc vomiting. *Anesth Analg* 1997; 85: 395.
19. Capouet V, De PC, Vernet B, et al. Single dos I.V. tropisetron in the prevention of posroperative nausea and vomiting after gynaecological surgery. *Br J Anaesth* 1996; 76: 54.
20. Russel D, Kenny GNC. 5-HT<sub>3</sub> antagonists in postoperativ nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1992; 69(Suppl): 63.
21. Ali-Melkkila T, Kanto J, Katevou R. Tropisetron and metoclopramide in the prevention of posroperative nausea and vomiting: a comparative, placebo-controlled study ir patients undergoing ophthalmic surgery. *Anaesthesia* 1996; 51: 232.

Elif SELEK\*  
Sevil SAYHAN\*\*  
Emel DİKİCİOĞLU\*\*\*

\* SSK İzmir Eğitim Hastanesi  
Patoloji Laboratuvarı, İZMİR

\*\* SSK Ege Doğumevi ve Kadın  
Hastalıkları Eğitim Hastanesi  
Patoloji Laboratuvarı, İZMİR

\*\*\* Adnan Menderes Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim  
Dalı, AYDIN

## MEMENİN PAGET HASTALIĞI

### Paget Disease of the Breast

#### Anahtar Sözcükler:

Meme karsinomu, Paget  
hastalığı

#### Key Words:

Breast carcinoma, Paget's  
disease

#### ÖZET

İlk defa İngiliz cerrah Sir James Paget tarafından tanımlanan memenin Paget hastalığı, büyük duktuslardan gelişen meme başı ve areola derisine yayılan duktal karsinomun özel bir formudur. Patoloji servisinde 1989-2003 yılları arasında incelenen 308 mastektomi materyali içinde Paget hastalığı tanısı alan 5 olgu çeşitli özellikleri yönünden yeniden değerlendirildi. 4 olguda alttaki meme dokusu içinde tümör mevcut iken, 1 olguda çok sayıda örnekleme rağmen alttaki meme dokusu içinde tümör bulunamadı. Olgular meme karsinomlarında prognozu etkileyen değişik histopatolojik parametreler açısından incelendi.

#### SUMMARY

Paget disease of the breast, first described by an English surgeon Sir James Paget, is a special variant of ductal carcinoma which spreads to breast nipple and areola skin.

Five cases of Paget disease of the breast diagnosed at the Hospital among 308 mastectomy materials during 1989-2003 years were reviewed. Underlying carcinomas were found in four cases, but we couldn't find a tumor in one, although the specimen was evaluated by multiple sections. We discussed the prognostic factors in these five cases in the view of the literature.

#### GİRİŞ

İngiliz cerrah Sir James Paget tarafından 1874 yılında tanımlanan Paget hastalığı, büyük duktuslardan gelişen, meme başı ve areola derisine yayılan, duktal karsinomun özel bir formudur. Meme karsinomlu olgular içinde görülme oranı %0.7-4.3 arasında değişmektedir. Sıklıkla kadınlarda görülmesine karşın erkek memesinde de birkaç olgu bildirilmiştir (1-4).

**Yazışma Adresi:** Dr. Sevil SAYHAN

SSK Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi

Patoloji Laboratuvarı Yenişehir / İZMİR

Tel: (0.232) 449 49 164 Cep Tel: 0533 5195414

E-mail: sevilseyhan@yahoo.com.

Olguların büyük bölümünde meme dokusu içinde insitu ya da invazif bir karsinom mevcuttur (3,5). Ancak mastektomi piyesinden alınan çok sayıda örneğin histopatolojik incelemesi sonucunda in situ ya da invazif tümör bulunamayan lezyonun yalnız epidermise sınırlı olduğu az sayıda Paget olgusu bildirilmiştir (1,6). Bu olguların epidermisin bazal tabakasına lokalize, glandüler differansiyasyon gösterebilen, multipotansiyel epitelyal hücrelerin in situ malign değişimi sonucu geliştiği kabul edilmektedir (6).

Son yıllarda yapılan immünohistokimyasal çalışmalar, Paget hastalığının intraepidermal multipotansiyel hücrelerden ziyade memenin büyük duktuslarından köken alan, laktiferöz duktuslar boyunca meme başı ve areola derisine yayılım gösteren bir karsinom tipi olduğunu desteklemektedir (2-5). Tümör hücrelerinin epidermisi tutmaları sonucu meme başı ve areola derisinde egzemaya benzer değişiklikler ortaya çıkar. Histolojik olarak epidermiste özellikle bazal tabaka boyunca yoğunlaşmış malpighi tabakasına da yayılabilen, atipik nüveli geniş şeffaf sitoplazmalı hücrelerin tek tek ya da gruplar ve nadiren de tubul yapıları oluşturması ile karakterizedir (7,8).

Paget hücreleri sıklıkla musin içerirler. Altta dermis değişik derecelerde kapiller proliferasyon ve inflamasyon gösterir.

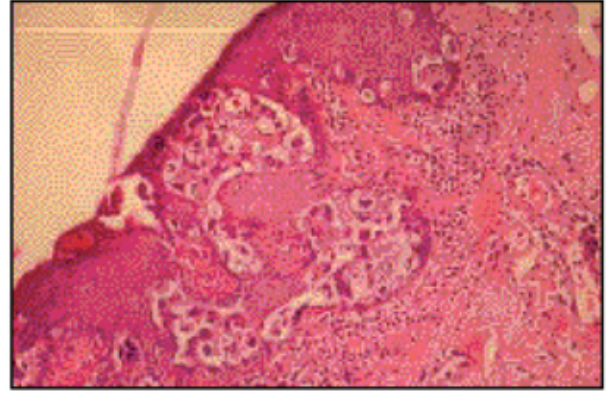
Prognoz meme başındaki intraepitelial komponentin görünümü veya varlığından çok, altta karsinomun in situ ya da invaziv oluşuna ve aksiler lenf nodu tutulumunun olup olmamasına bağlıdır (1,3,9).

## GEREÇ VE YÖNTEM

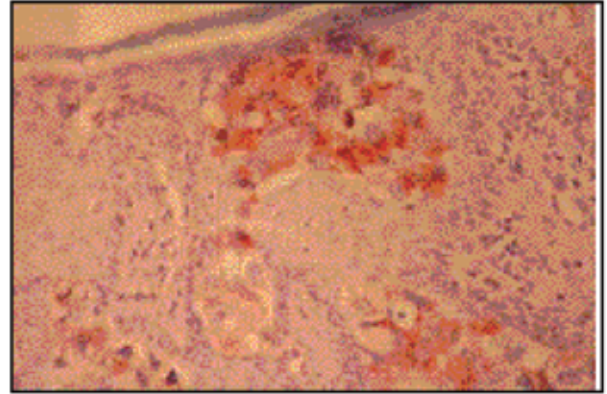
**S**SK İzmir Eğitim Hastanesi Patoloji laboratuvarına 19 89-2003 yılları arasında gelen 308 mastektomi materyali arasında 5 olgu meme başının Paget hastalığı olarak değerlendirilmiştir.

Tümüne modifiye radikal mastektomi uygulanan olgularda meme başının tutuluşu, altta tümör varlığı ve çapı araştırıldı. Rutin takip ve hematoksilen-eozin boyalı preparatlar (Resim 1) yanı sıra intrasitoplazmik musin varlığını belirlemek için periodic acid Schiff (PAS), diastazlı-PAS ve Alcian-Blue (pH 2,5) özel boyaları uygulandı. Ayrıca immünohistokimyasal olarak CEA, c-erbB2, citokeratin-7, S-100 ve

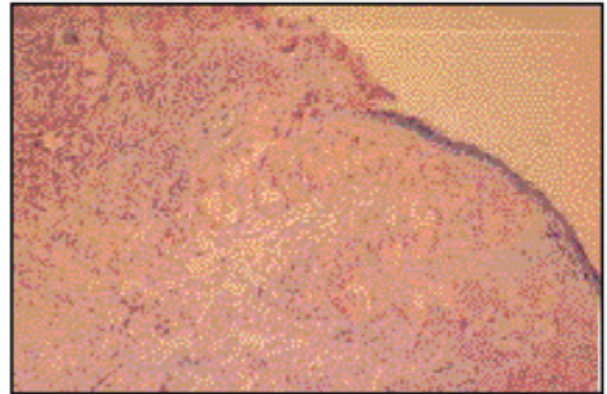
HMB-45 (Dako,Carpinteria) kullanıldı (Resim 2, 3) Standart örnekleme ile elde edilen bu kesitler meme karsinomlarında "prognozu etkileyen histolojik parametreler" esas alınarak incelendi.



Resim 1. Memenin Paget Hastalığı. Epidermiste geniş sitoplazmalı Paget hücrelerinin infiltrasyonu (H&Ex50).



Resim 2. Paget hücrelerinde immünohistokimyasal CEA boyanması (anti CEAx100).



Resim 3. Paget hücrelerinde immünohistokimyasal c-erbB2 boyanması (anti c-erbB2x100).

## BULGULAR

**O**lgularımız 38-71 yaşları arasında olup, ortalama yaş 50'dir. Dört olguda alttaki meme dokusu içinde tümör mevcut iken, bir olguda çok sayıda örnekleme (86 adet) rağmen alttaki meme dokusu içinde tümör bulunamamıştır. Tümör üç olguda sol meme, iki olguda ise sağ meme yerleşimlidir. Olguların birinde tümör üst-iç santral kadran, birinde alt-iç santral kadran lokalizasyonlu olup, iki olguda tümör çapının büyük olması nedeniyle birden fazla kadranda yaygın tutulum izlendi. En küçük tümör boyutu 2.5 cm, en büyük tümör boyutu 5 cm olarak ölçüldü. Olguların tümünün aksiler bölgesinden 9 ve üzerinde lenf nodu disseke edildi. Altındaki meme dokusu içinde tümör mevcut olan dört olgudan ikisinde tümör intraduktal komponenti belirgin invazif duktal karsinom, iki olguda ise intraduktal karsinom histolojisindeydi (Tablo 1).

Tümör içeren olguların tamamında mevcut olan intraduktal karsinom, 3 olguda komedo tipte, bir olguda ise kribriform tiptedir.

Olguların tamamında eşlik eden lezyon olarak memenin kistik hastalığı izlenirken, bir olguda ek olarak

granüloamatöz yangı, bir olguda da duktal hiperplaz görüldü.

Aksiller lenf nodu tutulumu izlenen 3 olguda metastatik tümörün görünümü invaziv duktal karsinom histolojisindeydi.

Komodo tipte duktal in situ karsinom içeren 3 olguda nekroz ve kalsifikasyon mevcuttu. Periduktal elastozis 2 olguda izlendi.

Lenfositik immün yanıt 2 olguda hafif derecede, 2 olguda ise orta derecedeydi.

Olguların histolojik özellikleri Tablo 2'de gösterildi. Damar tutulumu izlenen 2 olguda tümör çapı büyük olup, metastatik lenf nodu sayısı yüksekti. Bu olgulardan birinde perinöral invazyon mevcuttu.

Olguların tamamında, meme dokusu içindeki tümör ve meme başı epidermisi içindeki Paget hücrelerinin sitoplazması, musin içeriğini belirlemek için uygulanan PAS, D-PAS ve Alcian-Blue (AB: pH 2.5) öz boyaları ile (+) boyandı. Ayrıca tümör hücrelerinde CEA (+), c-erbB2 (+), citokeratin 7 (+), S-100 (-) HMB-45 (-) di. İmmünohistokimya ve histokimya sonuçları topluca Tablo 3'te gösterildi.

Tablo 1. Olguların genel özellikleri.

Olgu	Yaş	Sağ/Sol meme	Kadran	Çap (cm)	Meme Başı T.	Deri T.	Fasya T.	Lenf nodu T.
1	50	Sol	Yaygın	5	+	-	-	25/33
2	71	Sol	Alt-iç s.	2,8	+	-	-	0/11
3	49	Sağ	Yaygın	5	+	-	-	26/27
4	38	Sağ	-	-	+	-	-	0/9
5	42	Sol	Üst-iç s.	2,5	+	-	-	1/13

T.: Tutulum

Tablo 2. Olguların histolojik özellikleri.

Olgu	Altındaki Tm.	Kalsifikasyon	Nekroz	Elastozis	Lenfositik yanıt	Perinöral invazyon	Damar invazyonu	İn situ Tm. Tipi	Eşlik eden lezyon
1	İTK	+	+	+	++	+	+	DK	MKH+Gr. yg
2	İTK+İDK	+	+	+	++	-	-	DK	MKH+D.HİP
3	İTK	+	+	-	+	-	+	DK	MKH
4	-	-	-	-	++*	-	-	-	MKH
5	İTK+İDK	-	-	-	-	-	-	DK	MKH

\*Lenfositik yanıt Paget hastalığının altındaki dermiste mevcut. İDK: İnvaziv duktal karsinom. İTK: İntraduktal karsinom. DK:Duktal karsinom. MKH: Memenin kistik hastalığı. Gr. yg.: Granüloamatöz yangı. D. HİP.: Duktal hiperplazi

Tablo 3. Paget Hastalığı ve alttaki meme karsinomunda histokimyasal ve immünohistokimyasal boyama sonuçları.

Olgu	Yer	PAS	DPAS	AB(pH 2,5)	CEA	c-erbB2	Citokeratin 7	S-100	HMB-45
1	Me. B.	++	++	++	+	+	+	-	-
	Tümör	++	++	+		+	+		
2	Me. B.	+++	+++	+	+	+	+	-	-
	Tümör	++	++	+		+	+		
3	Me. B.	++	++	+	+	+	+	-	-
	Tümör	++	++	+		+	+		
4	Me. B.	+++	+++	++	+	+	+	-	-
5	Me. B.	++	++	+	+	+	+	-	-
	Tümör	++	++	+	+	+	+		

Me. B.: Meme başının Paget Hastalığı. Tümör: Altteki meme karsinomu.

## TARTIŞMA

Meme başının Paget hastalığı tüm meme karsinomlarının yaklaşık %1-2'sini oluşturan, genellikle alttaki meme dokusu içinde insitu yada invaziv bir duktal karsinomla birlikte olan meme başı ve areolanın kızark, ülsere ve kurutlu bir lezyonudur (1,3,4). Bizim olgularımız meme karsinomlarının %1.62'sini oluşturmaktadır. Genellikle 50-60 yaş arası kadınlarda görülen Paget hastalığının bizim olgularımızda yaş ortalaması 50'dir.

Hastalarda ilk yakınma, meme başında kaşıntı ve kızarıklık. Daha sonra epidermisin Paget hücreleri ile infiltrasyonu sonucu deride kalınlaşma ve kabalaşmaya bağlı portakal kabuğu görünümü oluşur. İleri evrede erozyon ve ülserasyon eklenebilir. Diğer karsinomların meme başı tutulumunda ise meme başı içeri çekilir ve alttaki tümöre fikse olur. Paget hastalığında meme başı dik ve hareketlidir. Ancak ileri evrede bu görünüm kaybolabilir (2-5). Bu seride de, tüm hastalarda başvuru nedeni meme başında kızarıklık ve ek olarak memede kitle şikayeti oldu.

Altteki meme dokusu içinde kitle palpe edilen olgularda tümörün hemen daima invaziv olduğu, bu olgularda aksiller lenf nodu tutulumunun fazla olduğu ve prognozun kötüleştiği belirtilmektedir (1,4,7). Palpabl kitle olmayan olgularda ise prognozun çok daha iyi olduğu vurgulanmaktadır (1,2,5,6). Bizde de benzer şekilde kitle yakınması ile başvuran ve tümör çapı büyük olan iki olguda aksiller lenf nodu tutulumu, Tablo 1'de görüldüğü gibi çarpıcı bir

şekilde yüksektir. Ayrıca aynı olgularda damar tutulumu da gözlenmiştir.

Genelde alta tümör bulunduğu, ancak tümör saptanamayan az sayıda olgu ile de karşılaşıldığı belirtilmektedir. Bizim 1 olgumuzda da çok sayıda örneklemeye karşın alttaki meme dokusu içinde tümör bulunamamıştır.

Özellikle alttaki meme dokusu içinde tümör saptanamayan olgularda epidermis içinde Paget hücrelerine benzer görünümde iri, vakuollü sitoplazmalı, hiperkromatik ve atipik nüveli hücrelere sahip olabilen Bowen hastalığı ve Superficial Spreading Malign Melanoma (SSMM)'dan ayırıcı tanının yapılması oldukça önemlidir. Bu konuda histolojik özelliklere ek olarak, histokimyasal ve immünohistokimyasal yöntemlerden yararlanılmaktadır (1,5,7). Histolojik olarak Paget Hastalığı, Paget hücresi ile derma arasında salim bazal membran ve yassılaştırılmış bazal hücre tabakasının bulunması yanısıra kümelenmiş nükleuslu multinükleer dev hücrelerin ve tek hücre keratinizasyonunun olmaması ile Bowen hastalığından ayrılır.

Rutin Hematoksilen-Eozin boyalı kesitlerde melanin içeren Paget hastalığının SSMM'den ayrımı ise melanomda arada salim bazal tabakanın olmaması ve direkt derma invazyonunun olması ile (1-6,8,9).

Histokimyasal olarak, Paget hücreleri PAS pozitif diastaza dirençli nötral musin yanısıra, Alcian-Blue pozitif asidik musin içerir. PAS pozitif boyanan, glikojen içerebilen Bowen hastalığından ayrımı, Bowen'de diastazlı PAS negatifliği ile (1-3,10). SSMM'de



ise glikojen ve musin olmaması nedeniyle PAS, D-PAS ve Alcian-Blue negatiftir (4-10). Bizim olgularımızın tamamında, hem Paget hücrelerinde, hem de alttaki tümörde değişik oran ve şiddette PAS, D-PAS ve Alcian-Blue pozitifliği saptanmıştır. Ayrıca melanin içeriği nedeniyle Mason-Fontana ile pozitif boyanan Paget hücrelerinde DOPA reaksiyonu negatiftir (1,2,8,9).

İmmünohistokimyasal olarak, Paget hücrelerinde CEA, C-erbB2, citokeratin 7 pozitifdir. Bowen hastalığında ise sitokeratin pozitifliği mevcuttur. S-100 ve HMB-45 SMM' da pozitif olarak izlenir (1,2,8,9,11).

Toker tarafından tanımlanan, klinik olarak Paget hastalığı ve tümör içermeyen olguların meme başında izlenebilen berrak hücreler, yukarıdaki özellikleri taşımamaları nedeniyle Paget hücrelerinden ayrıtıdır (12,14).

Günümüzde ultrastrüktürel ve immünohistokimyasal çalışmalar sonucu Paget hücrelerinin duktal epitel orijinli olduğu ve glandüler differansiyasyon gösterdiği kabul edilmektedir (2-5,12,13). Alttaiki meme dokusu içinde tümör bulunamayan olgularda ise meme duktuslarının intraepidermal hücrelerinin veya bazalde lokalize glandüler differansiyasyon gösterme yeteneğine sahip multipotansiyel epitelyal hücrelerin in situ malign transformasyona uğradığı görüşü benimsenmektedir (3,4,6,13,16).

## KAYNAKLAR

1. Sav A, Ataizi Ç, Aktan Ö, Okboy N, Ekicioğlu G. Memede kitle saptanmayan Paget olgusu (Memenin Paget hastalığı-Malign Melanom-Bowen hastalığı ayırıcı tanısında enzim ve konvansiyonel ve immünohistokimya tekniklerinin katkısı) Türk Patoloji Dergisi 1992; 8: 45-47.
2. Kirkham N. Paget's Disease. In: Elder D. Eds. Lever's Histopathology of the skin. 8th ed. Philadelphia: Lippincott, Raven, 1997: 734-736.
3. Millis RR, Hanby AM, Oberman HA. Paget's Disease of the Nipple. In: Sternberg SS. Eds. Diagnostic Surgical Pathology Philadelphia:W&W Lippincott, 1999: 360-361.
4. Haagesen CD. Diseases of The Breast 4th ed. Philadelphia WB Saunders. 1986: 758-773.
5. Rosai J. Paget's Disease. In: Ackerman's Surgical Pathology 8th ed. St Louis: Mosby, 1996: 1617-1618.
6. Lagios MD, Westdahl PR, Rose MR, Concannon S. Paget disease of the nipple: alternative management in cases without or with minimal extent of underlying breast carcinoma. Cancer 1984; 54: 545-551.
7. Someren A, Karcioğlu ZA. Paget's disease. In: Someren A& Karcioğlu ZA. Eds. Practical Surgical Pathology. 1st ed. Massachusetts: D.C. Heath and Company 1985: 618-620.
8. Stretch JR, Denton KJ, Millard PR, Horak E. Paget disease of the male breast clinically and histopathologically mimicking melanoma. Histopathology 1991; 19: 470-472.
9. Reed W, Oppedal BR, Larsen T. Immunohistology is valuable in distinguishing between Paget disease, Bowen disease and SSMM. Histopathology 1990; 16: 583-588.
10. Kenichiro I, Yoichiro S. Histochemical analysis of sialomucin in Paget cells of mammary and extramammary Paget disease. Actahistochem 1992; 92: 216-223.
11. Keatings L, Sinclair J, Wright C, Corbett IP, Watchorn C. C-erbB2 oncoprotein expression in mammary and extramammary Paget disease: an immunohistochemical study. Histopathology 1990; 17: 243-247.
12. Tavassoli FA. Paget's Disease. In: Pathology of the Breast 2nd ed. Stamford: Appleton&Lange, 1999: 731-740.
13. Ellis PE, Fong LF, Rolfe KJ, Crow JC, Reid WM, et al. The role of p53 and Ki 67 in Paget's disease of the vulva and the breast. Gynecol Oncol 2002; 86(2): 150-156.
14. Marucci G, Betts CM, Golouh R, Peterse JL, Foschini MP, et al. Tokar cells are probably precursors of Paget cell carcinoma: a morphological and ultrastructural description. Virchows Arch 2002; 441(2): 117-123.
15. Requena L, Sanguenza M, Sanguenza OP, Kutzner H. Pigmented mammary Paget disease and pigmented epidermotropic metastases from breast carcinoma. Am J Dermatopathol 2002 24(3): 189-198.
16. Kothari AS, Beechey- Newman N, Hamed H, Fentiman IS, D'Arrigo C, et al. Paget disease of the nipple: a multifocal manifestation of higher-risk disease. Cancer 2002; 95(1): 1-7.

Elif SELEK\*  
Sevil SAYHAN\*\*  
Hasan SAYHAN\*\*\*  
Emel SELVİOĞLU\*\*\*\*

## MEMENİN TAŞLI YÜZÜK HÜCRELİ KARSİNOMU

Signet Ring Cell Carcinoma of the Breast

\* SSK İzmir Eğitim Hastanesi  
Patoloji Laboratuvarı, İZMİR

\*\* SSK Ege Doğumevi ve Kadın  
Hastalıkları Eğitim Hastanesi  
Patoloji Laboratuvarı, İZMİR

\*\*\* SSK İzmir Eğitim Hastanesi III.  
Genel Cerrahi Servisi, İZMİR

\*\*\*\* Çorlu Devlet Hastanesi  
Patoloji Laboratuvarı, ÇORLU

### Anahtar Sözcükler:

Taşlı yüzük hücreli  
karsinom, meme karsinomu

### Key Words:

The signet ring cell  
carcinoma, breast  
carcinoma

### ÖZET

**T**aşlı yüzük hücreli karsinom, meme karsinomları içinde en agresif davranışlı histolojik tiptir. Değişik araştırmacılar bu nedenle ayrı bir patolojik grup olarak tanımlanmasını önermişlerdir.

Bu çalışma da Sosyal Sigortalar Kurumu İzmir Eğitim Hastanesi Patoloji Laboratuvarı'na 1989-2003 yılları arasında gelen 308 mastektomi materyali arasında saptanan 6 taşlı yüzük hücreli karsinom olgusu yeniden değerlendirildi. Olgular yaş dağılımı, tümör çapı, lokalizasyon, kan damarı, lenfatik, perinöral invazyon, lenfoplazmositer yanıt, nekroz, kalsifikasyon, elastosis varlığı, lenf nodu tutulumu yanı sıra periodic acid Schiff (PAS), diastash-PAS ve Alcian-Blue boyanmayı içeren histokimyasal özellikleri açısından incelendi. Karakteristik histopatolojik özellikleri, daha agresif klinik gidişe sahip olması ve serozal yüzeylere metastaz yapma eğilimi nedeniyle memenin taşlı yüzük hücreli karsinomunun, daha iyi klinik seyir gösteren diğer histolojik tiplerden ayrımının önemi vurgulandı.

### SUMMARY

**S**ignet ring cell carcinoma is the most aggressive form among the breast carcinoma. That's why some investigators proposed to classify it as a separate entity.

We reevaluated six signet ring cell carcinomas of the breast diagnosed among 308 mastectomy materials examined by the Pathology Laboratory of SSK İzmir Education Hospital during 1989-2003.

The cases were evaluated according to tumor size, localization, accompanying lesion, vascular and perineural invasion, lenfoplasmatic infiltration, necrosis, calcification, elastosis and all the cases were stained with hematoxylin-eosin (H&E),

Yazışma Adresi: Dr. Sevil SAYHAN

Emlak Bank Evleri 663. Sok. No: 40/3 Gaziemir / İZMİR

Tel: 0 232 449 49 49/164

E-mail: sevilseyhan@yahoo.com

periodic asid-schiff (PAS) with diastase and alcian-blue (AB). The difference between the other histopathologic types and signet ring cell carcinoma of the breast is emphasized as breast signet ring carcinoma tends to make metastasis on serosal surfaces and its histopathologic characteristics show a more aggressive clinical progress.

## GİRİŞ

İnvaziv meme karsinomlarının en agresif davranışlı histolojik tipi olan taşlı yüzük hücreli karsinom ilk kez 1941'de Saphir tarafından müsinöz karsinomun farklı bir şekli olarak tanımlanmıştır. Aynı yıllarda Foote ve Stewart lobüler karsinomlarda taşlı yüzük hücrelerinden bahsetmişlerdir (1). 1976'da Steinbrecher ve Silverberg 5 yeni taşlı yüzük hücreli olgu bildirmişler ve bu olguların agresif davranışını vurgulayarak ayrı bir patolojik grup olarak tanımlanması gerektiğini önermişlerdir (2,3). Daha sonraki yıllarda memenin taşlı yüzük hücreli karsinomu ile ilgili klinik ve patolojik özellikler yanı sıra, diğer karsinomlarla birlikteliği (insitu veya invaziv lobüler ve duktal karsinomun varlığı ya da bunların bir alt tipi olup olmadığı) ve histogenezlerine ilişkin araştırmalar içeren çalışmalar bildirilmiştir (2,4-6).

Histolojik olarak bu tümörler bazofiliye çalan asidofil ya da berrak ve değişen derecelerde müsin içeren sitoplazmaya sahip, ekzantrik yerleşimli, yarımay şeklinde nüve bulunduran epitelyal hücrelerin çoğunlukla stromayı infiltrasyonu ile karakterizedirler. Hücrelerin bu çarpıcı özellikleri nedeni ile kolayca tanınabilirler. Tanı için taşlı yüzük hücrelerinin tüm tümör kitlesinin en az %20'sini oluşturması veya her büyük büyütme alanında 20 veya daha fazla sayıda olması koşulu aranmaktadır (4,5,7).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Patoloji laboratuvarına 1989-2003 yılları arasında gelen 308 mastektomi materyali incelendi ve bunlardan 6'sı (%1.94) taşlı yüzük hücreli karsinom olarak değerlendirildi. İntrasitoplazmik müsin varlığını belirlemek için periodic acid Schiff (PAS), diastazlı-PAS ve Alcian Blue (ph:2.5) özel boyaları uygulandı. Parafin bloklardan elde edilen Hematoksilen-Eosin boyalı kesitler meme başı, deri, fasya, kas ve lenf nodu tutulumu, lenfatik ve/veya kan damarı

invazyonu, lenfositik yanıt, karsinoma insitu varlığı, kalsifikasyon, elastozis, nekroz, perinöral invazyon ve eşlik eden lezyon açısından ışık mikroskopunda değerlendirildi.

## BULGULAR

Ortalama 20 gün ile 2 ay arasında değişen kitle, 2 olguda ek olarak ağrı yakınması bulunan hastaların tamamına modifiye radikal mastektomi uygulanmıştır. Makroskopik olarak olguların tamamında tümör; düzensiz sınırlı, sert, solid özellikte olup tüm olgularda çap 5 cm ve üzerinde saptandı. Hastalar 44-73 yaşları arasında olup, ortalama yaş 59'dur. Her bir olguda aksiller disseksiyon materyalinden en az 4, en fazla 35 adet olmak üzere ortalama 22 lenf nodu ayıklandı. Bir olguda 1 lenf nodu, diğer olgularda ise 4 ve daha fazla sayıda lenf nodu tutulumu saptanmıştır. Metastatik lenf nodlarında normal yapının silindiği, yerini birbirleriyle gevşek bir çatki oluşturan taşlı yüzük hücrelerinin aldığı görüldü. Olguların genel özellikleri Tablo 1'de belirtildi.

Kan damarı ve lenfatik tutulumu izlenen 3 olguda metastatik lenf nodu sayısı 7 ve üzerindedir. 3 olguda perinöral invazyon, 3 olguda periduktal elastozis 2 olguda tümör nekrozu izlendi. Lenfositik yanıt 1 olguda görülmezken, 5 olguda zayıf olarak saptandı. Olguların histolojik özellikleri Tablo 2'de gösterildi.

Mikroskopik olarak 4 olguda tek hücre dizisi (indian file) ve trabeküler büyüme patternine ek olarak targetoid pattern dissosiyasyonlu hücre (Resim 1), ve gevşek alveolar çatki karışımı (Resim 2) izlendi. 1 olguda baskın olan gevşek olan alveolar çatkiya tek hücre dizisi, 1 olguda da küçük solid odakların eşlik ettiği görüldü.

Olguların tamamında değişik şiddette PAS, DPAS ve Alcian Blue pozitifliği saptandı. Eşlik eden duktal karsinoma insitu ve lobüler karsinoma insitu alar

## Selek E. ve ark.: Memenin Taşlı Yüzük Hücreli Karsinomu

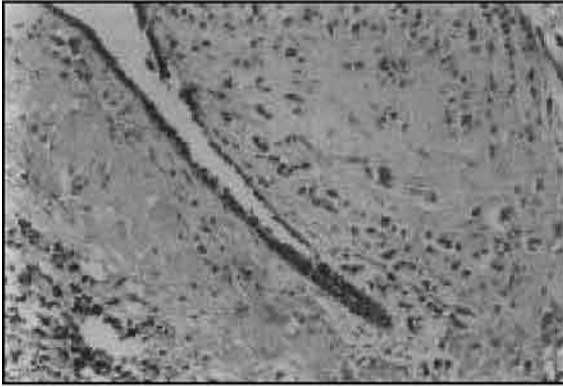
Tablo 1. Olguların genel özellikleri.

Olgu	Yaş	Meme başı tutulumu	Deri tutulumu	Fasya tutulumu	Sağ/Sol meme	Tümör kadranı	Tümör çapı (cm)	Lenf nodu tutulumu
1	65	-	-	+	Sağ	üst/ dış alt/dış	6	6/35
2	44	-	-	-	Sağ	Yaygın	9.5	7/29
3	55	-	-	+	Sağ	Yaygın	5	9/21
4	47	-	+	-	Sağ	Yaygın	5.5	15/27
5	70	+	-	-	Sol	Yaygın	6	0/4
6	73	-	-	-	Sol	Yaygın	5.5	1/19

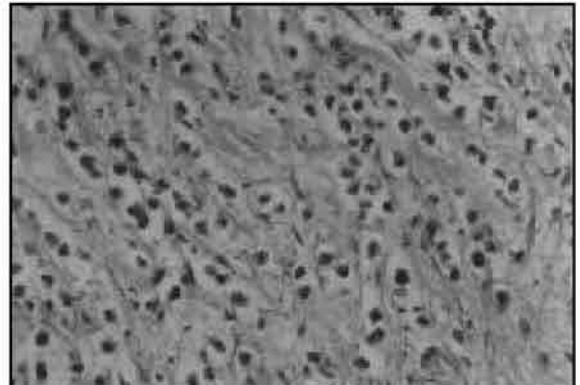
Tablo 2. Olguların histolojik özellikleri.

Olgu	Nekroz	Kalsifikasyon	Elastozis	İmmün Yant	İnsitu Karsinom	Damar invazyonu	Nöral invazyon	Eşlik eden lezyon
1	-	+	+	+	Lobuler	-	-	MKH+Duk. Hip.
2	+	+	-	+	Duktal	+	+	MKH
3	+	+	+	-	-	+	+	-
4	-	+	-	+	Lobuler	+	-	MKH+Fib. aae.
5	-	-	+	+	Duktal	-	+	Atip. Duk. Hip
6	-	+	-	+	Duktal	-	-	-

MKH: Memenin kistik hastalığı, Duk.Hip.: Duktal hiperplazi, Fib.ade.: Fibroadenom, Atip.Duk. Hip.: Atipik duktal hiperplazi



Resim 1. Memenin taşlı yüzük hücreli karsinomu, targetoid pattern (H&E, x220).



Resim 2. Memenin taşlı yüzük hücreli karsinomu, gevşek alveolar çatki (H&E, x440).



Resim 3. Taşlı yüzük hücreli duktal karsinoma insitu alanı (H&E, x440).

larındaki hücrelerde benzer şekilde, ancak daha az şiddette boyanma gösterdi. Olguların histokimyasal özellikleri Tablo 3'te belirtildi.

Tablo 3. Olguların histokimyasal boyanma özellikleri.

Olgu	Mik. Dağılım	PAS	DPAS	Alcian-Blue
1	Taşlı y./LCIS	+++/>+	+++/>+	++/>+
2	Taşlı y./DCIS	++/>+	++/>+	+/>+
3	Taşlı yüzük	+++	+++	+++
4	Taşlı y./LCIS	++/>+	++/>+	+/>+
5	Taşlı y./DCIS	+++/>+	++/>+	++/>+
6	Taşlı y./DCIS	+++/>+	+++/>+	++/>+

Mik. Dağılım: Mikroskopik dağılım, Taşlı y.: Taşlı yüzük hücreli karsinom, LCIS: Lobüler karsinoma insitu, DCIS: Duktal karsinoma insitu.

## TARTIŞMA

**M**emenin taşlı yüzük hücreli karsinomu karakteristik klinik ve patolojik özellikleri nede niyle ayrı bir alt grup olarak kabul edilmektedir (2,8). Tümördeki belirleyici taşlı yüzük hücreleri, tümör kitlesinin en az %20'sini oluştururlar ve %99'a kadar değişen oranda bulunabilirler (2,8).

Bazı araştırmacılar bu tümörün histogenetik olarak; histolojik büyüme patterni, müsin içeriği, dağılımı ve ultrastrüktürel özellikleri açısından memede daha sık görülen duktal karsinomdan ziyade lobüler karsinomla ilişkili olduğunu belirtmektedirler (2,3,9). Bizim olgularımızın da 4'ünde (%66) invaziv lobüler karsinomlar için tanımlanan indian file, trabeküler, alveo-

lar, targetoid pattern egemendi. Ayrıca lobüler karsinoma benzer şekilde desmoplastik bir stroma mevcuttu. Merino ve Livolsi serilerinde %46 oranında lobüler karsinoma insitu birlikteliği tanımlarken, bizim çalışmamızda bu oran %33.3 olarak bulundu.

Diğer bazı araştırmacılar tarafından ise taşlı yüzük hücreli karsinomların lobüler karsinomlardan ziyade, in situ ya da invaziv duktal karsinomla ilişkili olduğu belirtilmektedir (4,10,11). Nitekim Hull ve ark. (4)'nın 534 olguluk serisinin %50'sinde duktal karsinomla birliktelik saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise 3 olguda taşlı yüzük hücrelerine duktal karsinoma in situ alanları eşlik etmekteydi. Bu olgulardan birinde duktus içindeki tümör hücreleri taşlı yüzük görünümündeydi (Resim 3). Fisher ve ark. (10) 400 ardışık meme karsinomu olgusu içinden 12'sinde (%3) intraduktal taşlı yüzük hücreli karsinom saptamışlardır. Bizim 1 olgumuzda infiltratif taşlı yüzük hücreleri arasında az sayıda tubül yapısı izlendi. Ayrıca 1 olguda duktal hiperplazi, 1 olguda da atipik duktal hiperplazi eşlik etmekteydi.

Memenin taşlı yüzük hücreli karsinomlarında yaş ortalamasının alışılmış meme karsinomlarından daha ileri olduğu belirtilmektedir (2,4). Hastaların çoğunluğu kitle yakınmasıyla ileri klinik evrede doktora başvurmakta ve daha agresif bir gidiş göstermektedir (2,4,8,12,13-15). Bizim olgularımızda da benzer şekilde yaş ortalaması 59 olup, alışılmış meme karsinomlarından daha ileridir. Tümör çapı tüm olgularımızda 5 cm ve üzerinde olup, memede yaygın kitle oluşturmuştu.

Hull ve ark. (4)'nın serisinde pür taşlı yüzük hücreli karsinomların tamamında aksiller lenf nodu tutulumu izlenirken, taşlı yüzük+duktal karsinomlarda %75, taşlı yüzük+lobüler karsinomlarda %56.5 oranında aksiller lenf nodu tutulumu belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda 4 olguda metastatik lenf nodu 6 ve üzerindedir. Bu olgulardan 1'i deri, 1'i fasya, 1'i fasya ve kas invazyonuna, 3'ü lenfatik ve kan damarı invazyonuna sahipti.

Histogenetik olarak bazı araştırmacılara göre lobüler karsinomla, bazılarına göre duktal karsinomla ilişkili olduğu belirtilen memenin taşlı yüzük hücreli karsinomunun her iki tümör tipi ile ilişkili olabileceği

görüldü. Karakteristik histopatolojik özellikleri, daha agresiv klinik gidişe sahip olması ve serozal yüzeylere metastaz yapma eğilimi nedeniyle memenin taşlı yüzük hücreli karsinomları daha iyi klinik seyir gösteren diğer histolojik tiplerden ayrılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Fisher ER, Greporio RM, Fisher B, Redmond C, Vellios F, et al. The Pathology of invasive breast cancer. *Cancer* 1975; 36: 1-85.
2. Maria J, Merino MD, Virginia A, Livolsi MD. Signet ring carcinoma of the female breast: a clinicopathologic analysis of 24 cases. *Cancer* 1981; 48: 1830-1837.
3. Steinbrecher J, Silverbergs S. Signet ring cell carcinoma of breast. The mucinous variant of infiltrating lobular carcinoma. *Cancer* 1976; 37: 828-840.
4. Hull M, Seo I, Battersby J, Csicsko J. Signet ring cell carcinoma of breast: a clinicopathologic study of 24 cases. *Am J Clin Pathol* 1980; 73: 31-35.
5. Toit RS, Locker AP, Ellis IO, Elston CW, et al. Invasive lobular carcinomas of the breast-the prognosis of histopathological subtypes. *Br J Cancer* 1989; 60: 605-609.
6. Millis RR, Hanby AM, Oberman HA. Signet ring cell carcinoma. In: Sternberg SS. Eds. *Diagnostic Surgical Pathology*. Philadelphia: W&W Lippincott, 1999: 358.
7. Erhan Y, Çalışır E, Yağcı AS, Yücel S. Kadın memesinin taşlı yüzük hücreli karsinomu. *Ege Üni. Tıp Fak. Dergisi* 1987; 26: 981-990.
8. Page DL, Anderson TJ. *Diagnostic Histopathology of the Breast*. Churchill Livingstone.1987: 253-256.
9. Rosai J. Signet ring carcinoma. In: *Ackerman's Surgical Pathology*. 8 th ed. St Louis: Mosby, 1996: 1619-1620.
10. Fisher ER, Brown R. Intraductal signet ring carcinoma. *Cancer* 1985; 55: 2533-2537.
11. Kamiya M, Mizuguchi K, Yoshimoto M, Tanaka M, Motegi S, Matushima H, Ishizawa M, Nakamura K. Cytologic diagnosis of signet-ring cell carcinoma of the breast. *Acta Cytol* 1998 42: 650-656.
12. Liu M, Chen DR. Signet-ring cell carcinoma of the breast *Pathol Int* 2000; 50: 67-70.
13. Ferlicot S, Vincent-Salomon A, Medioni J, Genin P, Rosty C et al. Wide metastatic spreading in infiltrating lobular carcinoma of the breast. 1. *Eur J Cancer* 2004; 40(3): 336- 41.
14. Zekioglu O, Erhan Y, Ciris M, Bayramoglu H. Neuroendocrine differentiated carcinomas of the breast: a distinct entity *Breast* 2003; 12(4): 251-7.
15. Chehal A, Seoud M, Taher A, Salem N, Khalil A, Shamseddin A. Endometrial metastasis from signet-ring breast carcinoma case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23(6): 563-4.

Atilla KESKİN\*  
Mustafa KARACA\*  
Canan KUŞ\*\*  
Yusuf ALTINKAYNAK\*  
Murat YEŞİL\*  
Oktay ERGENE\*

Atatürk Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, İZMİR

\* Kardiyoloji Kliniği  
\*\* Dahiliye Kliniği

## HİPERTANSİF HASTALARDA VERAPAMILİN MİYOKARD PERFORMANS INDEXİNE ETKİSİ

The Effect of Verapamil on Myocard Performance  
Index in Hypertensive Patients

### Anahtar Sözcükler:

Hipertansiyon, Verapamil,  
Myokard performans indexi

### Key Words:

Hypertension, Verapamil,  
myocard performance index

### ÖZET

**H**ipertansiyon yaşlı populasyonda yaklaşık olarak %20-35 arasında görülen ve yüksek morbidite ve mortaliteye sahip ciddi bir sağlık problemidir.

Çalışmamızda sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda kullanımı önerilmeyen ancak koroner arter hastalığı, supraventriküler taşikardi gibi patolojilerin eşlik ettiği durumlarda ise özellikle tercih edilebilen Verapamil'in sol ventrikül sistolik fonksiyonları normal olan hastalarda yeni tanımlanmış olan ve invaziv ölçümlerde hem sistolik hemde diastolik parametrelerle aralarında önemli korelasyon tespit edilmiş olan sol ventrikülün sistolik ve diastolik fonksiyonlarının belirleyicisi olarak önerilen MPI'i (myokardial performans indexi) üzerine olan kısa dönemdeki etkisi incelenmiştir.

Sınırlı sayıda vaka olmasına rağmen çalışmamız sonucunda görülmüştür ki Verapamil MPI'de ortalama değerlere bakıldığında olumlu etki göstermesine rağmen bu istatistiksel açıdan anlamlı değildir. Ancak seçilmiş olan hastaların MPI'lerinin tedavi öncesi değerlerinin yüksek olduğu dikkati çekmiş olup sonuçlar, hipertansiyon gelişecek olan pre-hipertansif dönemdeki normotensif hastalarda MPI 'de bozulma olabileceğini ve tespit edildiği takdirde prediktif değeri olabileceğini düşündürmüştür.

### SUMMARY

**H**ypertension is a serious health problem and it affects 20-25 % of elder population. It has great mortality and morbidity. Patients with high blood pressures has increase in;

- Stroke risk 7 fold
- CHF risk 4 fold
- CAD risk 3 fold
- Periferic artery disease 2 fold

The first step in hypertension treatment must be non pharmacologic approach, because it is enough to treat most of patients with mild to moderate hypertension. There are several drugs to treat hypertensive patients and the therapy must individualized for comorbid diseases.

Yazışma Adresi: Dr. Atilla KESKİN

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İZMİR

E-mail: atikes@hotmail.com

Myocardial performance index is newly described, noninvasive method and it is well correlated with invasive measures. It is an indicator of LV systolic and diastolic functions. We studied the effects of verapamil which is not recommended in LV dysfunction but in CAD and supraventricular arrhythmias on MPI.

Although case number is limited, our study has showed that verapamil has same positive effects on MPI, but this is statistically not important. As the study patients had high MPI values before the treatment, it can be considered that in pre-hypertensive normotensive period a change in MPI may occur and can have a predictive value if diagnosed.

## GİRİŞ

### Sol Ventrikül Disfonksiyonu

Hipertansiyonlu hastalarda kalp ve arteriyel damarlar öncelikli hedef organ durumundadırlar ve hipertansiyonun bir çok diğer organ komplikasyonları küçük arter ve arteriyollerdeki dejeneratif değişiklikler üzerinden gelişmektedir (Hipertansiyon iyi tedavi edilmediği takdirde kalp en fazla ölüm nedeni olan hedef organdır). Yetersiz tedavi edilen hipertansif hastaların yaklaşık %50'sinde ölüm nedeni koroner kalp hastalığı veya konjestif kalp yetmezliğidir.

Hipertansiyonun başlangıç dönemlerinde ve hafif hipertansiyonda kalp debisinde artma, kalp hızında ve sol ventrikül kontraktilitesinde artma ve periferik vasküler dirençte yükselme görülür. Bu dönemde hastalarda hiperkinetik olarak adlandırılabilir bir hemodinami söz konusudur. Yıllar geçtikçe ve özellikle hipertansiyon tedavi edilmediği takdirde periferik vasküler dirençte yükselme, kalp debisinde azalma ortaya çıkar. Yani hiperdinamik tablo yavaş yavaş geriler.

Yapılan çalışmalar kalp yetersizliğinin sadece sol ventrikül sistolik fonksiyonlarına değil, aynı zamanda sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğuna da bağlı olduğunu göstermiştir.

Hipertansif hastalarda henüz sol ventrikül hipertrofi gelişmeden önceki dönemlerde bile hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonlarda değişiklikler başlayabildiği gösterilmiştir (1,2). Erken dönemde sistolik fonksiyonda yani kontraktilitede artışa karşın izovolumetrik relaksasyonda uzama yani diyastolik fonksiyonda bozulma gelişmeye başlar. Uzun süre devam

eden sol ventrikül hipertrofisi, sonunda, sistolik fonksiyonda bozulmayla sonuçlanır. Sol ventrikülden progressiv olarak gelişen dilatasyon, pompa fonksiyonunun giderek azalması ve hipertansif kalp hastalığının son evresi olan konjestif kalp yetmezliği ile sonuçlanır. Öte yandan sol ventrikül duvar kalınlığının artması kompliyansa azalmaya neden olur. Bu da sol ventrikülden pasif geç doluş bozukluğu yaratır. Bundan önce erken dönemde aktif ve enerji gerektiren yani ATP ve kalsiyum kullanılan erken diyastolik doluş fazında bozukluk gelişmiştir. Sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğuna ilişkin bulgular hipertansif kişilerin henüz hipertansiyon başlamamış olan çocuklarında bile gözlenmiştir (3). Bu bulgu doğrudan kan basıncının dışında bazı etkenlerin de ventrikül fonksiyonunu etkilediğini düşündürmektedir. Hipertansiyon sistolik disfonksiyona neden olmadan, diyastolik fonksiyonlarda bozulmaya neden olarak, hastada klinik ve hemodinamik olarak sol kalp yetersizliğine neden olmaktadır. Diyastolik disfonksiyon ventriküler kompliyansı düzelter ve diyastolik dolumu kolaylaştıran ajanlarla tedavi edilmelidir. Verapamil gibi kalsiyum kanal blokerleri antihipertansif tedavi sağlarlar ve muhtemelen negatif inotropik etkileri ile diyastolik performansı düzeltirler. Ancak sistolik fonksiyon bozukluğu varsa bu etkiler zararlı olabilir.

### Myokard Performans İndeksi

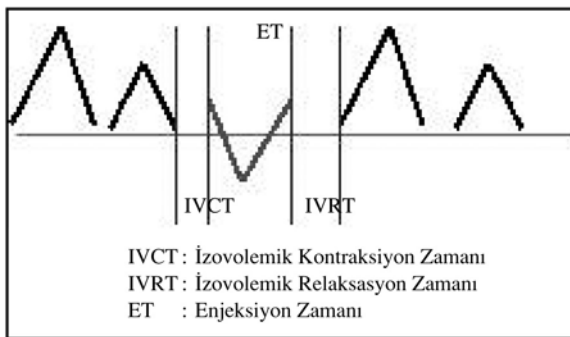
Sol ventrikül disfonksiyonunu saptamakta kullanılan en önemli yöntem ekokardiografidir. İki boyutlu ekokardiografi ile sol ventrikül sistolik fonksiyonları ve Doppler ekokardiografi ile sol ventrikül diyastolik fonksiyonları hakkında noninvaziv olarak çok önemli bilgiler elde edilmektedir. Antihipertansif tedavi düzenlenirken ve özellikle ilaç seçiminde sol ventrikül



fonksiyonlarında gözlenen bu değişikliklerin de göz önünde bulundurulması gerekir.

Sistolik ve diyastolik fonksiyon bozuklukları genellikle birlikte görülmelerine rağmen, sistolik ve diyastolik ölçümleri birleştiren çok az Doppler ekokardiografik değişken vardır. Son zamanlarda sistolik ve diyastolik performansı birleştiren yeni bir Doppler ekokardiografik index üzerinde durulmuştur (4,5). Sol ventrikül Myokardiyal Performans İndexi (MPI), sol ventrikülün hem diyastolik ve hemde sistolik fonksiyonunu gösteren yeni bir index olarak önerilmiştir. İlk defa Tei ve arkadaşları tarafından kullanılmış ve sistolik ve diyastolik sol ventrikül fonksiyonları noninvaziv olarak tahmin edilmeye çalışılmıştır (6,7). Tei indexi olarak tanımlanan MPI, izovolumetrik relaksasyon zamanı (İVRT) ile izovolumetrik kontraksiyon zamanının (İVCT) toplamının ejeksiyon zamanına (ET) oranı olarak tanımlanmıştır (8,9). Hem ekokardiografik olarak elde edilmesi kolay ve tekrarlanabilir, hem de gözlemciler arası değişkenliği düşük olduğu için herkes tarafından kullanılabilir bir parametredir. Sol ventrikülün, doppler ile diastolik doluş paterni ve sol ventrikül sistolik ejeksiyon paterni ile gerekli değerler kolaylıkla elde edilir (Şekil 1).

İnvaziv ölçümlerde hem sistolik ve hemde diastolik parametrelerle Tei indexi arasında önemli korelasyon tespit edilmiş, ayrıca kalp hızı ve sol ventrikül geometrisinden bağımsız olduğu gösterilmiştir. Akut myokard infarktüsünde yapılan yeni bir çalışmada, bu indexin ejeksiyon fraksiyonu ile ilişkili olduğu da bildirilmektedir (10,11). Daha sonra Moller ve arkadaşları, normal sağlıklı kişilerde MPI'ni  $0.34 \pm 0.04$



Şekil 1. Sol ventrikül doppler diastolik doluş ve ejeksiyon paternleri.

olarak tespit etmiş ve sol ventrikül disfonksiyonu gelişmiş olan hastalarda normallere göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (12,13).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Burada hipertansiyon tedavisinde kullanılan Verapamil'in Myokard Performans İndexi'ne olan etkisi araştırılmıştır. Hipertansiyon tedavisi ile arteriyel kan basıncında meydana gelen düzelmenin kardiyak performanstaki bir kayıba yol açıp açmadığı incelenmiştir.

Bu amaçla:

1. Aşamada çalışmaya dahil edilecek hastaların özellikleri belirlendi;
- Esansiyel hipertansiyon tespit edilmiş (en az 3 ölçümde sistolik 140 mmHg ve diastolik 90 mmHg ve üzerinde bulunan hastalar),
- Herhangi altta yatan başka bir hastalık gösterilememiş hastalar,
- Daha önce hiç antihipertansif tedavi almamış yada son 1 aydır hiçbir antihipertansif ilaç kullanmamış hastalar,
- Koroner angiografi yapılmış ve ciddi bir koroner hastalığı olmadığı gösterilmiş hastalar,
- Hipertansiyon dışında başka bir hastalığı bulunmayan hastalar (diet ve oral antidiabetikle regüle Diabetes Mellitus'u tespit edilmiş başka herhangi bir kardiyovasküler patolojisi olmayan 8 hasta çalışmanın sonucunu etkilemeyeceği düşünülerek çalışmaya alındı)

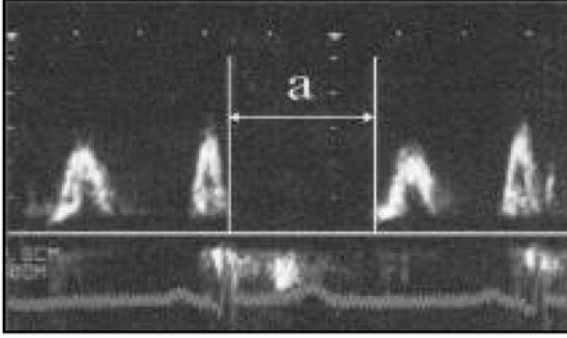
2. Aşamada; Hastaların hepsine Ekokardiografik tetkik yapıldı ve Ejeksiyon fraksiyonu %50 ve üzerinde olan (M-Mod ile hesaplandı), diastolik disfonksiyonu olan (E/A: 1 ve altında) 36 olgu (24 erkek, ort. yaş:  $47 \pm 14$  ve 12 bayan, ort. yaş  $45 \pm 9$ ) çalışmaya dahil edildi. Myokardiyal Performans İndex'inin hesaplanması için Pulse Wave Doppler ile **a** ve Continue Wave Doppler ile **b** hesaplandı (Şekil 2, Şekil 3).

$$\text{IVCT} + \text{IVRT} + \text{ET} = \mathbf{a}$$

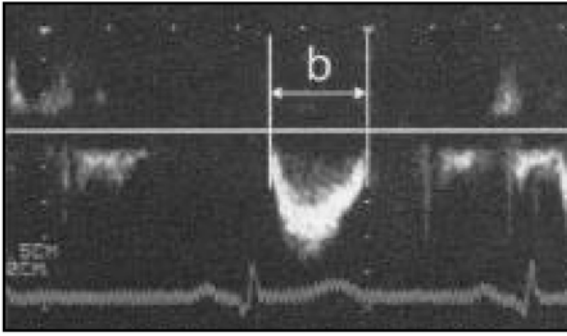
$$\text{ET} = \mathbf{b}$$

3. Aşamada; Tei index'leri ayrı ayrı hesaplandı. Bunun için:

Tei İndexi=  $a-b/b$  formülleri kullanıldı.



Şekil 2. a = IVCT+IVRT+ET



Şekil 3. b = ET

4. Aşamada hastalara Verapamil 120 mg başlandı ve 15 gün sonra kontrole çağrıldı. Kontrolde doz ayarlaması yapıldı ve 30 gün sonra tekrar kontrole çağrıldı.

5. Aşamada hastalar tekrar ekokardiografik tetkike alındı ve Tei indexleri tekrar hesaplandı.

6. Aşamada; Verapamile bağlı olarak Arteriyel kan basıncının etkin tedavisi sağlandığında, Verapamilin Myokard Performans İndeksi'nde yaptığı değişiklik analiz edildi.

## BULGULAR

**T** oplam 36 hasta çalışmaya dahil edildi 14 hastada Verapamil 240 mg 1x1 dozu ile 4 hastada Verapamil 120 1x1 dozu ile toplam 18 hastada TA regülasyonu sağlandı. Kalan 6 hasta TA regülasyonu sağlanamadığı için çalışmadan çıkarıldı ve kombinasyon tedavisine geçilerek tedavilerine çalışma dışında devam edildi.

Verapamilin etkin antihipertansif etkinlik gösterdiği; tedavi öncesi ortalama İVRT (0.111) ile karşıla-

tırıldığında tedavi sonrası ortalama İVRT'de (0.085) kısalma, tedavi öncesi ortalama İVCT ile (0.046) karşılaştırıldığında tedavi sonrası ortalama İVCT 'de (0.057) uzama, tedavi öncesi ortalama ET ile (0.258) karşılaştırıldığında tedavi sonrası ET'da (0.241) kısalma tespit edildi. Tedavi öncesi ortalama Myokard Performans İndeksi (0.611) ile karşılaştırıldığında tedavi sonrası ortalama Myokard Performans İndeksi'nde (0.595) kısalma yapıldı, yani kardiyak performans olumlu yönde değişiklik yaptığı ancak bunun istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı sonucuna varıldı ( $p=0.549$ ). Verapamilin sol ventrikül sistolik fonksiyonları normal olan hastalarda güvenle kullanılabilmesinin ötesinde yeni tanımlanmış olan MPI'de istatistiksel olarak anlamlı değişikliğe neden olmadığını görüldü. Bunun klinik öneminin ancak uzun dönem izlemler ve diğer antihipertansif ilaçlarla karşılaştırıldıktan sonra anlaşılacağı sonucuna varıldı.

Bu hastalarda MPI'nin ilaç tedavisine başlamadan önce de yüksek olması, myokard performansının hipertansiyon öncesi normotansif dönemde de bozulabileceğini ve bunun hipertansiyon gelişecek hastaların önceden belirlenmesinde ya da güçlü aile hikayesi olan ancak normotansif pre-hipertansif dönem hastalarda tedaviye başlama zamanını belirlemek açısından prediktif değeri ileri çalışmalarla belirlenebilir (Normal =  $0.34 \pm 0.04$ , Hasta popülasyonu ortalama değer =  $0.61 \pm 0.06$ ).

## TARTIŞMA

**B** urada sol ventrikül sistolik fonksiyonları normal, diya stolik disfonksiyonu olan hipertansif hastalar incelenmiştir. Verapamilin sistolik disfonksiyonu olan hastalarda MPI'ne olan etkisi bilinmemektedir antihipertansif tedavide sol ventrikül sistolik disfonksiyonlu hastalar problem oluşturmakta olup Verapamilin olumsuz etkileri bir çok çalışmada gösterilmiştir.

Verapamil diğer antihipertansif ajanlarla karşılaştırılmamıştır. Yapılacak karşılaştırılmalı çalışmalarda diğer grup ilaçların MPI'e olumsuz etkisi gösterilirse yada MPI'ne olan olumlu etkinin üstün olduğu gösterilirse ancak o zaman Verapamilin MPI'ine olan olumlu etkisi antihipertansif ilaç seçimi açısından bir kriter olarak kullanılabilir (yada MPI'ne olumlu etkisi en yüksek olan ilaç tedavide tercih edilebilir).

Verapamilin MPİ'ine uzun dönemdeki etkileri tetkik edilmemiştir. Uzun dönem izlem sonrası Verapamil MPİ'e olumsuz yönde etki ediyor olabilir.

Hipertansiyon gelişmesi yüksek olasılık olan normotensif hastalarda diastolik disfonksiyon başlamadan önce MPİ'i değerlendirilmemiş olup pre-hipertansif dönemde normal olduğu gösterilmemiştir.

## KAYNAKLAR

1. Simone G, D evereux GB, Roman MJ. Assessment of left ventricular function by midwall fractional shothening/end-systolic stress relation in human hypertension. J Am Coll Cardiol 1994; 23: 1444-49.
2. Ren JF, Pancholy SB, Iskandrian AS. Doppler echocardiographic evaluation of the spectrum of left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. Am Heart J 1994; 127: 906-10.
3. Xie GY, Berk MR, Smith MD, De Maria AN. Relation of Doppler transmitral flow patterns to functional status in congestive heart failure. Am Heart J 1996;131: 766-71.
4. Pinamonti B, Leonardo AD, Sinagra G, Camerini F. Restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy assessed by Doppler echocardiography: clinical, echocardiographic and hemodinamic correlations and prognostic implications. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 808-15.
5. Lewis RP, Boudoulas H, Welch TG, Forester WF. Usefulness of systolic time intervals in coronary arter disease. Am J Cardiol 1976; 37: 787-96.
6. Williamson JS, Bauman DJ, Tsagaris TJ. A comparison o hemodynamic and angiographic indices of left ventricular performance in patients with coronary artery disaese. Cardiology 1978; 63: 220-36.
7. Graettinger WF, Neutel JM, Smith DHG. Left ventricular diastolic filling alterations in normotensive adolescent with a family history of hypertension. Am J Cardiol 1991; 68: 51-6.
8. Nishimura RA, Abel MD, Hatle LK, Tajik AJ. Relation of pulmonary vein to mitral flow velocities by tranesophageal Doppler echocardiography. Effect of different loading conditions. Circulation 1990; 81: 1449-97.
9. Moller JE, Poulsen SH, Egstrup K. Effect of preload alterations on a new Doppler echocardiographic index of combined systolic and diastolic performance. J Am Soc Echocardiography 1999; 12: 1065-72.
10. Tei C, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlator with simultaneous measurements. J Am Soc Echocardiography 1997; 10: 169-78.
11. Tei C, Ling LH, Hodge DO, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance:a simple and reproducible measure of cardiac function-a study in normals and dilated cardiomyopathy. J Cardiol 1995; 26: 357-66.
12. Tei C. New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. J Cardiol 1995; 26: 135-6.
13. Chetlin MD, Sokolow M, McIlroy MB. Systemic hypertension. Clinical Cardiology. Prentice-hall International Inc a Lange Medical Book 1993: 247.

Aybige PİLANCI\*  
Dilek SOYSAL\*  
Bahriye PAYZİN\*\*  
Mehmet Ali ÖZCAN\*\*\*

\* Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Dahiliye Kliniği, İZMİR

\*\* Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Birimi, İZMİR

\*\*\* Dokuz Eylül Üniversitesi Hematoloji-Onkoloji Anabilim Dalı, İZMİR

## AKKİZ KANAMA DİYATEZLİ BİR OLGU SUNUMU

The Presentation of an Acquired Bleeding Diathesis Case

### Anahtar Sözcükler:

Akkiz izole faktör X eksikliği

### Key Words:

Acquired isolated factor X deficiency

### ÖZET

Akkiz gelişen koagülasyon bozuklukları herediter koagülasyon bozukluklarına göre klinik açıdan oldukça karmaşıktır ve etyolojisi genellikle birden çok faktöre bağlıdır. Akkiz izole faktör X eksikliği nadir görülen bir tablodur. Akkiz izole faktör X eksikliğinin enfeksiyon hastalıklarıyla, akut karaciğer yetmezliğiyle ve tümörlerle birikteliği rapor edilmiştir. Kronik karaciğer hastalığı olan kanama diyatezli olgumuz, izole faktör X eksikliği saptanması nedeni ile değerlendirilmeye alınmıştır.

### SUMMARY

Acquired coagulation disorders have more complex mechanisms than hereditary coagulation disorders from clinical point of view and their etiology based on numerous factors. The acquired isolated factor X deficiency is an unusual and has been reported with infectious diseases, acute hepatic failure and malignancies. We evaluated a case of chronic liver disease and acquired factor X deficiency with hemorrhagic diathesis as it was unusual.

### GİRİŞ

Akkiz gelişen koagülasyon bozuklukları herediter koagülasyon bozukluklarına göre klinik açıdan oldukça karmaşıktır ve etyolojisi genellikle birden çok faktöre bağlıdır. Akkiz koagülasyon bozukluğu olan hastalarda kanama şiddeti herediter formlara göre daha hafiftir ancak eşlik eden hastalığa ve koagülasyon bozukluğunun tipine göre kanama şiddeti değişebilmektedir. Akkiz koagülasyon bozukluğunun nedenleri vitamin K bağımlı koagülasyon eksiklikleri

Yazışma Adresi: Dr. Aybige PİLANCI  
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
1. Dahiliye Kliniği Basın Sitesi / İZMİR  
Tel: 0 232 244 44 44 / 2688 E-mail: pilanci@yahoo.com

(vitamin K malabsorbsiyonu, ilaçlar, karaciğer hastalıkları), koagülasyon faktörlerinin artmış yıkımı (dissemine intravasküler koagülasyon, tümörler, cerrahi sonrası), koagülasyon faktörlerine karşı oluşan antikolar ve diğer nedenler (masif transfüzyon, anti-neoplastik ajanlar, amiloidozis, nefrotik sendrom gibi sistemik hastalıklar) olarak sıralanabilir. Bu nedenlerin dışında oldukça nadir görülen bir diğer grup da izole faktör eksiklikleridir (1). Akkiz izole faktör X eksikliği özellikle amiloidoz ve tümörlerle birlikte görülmektedir, bazı vakalarda solunum yolu enfeksiyonları ve pnömoni sonrası saptanmıştır (2,3).

Kanama diyatezi tablosunun sadece kronik karaciğer hastalığı ile açıklanamayacak boyutta olması ve beraberinde izole faktör X eksikliği bulunması üzerine olgu değerlendirilmeye alındı.

## OLGU

**E** llialtı yaşında erkek hasta dişeti kanaması, sağ bacakta ağrı ve kanlı idrar şikayeti ile acil dahiliye polikliniğimize başvurdu. Daha önce benzer şikayetleri olmayan hasta hurdacılık yapıyor ve 25 senedir 50 gr/gün alkol kullanıyordu. Özgeçmişinde kanamaya eğilim, sünet hikayesi ve küçük cerrahi girişimler ayrıntılı olarak sorgulandı, özellik saptanmadı. Fizik muayenesinde sağ ve sol antekübital bölge ile sağ uyluk medialinde ekimotik alanlar mevcuttu, diğer muayene bulguları olağandı. Laboratuvar tetkiklerinden tam kan sayımı, kan şekeri, böbrek fonksiyon testleri normaldi. İdrar tetkikinde mikroskopide silme eritrosit mevcuttu, dansitesi normaldi, proteinüri yoktu. Karaciğer fonksiyon testleri yüksekti (takip sırasında en yüksek değerler AST: 48 IU/L, ALT: 111 IU/L, GGT: 900 IU/L, ALP: 990 IU/L, total bilirubin: 2.0 mg/dl, direkt bilirubin: 1.0 mg/dl), PTZ ve aPTT takiplerde normal değerlerin on katına kadar yükseldi. Diğer koagülasyon parametrelerinden vWF, fibrinojen, D-Dimer, Protein S ve Protein C, Faktör V, Faktör VII, Faktör VIII, Faktör IX düzeyleri normal, faktör inhibitörleri negatifti. Faktör X düzeyi %1'in altındaydı. Kanama zamanı uzun, AT III düzeyi düşüktü (Tablo 1). Trombosit fonksiyon testleri normaldi. Protein elektroforezinde gamma bölgesinde artış mevcuttu. Serum immunifikasyon elektroforezinde ise monoklonal gammopati

Tablo 1. Olgunun koagülasyon parametreleri.

Koagülasyon testleri	Yatış sırasındaki değer	İzlem sırasındaki değer (en düşük-en yüksek)	Normal değer
PTZ (saniye)	107	55 -200	11-15
aPTT (saniye)	89	70-117	25-35
Faktör V (%)	150	69-150	50-150
Faktör VII (%)	60	37-67	50-150
Faktör VIII (%)	134	106-139	50-150
Faktör IX (%)	69	31-66	50-150
Faktör X (%)	<1	<1	50-150
vWF (%)	120	120-140	50-160
Protein C (%)	70.6	70	70-130
Protein S (%)	78	78	70-130
AT III (%)	28	28-45	80-120
D-Dimer (ng/ml)	250	250	250
Fibrinojen (mg/dl)	246	246-400	200-400
Fibrin yıkım ürünleri (µg/ml)	0.5	0.5	<5
Kanama zamanı (dakika)	17	12-17	2-7
Trombin zamanı (saniye)	13	13	12-20

PTZ: Protrombin zamanı, aPTT: Aktive tromboplastin zamanı, vWF: von Willebrand Faktör, AT III: Antitrombin III.

yoktu. K araciğer fonksiyon testlerindeki yükseklik nedeni ile karaciğer parankimini ve vasküler yapısını değerlendirmek için batın USG ve portal sistem doppler USG yapıldı. Karaciğer boyutu 155 mm, parankimi minimal granüler paternde, paraumbilikal ver açık ve 6 mm, portal ven çapı 12 mm olarak saptandı. Hepatit serolojisinde AntiHbs, AntiHbc IgG ve AntiHAV IgG pozitif bulundu. Brucella tüp aglütinasyonu, Coombs'lu Brucella, grup aglütinasyon testleri, HIV testi negatifti. Otoimmün hepatit açısından antimikrozomal antikor (AMA), düz kas antikoru (SMA), karaciğer-böbrek mikrozomal antikoru (anti-LKM), karaciğer-pankreas protein antikoru (anti-LP) antinükleer antikor (ANA), antifosfolipid antikor, antikardiyolipin antikor (ACA) negatif bulundu. Sağ uyluktaki ekimoz ve ağrı nedeniyle yapılan pelvik USG'de pelvik fossa sağ kesiminde 7x8 cm boyutlarında lobule kontürlü heterojen görünümli lezyon saptanması üzerine abdominal BT ve MRI yapıldı ve lezyon hematoma olarak değerlendirildi. Servisimizde

1.5 ay tetkik edilen, bu süre içerisinde tedavi olarak 44 ünite taze donmuş plazma ve K vitamini verilen hastanın kliniğinde düzelme olmaması nedeni ile kronik karaciğer hastalığı ve izole faktör X eksikliği tanıları düşünülerek Dokuz Eylül Tıp Fakültesi (D.E.Ü.T.F) Dahiliye Kliniği'ne sevk edildi. D.E.Ü. T.F'de pelvik fossadaki hematoma abseleştiği tesbit edildi, uygun antibiyoterapi başlandı. Kan ve kan ürünleri ile K vitaminine yanıt alınmaması sebebiyle hastaya steroid tedavisi (3 gün 1 gr. i.v yüksek doz metilprednizolon, daha sonra günlük 1 mg/kg/gün oral metilprednizolon) başlandı, tedaviye kısmen yanıt alındı, PTZ 55 sn ve aPTT 70 sn değerine kadar düştü. İzlem sırasında sağ dizde düşme sonrası hematoma oluştu, atele alınıp 21 günde rezorbe oldu. Endoskopi yapılan hastanın multipl odaktan kanamalı gastriti işlem sırasında tesbit edildi. İzole faktör X eksikliği ile amiloidozun birlikte sık görülmesi nedeni ile hastaya rektal biyopsi yapıldı, sonuç negatif geldi. Hastada kronik karaciğer hastalığı düşünülmesi ve kanama diyatezi olması nedeni ile transjuguler karaciğer biyopsisi planlandı. Ancak hasta hayati riski anlatılmasına rağmen yatışından bir ay sonra kendi isteği ile D.E.Ü.T.F'den ayrıldı ve karaciğer biyopsisi yapılamadı.

## TARTIŞMA

Akkız izole faktör X eksikliği olan hastalarda kanama diyatezi mikroskopik hematüriden ciddi gastrointestinal kanamalara ya da intratorasik hematoma kadar değişen klinikle görülebilmektedir. Akkız izole faktör X eksikliğini patogenezi bilinmemektedir. Faktör X'un yabancı maddelerle bağlanıp inaktive edilmesi, artmış yıkım ve yüksek affiniteli antikor oluşumu patogenezi düşünülen olası mekanizmalardır. Bu hasta grubunda genellikle karaciğer hastalığı olmamakla birlikte Hosker ve ark. alt solunum yolu enfeksiyonu nedeni ile eritromisinle tedavi edilen bir hastada akut karaciğer yetmezliği ve izole faktör X eksikliği olgusu rapor etmişlerdir (4). Bu hastalarda koagülasyon problemine yönelik birçok tedavi denenmiştir. Vitamin K ve taze donmuş plazma tedavisi klinik olarak düzelme ve PTZ düzeylerinde yükselme sağlamamıştır (2-6). Edgin ve ark. prednizon tedavisi sonrası koagülopatide

düzelme saptamışlardır (6). Smith ve ark. plazmaferez, intravenöz immunglobulin (IVIG) ve steroid ile Henson ve ark. aktive protrombin kompleks (Autoplex T) ile tedavi uygulamışlar ve koagülopatiyi kontrol altına almışlardır (2,5).

Hastamızda PTZ ve aPTT değerlerinin çok yüksek olması problemin koagülasyon ortak yolunda veya multifaktöryel olabileceğini düşündürmektedir. Hastamızın kronik alkol kullanımının olması ve hurdacılık mesleği nedeni ile birçok kimyasal maddeye maruz kalması bizi kronik karaciğer hastalığını yönlendirmiştir. Karaciğer fonksiyon testlerindeki yükseklik, serum elektroforezinde hipergamaglobulinemi olması ile batın ultrasonografisinde kronik karaciğer hastalığı lehine bulgular olması tanımızı desteklemektedir. Etyoloji açısından bakılan tüm otoimmün serolojinin negatif olması ve otoimmün hepatit skorlama sistemi ile değerlendirildiğinde düşük puan alması nedeni ile otoimmün hepatitten uzaklaşmıştır (7). Hastamızın kronik karaciğer hastalığı alkol kullanımına bağlanmıştır, fakat izole faktör X eksikliği ile birlikte vitamin K bağımlı diğer koagülasyon faktörlerinin normal sınırlarda olması, hastanın tedavide taze donmuş plazmaya yanıt vermemesi koagülasyon hasarının sadece karaciğer hastalığına bağlı olmadığını düşündürmektedir. Hastamızda faktör XIII düzeyi bakılamamakla birlikte kliniği de faktör XIII eksikliğine uymamaktadır (Faktör XIII eksikliğinde kanama zamanı, PTZ, aPTT ve trombin zamanı genellikle normal sınırlardadır ve fibrin stabilizasyonunda problem olduğu için cerrahi sonrası geç kanamalarla kendini göstermektedir, ayrıca tedavide taze donmuş plazma ile tedaviye cevap vermektedir). Hastamızın sadece bir ay süre ile uygulanan steroid tedavisine kısmi yanıt vermesi de izole faktör X eksikliğini desteklemektedir. Ayırıcı tanı açısından transjuguler karaciğer biyopsisi, tedavi için ise plazmaferez planlanan hasta kendi isteği ile hastaneden ayrılmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Bithell TC. Acquired coagulation disorders. In: Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN, eds. Wintrobe's clinical hematology. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993: 1500-1.
2. Smith SV, Liles DK, White GC, Brecher ME. Successful treatment of transient acquired factor X deficiency by plasmapheresis.

- resis with concomitant intravenous immunoglobulin and steroid therapy. *Am J Hem* 1998; 57: 245-52.
3. Currie MS, Stein AM, Rustagi PG, Behrens AR, Logue GL. Transient acquired factor X deficiency associated with pneumonia. *NY State J Med* 1984; 84: 572-3.
  4. Hosker JP, Jewell DP. Transient selective factor X deficiency and acute liver failure following chest infection treated with erythromycin. *BP Postgrad Med J* 1983; 59: 514-5.
  5. Henson K, Files JC, Morrison FS. Transient acquired factor X deficiency: Report of the use of activated clotting concentrate to control a life-threatening hemorrhage. *Am J Med* 1989; 87: 583-5.
  6. Edgin RA, Metz EN, Fromkes JJ, Beman FM. Acquired factor X deficiency with associated defects in platelet aggregation. A response to corticosteroid therapy. *Am J Med* 1980; 69: 137-9.
  7. Czaja AJ. Validation of scoring system for diagnosis of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 305.

Ömer TETİK  
Haydar YAŞA  
Türkan DEMİR  
Ali GÜRBÜZ

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

## SUBKLAVYAN STEAL SENDROMU: 3 Olgu Nedeniyle

Subclavian Steal Syndrome: Three Cases Reports

### Anahtar Sözcükler:

Subklavyan steal, bypass,  
iskemi

### Key Words:

Subclavian steal, bypass,  
ischemia

### ÖZET

**S**ubklavyan arterin cerrahi tedavi gerektiren lezyonları nadirdir. Fakat innominate ve ana karotis arter lezyonlarından daha sık olup üst ekstremité ve serebral iskemi şikayetlerine neden olabilirler.

Senkop, sol kol ağrısı şikayetleri ile kliniğimize başvuran üç olgunun fizik muayenelerinde üst ekstremité sistolik kan basıncı farkı tespit edilmesi nedeniyle çekilen anjiyografilerinde iki olguda proksimal subklavyan arterde total oklüzyon ve bir olguda %90 darlık tespit edildi. Renkli doppler ultrasonografide sol vertebral arterde retrograd akım izlendi. Tüm hastalar cerrahi olarak tedavi edildiler. Bir olguya karotid-subklavyan ve iki olguya subklavia-subklavyan bypass yapıldı. Postoperatif dönemde her üç olgunun da semptomları ve anlamlı üst ekstremité sistolik kan basıncı farkları kayboldu. Postoperatif dönemde hiçbir olguda komplikasyon gelişmedi.

### SUMMARY

**L**esions of the subclavian artery requiring arterial reconstruction are relatively uncommon but they are encountered more frequently than lesions of the innominate artery or common carotid artery. These lesions may give rise to ischemia of either the upper extremity or the cerebral circulation.

Three cases admitted to our clinic for syncope, left upper extremity claudication and exercise-induced vertigo. In physical examination, upper extremity brachial systolic blood pressure difference was detected. Aortic arch angiography demonstrated left subclavian artery occlusion in two cases, 90% stenosis in one case. Color doppler ultrasonography demonstrated retrograde flow in left vertebral artery. All patients were treated surgically. Subclavian-subclavian bypass was performed in two cases and carotid-subclavian bypass was performed in one case with polytetrafluorethylene graft. Postoperatively symptomatic improvement paralleled on increase in brachial systolic arterial blood pressure readings. No complications observed in postoperative period.

Yazışma Adresi: Dr. Ömer TETİK

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği  
Yeşilyurt / İZMİR  
Tel : +90 0 232 243 43 43  
Faks: +90 0 232 243 48 48  
E-mail: omer\_tetik@hotmail.com



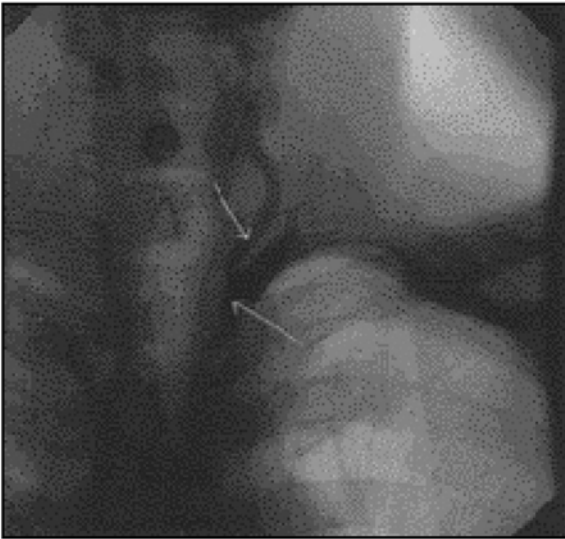
## GİRİŞ

**P**roksimal subklavyan arterin tıkanıklığı nedeniyle vertebral arterden subklavyan artere olan geri akımı subklavyan steal sendromu olarak ilk kez 1960 yılında Contorni tarafından tanımlanmıştır. Baş, boyun ve omuzun zengin kollateral dolaşımından dolayı subklavyan arterin izole oklusiv lezyonları genellikle asemptomatiktir. Çoğu olguda şikayetlerin belirsiz olması sebebi ile tanı konulamamaktadır. Bu sendromda en sık görülen şikayetler baş ağrısı, geçici serebral iske mi bulguları ve üst ekstremité klodikasyo intermittanstr (1,2). Bu çalışmada subklavyan steal sendromu olan üç olgu incelendi.

## OLGU SUNUMU

### OLGU 1

**6** 7 yaşında erkek hasta. Son dört aydır baş dönmesi, bayılma ve sol kol ağrısı şikayetleri hastaneye başvurdu. Fizik muayenede sol kol radial ve brakial arter pulsasyonunda ileri derecede zayıflama ve her iki kol sistolik kan basınçları arasında 60 mmHg basınç farkı saptandı. Karotis ve vertebral arter sisteminin renkli doppler ultrasonografisinde sol vertebral arterde retrograt akım ve karotis arterlerde aterosklerotik plaklar izlendi. Yapılan anjiografide koroner arterler normal ve proksimal sol sub-



Resim 1. Olgu 1'in anjiyografik görünümü: Oklar sol proksimal subklavyan arter ve vertebral arteri göstermektedir.

klavyan arterde total oklüzyon tespit edildi (Resim 1). Rutin laboratuvar tetkikleri normal idi.

### OLGU 2

**5** 8 yaşında bayan hasta. Son altı aydır baş dönmesi ve sol kolda ağrı şikayetleri ile hastaneye başvurdu. Fizik muayenede sol kol radial ve brakial arter pulsasyonunda zayıflama ve her iki kol sistolik kan basınçları arasında 40 mmHg basınç farkı saptandı. Karotis ve vertebral arter sisteminin renkli doppler ultrasonografisinde anlamlı hemodinamik değişiklik oluşturacak darlık tespit edilmedi. Yapılan anjiografide koroner arterler normal ve proksimal sol subklavyan arterde %90 darlık tespit edildi. Rutin laboratuvar tetkikleri normal idi.

### OLGU 3

**5** 5 yaşında erkek hasta. Son bir yıldır baş dönmesi bayılma, sol kolda uyuşma ve ağrı şikayetleri ile hastaneye geldi. Fizik muayenede sol kol radial ve brakial arter pulsasyonunda zayıflama ve her iki kol sistolik kan basınçları arasında 55 mmHg basınç farkı saptandı. Karotis ve vertebral arter sisteminin renkli doppler ultrasonografisinde vertebral arterle normal ve karotis arterlerde aterosklerotik plaklar tespit edildi. Yapılan anjiyografide sol anterior desendan koroner arterde %80 darlık ve proksimal sol subklavyan arterde total oklüzyon tespit edildi. Darlık tespit edilen koroner arterin revaskülarizasyonu balon anjioplasti ile sağlandı. Rutin laboratuvar tetkikleri normal idi.

**Cerrahi teknik:** Tüm hastalar genel anestezi altında operasyona alındı. İki hastada bilateral supraklavikular insizyon ve 8 mm ringli politetrafloretillen greftle subklavia-subklavyan bypass, bir hasta da ise 6 mm politetrafloretillen greftle carotid-subklavyan bypass yapıldı. Cerrahi katlar anatomisine uygun bir şekilde kapatıldı. Postoperatif dönemde tüm hastaların iskemik şikayetlerinin ve anlamlı brakial arter sistolik kan basıncı farkının kaybolduğu gözlemlendi.

## TARTIŞMA

**S**ubklavyan steal sendromu, proksimal subklavyan arter veya brakiosefalik arterin daralması veya tamamen tıkanması sebebiyle vertebral arterdeki kan

akımının geriye dönmesi sonucu oluşur. Subklavyan steal sendromu genellikle ileri yaşlarda ortaya çıkar ve bu hastalarda hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve sigara içme gibi aterosklerozla ilişkili faktörler yaygın olarak saptanır (1-3).

Subklavyan steal sendromundaki en önemli etyolojik faktör aterosklerozdur. Preduktal aort koarktasyonu ile beraber patent duktus arteriosus, subklavyan arter atrezisi, kink yapmış sol subklavyan arter ile beraber aortanın psödokoarktasyonu gibi konjenital lezyonlar, travmatik zedelenmeler, emboliler ve arteritler subklavyan steal sendromuna neden olabilirler (1,3,4). Üç olgumuzda da esas patoloji aterosklerotik oklüzyondur. Bu sendromda en sık görülen şikayetler baş ağrısı, geçici serebral iskemik bulgular ile üst ekstremitelerde kladikasyon intermittanstanır. Üst ekstremitelerde serebral iskemik şikayetleri olan hastalarda her iki taraflı subklavyan arter oklüzyonu ve kan basıncı ölçümleri mutlaka yapılmalıdır. Eğer oklüzyonda üfürüm duyulur yada iki kol arasında 20 mmHg daha fazla basınç farkı elde edilirse, bu subklavyan steal lehine değerlendirilmeli ve anjiyografi çekilmelidir. Anjiyografi subklavyan steal sendromunda en önemli tanı metodudur (1-3,5). Üç olgumuzda da üst ekstremitelerde serebral iskemik şikayetleri mevcuttu. Fizik muayenelerinde iki kol arasında anlamlı derecede sistolik kan basıncı farkı saptandı ve çekilen anjiyografide subklavyan steal sendromu tespit edildi.

Günümüzde subklavyan steal sendromu tedavisinde perkutantransluminal anjiyoplasti ve stent uygulamalarına artan bir ilgi mevcuttur (6). Fakat bypass greftlerin uzun dönem açıklıklarının anjiyoplasti ve stent uygulamalarından daha üstün olduğu tespit edilmiştir (3). Subklavyan steal sendromunun cerrahi tedavisi intratorasik yada ekstratorasik yaklaşımla olabilir. İntratorasik yaklaşımın mortalitesi ve mor-

biditesi daha yüksek bir cerrahi girişimdir. Subklavya-subklavyan ve karotid-subklavyan bypass gibi ekstratorasik yaklaşımlar daha düşük morbidite ve mortalite ile gerçekleştirilebilir (2). Subklavya-subklavyan bypassın önemli bir avantajı geçici karotis arter oklüzyonunu gerektirmemesidir. Özellikle karotis arterlerinde aterosklerotik plak bulunan olgularda bu arterlere klemp konması esnasında serebral komplikasyonların gelişme insidansı bir hayli yüksektir (2,3). Biz iki olguya karotis arterlerinde aterosklerotik plaklar olması nedeniyle subklavya-subklavyan, karotis arteri normal olan bir olguya ise karotid-subklavyan bypassı tercih ettik. Sonuç olarak subklavyan steal sendromunun tedavisinde bir çok cerrahi seçenek vardır ve her seçeneğin üstünlükleri ve dezavantajı mevcut olup tekniğin tercihi hastanın özellikleri ve cerrahın tercihinin bağlı olarak değişmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Gürer O, Yapıcı F, Çınar B, Kösem M, Enç Y, Sezerman Ö. Karotiko-aksiller/subklavyan bypass greft uygulanan subklavyan steal sendromu olgularımızda orta dönem sonuçlarımız. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 2002; 10: 106-109.
2. Sanisoğlu İ, Akpınar B, Güden M, Sağbaş E, Karaman K. Koroner-subklavyan steal sendromu: 3 olgu nedeniyle. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 1999; 7: 341-43.
3. Redmond KC, Barry MC, Kavanagh E, Dundon S, O'Malley MK. Bilateral subclavian steal syndrome. *Ir J Med Sci* 2002; 171: 44-5.
4. Koch S, Romano JG, Forteza A. Subclavian steal and a persistent trigeminal artery. *J Neuroimaging* 2002; 12: 190-2.
5. Tan TY, Schminke U, Lien LM, Tegeler CH. Subclavian steal syndrome: can the blood pressure difference between arms predict the severity of steal? *J Neuroimaging* 2002; 12: 131-5.
6. Motarjeme A, Gordon GI. Percutaneous transluminal angioplasty of the brachiocephalic vessels: Guidelines for therapy. *Int Angiol* 1993; 12: 260-9.