

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

YAZARLARIN DİKKATİNE

1. İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi, İDH'ne Yardım ve İlimi 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 buldukları 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 aydın veya beyaz resim kağıdına çizilmiş, fotoğrafların parlak kağıda kontrastlı olarak basılmış olması gerekir. Renkli resim ve şekillerin masrafı yazar tarafından ödenmek şartı ile basılabilir.
 12. **Kaynaklar:** Metinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalı ve her cümlenin sonunda parantez içerisinde belirtilmelidir. Metinde numarası geçmeyen kaynak yazılmamalıdır. Yazar sayısı beşten fazla olan makalelerde, ilk beş yazarın adından sonra İngilizce yayınlar için "et al.", Türkçe yayınlar 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. **Aynı 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 sırada 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 İlimi Araştırmaları Teşvik Derneği
Basın Sitesi 35360, İZMİR
Tel: 0 232 244 56 24
e-Mail: idhdergi@yahoo.com

DERLEME

Temel Uyku Düzenekleri ve Uyku Fizyolojisi

Basic Sleep Mechanisms and Sleep Physiology

Almila EROL, Demet GÜLPEK, Demet ÖYEKÇİN, Özyıl SARIKAYA..... 143

KLİNİK ÇALIŞMA

Değişik Klinik Örneklerden İzole Edilen Enterokok Suşlarında Vankomisin ve Yüksek Düzey Gentamisin Direncinin Araştırılması

The Research of Vancomycin and High-Level Gentamicin Resistance in Enterococci Strains Isolated From Different Samples

Meltem UÇDU, Nesrin TÜRKER, Sibel YAHNİ YAVAŞ, Sibel EL, Serap URAL, Gülcan ÖZBAŞ..... 151

Tekrarlayan Gebelik Kaybı Olan Hastalarda Histeroskopik Septum Rezeksiyonu

Hysteroscopic Septum Resection in Recurrent Pregnancy Losses

Lütfi ÇAMLI, Levent ERKAN, Hakan SABIRLI, Cenk GEZER, Ersöz İNCE, Ferit SOYLU..... 157

Kuru Göz Hastalarında Otolog Serum Uygulaması

The Application of the Autologous Serum for the Patients with Dry Eye

Safiye YILMAZ, Aras SAKLAMAZ, Cemil DEMİR, İlkay MERMUT,

Gamze ŞENER, Ahmet MADEN..... 161

Büyük Orifis İçin Çok Düzlemli Mekanik Aort Valvi

Multi-Planed Mechanical Aortic Valve for Larger Orifice Area

Mert KESTELLİ, Cengiz ÖZBEK, Banu AKDAĞ LAFÇI, Levent YILIK, İbrahim ÖZSÖYLER,

Şahin BOZOK, Bilgin EMRECAN, Ali GÜRBÜZ..... 167

Brusellozlu 104 Olgunun Retrospektif Değerlendirilmesi

Retrospective Evaluation of 104 Cases of Brucellosis

Bahar ÖRMEN, Nesrin TÜRKER, Figen KAPTAN, Serap URAL, İlknur VARDAR,

Sibel EL, Sibel YAVAŞ..... 173

OLGU SUNUMU

Erişkinde Nadir Bir Ani Kardiyak Ölüm Etiyolojisi "Myocardial Noncompaction"

Myocardial Noncompaction; A Rare Cause of Sudden Cardiac Death in Adults

Nursen POSTACI, Murat YEŞİL, Serdar BAYATA, Erdinç ARIKAN,

Barış YANIK, Serdar BİÇEROĞLU..... 177

Kronik Edinsel (Non-Wilsonian) Hepatoserebral Dejenerasyon: Olgu Sunumu

Chronic Acquired Non-Wilsonian Hepatocerebral Degeneration: Case Report

Özlem KAYIM, Tolga ÖZDEMİRKIRAN, Mehmet ÇELEBİSOY, Belkıs ÜNSAL..... 183

İdiopatik Kronik Posterior Üveit ve Göziçi Basınç Yüksekliği İle Giden Bir Olguda Beklenmeyen Göziçi Yabancı Cismi

Unexpected Intraocular Foreign Body in A Case Going with Idiopathic Chronic Uveitis and High Intraocular Pressure

Cemil DEMİR, Aras SAKLAMAZ, Safiye YILMAZ, Ahmet MADEN..... 189

İÇİNDEKİLER (Contents)

Venöz Tromboembolinin En Sık Karşılaşılan Nedenlerinden Biri:

Aktive Protein C Rezistansı: Olgu Sunumu

A Case Report About Active Protein C Resistance: One of the Most Common Causes of Venous Thromboembolies

Füsun TOPÇUGİL, Mehmet SONBAHAR, Faize YÜKSEL, Esra IRMAK ÜSTÜN..... 193



Vincent van Gogh



İyiliksever Samarralı

(Delacroix'ya öykünerek)

Saint-Rémy, Mayıs 1890)

Tuval üzerine yağlıboya; 73 x 60 cm

Kröller-Müller Müzesi, Otterlo

KAPAK RESMİ

İyiliksever Samarralı

(Delacroix'ya öykünerek)

Saint-Rémy, Mayıs 1890)

Tuval üzerine yağlıboya; 73 x 60 cm

Kröller-Müller Müzesi, Otterlo

Gogh, Vincent (Willem) van (1853 – 1890): Hollandalı ressam. Genellikle Rambrandt'tan sonra ülkesinin yetiştirdiği en büyük ressam olarak kabul edilir. Resimlerindeki her nesne ve canlının sanki nabzının attığı hissedilir. Yapıtları modern resmin, özellikle de Soutine ve Alman dışavurumcularının gelişimini etkilemiştir. Yaşamı boyunca 800'ü aşkın yağlı boyayla 700 çiziminden yalnızca bir tanesini satabilmiş ve yoksulluk içinde yaşamıştır. 20. yy başlarında önemi giderek anlaşılmış ve "Ayçiçekleri" adlı yapıtı 1986 yılında 39 milyon dolara, irisler adlı yapıtı 1987 yılında 54 milyon dolara satılmıştır. Çarpıcı renkle, kaba fırça vuruşları ve dış çizgilerle belirginlik kazanan yapıtları, sonunda onu intihara kadar götüren akıl hastalığının neden olduğu acıları yansıtır.

Almila EROL
Demet GÜLPEK
Demet ÖYEKÇİN
Özyıl SARIKAYA

Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İZMİR

TEMEL UYKU DÜZENEKLERİ VE UYKU FIZYOLOJİSİ

Basic Sleep Mechanisms and Sleep Physiology

Anahtar Sözcükler:

Uyku döngüsü, uyku evreleri, uyku nörokimyası

Key Words:

sleep cycle, sleep stages, neurochemistry of sleep

ÖZET

Uyku tıbbi giderek artan sayıdaki insanın fiziksel, psikolojik ve sosyal refahını etkileyen, yeni ve hızla büyüyen bir uzmanlık alanıdır. İnsan ömrünün yaklaşık üçte birini oluşturan uyku ile ilgili araştırmalar giderek yoğunlaşmakta ve uyku bozuklukları olduğu kadar doğal uyku döngüsü ve uyku fiziolojisi de anlaşılabilir hale gelmektedir. Bu yazıda uykunun evreleri, uyku döngüleri gibi uyku örüntüsü ile ilgili temel kavramların yanısıra uyku fiziolojisi ve uykunun nörokimyasal temelleri gözden geçirilmektedir.

SUMMARY

Sleep is a new area of interest that grows rapidly and influences the physical, psychological and social well-being of increasing number of people. As sleep covers one third of human life; research on sleep cycle and sleep physiology as well as sleep disorders have gained acceleration. In this paper both basic concepts on sleep, such as sleep stages and sleep cycle and sleep physiology and neurochemistry of sleep have been reviewed

GİRİŞ

Uyku sözlüklerde gözlerin kapatılması ve bedenin kendini koyvermesi ile beliren, belirli aralıklarda ortaya çıkan, dış dünya ile iletişimin geçici olarak kesildiği durum olarak tanımlanmıştır. Nöroloji ise uykuyu retiküler formasyon ve talamokortikal aktive edici sistemin etkinliğinin azalması sonucunda oluşan bilinç durumu değişikliği olarak tanımlar (1).

Çağımızda uykunun doğası hakkında önemli bilgiler öğrenilmiş olmakla birlikte uykunun işlevleri tamamıyla anlaşılabilmiştir. Bu yazıda temel uyku düzeneklerinin ve uyku fiziolojisinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Yazışma Adresi: Dr. Almila EROL
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Psikiyatri Kliniği, Basinsitesi / İZMİR
Tel: (0.232) 244 44 44 / 2681 E-mail: almilaerol@yahoo.com

Tarihsel Yaklaşım

İlk çağlarda Yunanlılar uyku gereksiniminin uyku tanrısı *Hypnos*'dan kaynaklandığına inanmışlardır. Onlara göre Hypnos Karanlık ile Gece'nin oğlu ve Ölüm'ün kardeşidir. Unutkanlık ve kayıtsızlık ırmağının kıyısında dumanlı bir mağarada yaşar. Hypnos'un oğullarından Morpheus, Phantasos ve Icelus düşleri gördürür. Mitolojiye göre, Hypnos'un gücü öyle büyüktür ki tanrılar bile ona karşı koyamaz.

Uyku ve rüyalar uzun süre hem sanatçıların hem de bilim adamlarının ilgisini çekmiş, resimlere, şiirlere konu olmuştur. Son yüzyılda bu alandaki bilgiler artmış, uyku ile ilgili çeşitli teoriler ortaya atılmıştır.

Deafferantasyon teorisine göre, uyku mental ve biyolojik aktivitenin geçici olarak durması olarak kabul edilmiştir. Ondokuzuncu yüzyılda araştırmaların bu teoriyi destekledikleri düşünüldü. Rolando (1809) ve Purkinje (1846) beyindeki uyku merkezlerini bulma çalışmalarını yürüttü (2). Elektrofizyolojik tekniklerin gelişimi ile 1930 ve 1940'larda EEG ve uyku ilişkisi anlaşılma çalışılmıştır (3). İlerleyen yıllarda uyku ve uyanıklığın farklı elektrik aktiviteler olduğu, uykudaki elektrik aktivitenin amplitüd ve frekansı farklı beş evreden oluştuğu bulundu. Uykunun gece boyunca ritmik olarak değişen, farklı fizyolojik özellikleri olan bölümlerden oluştuğu anlaşıldı, REM ve nonREM uykusu bulundu (4).

Deafferantasyon teorisine karşı ilk bulgular 1927'de Hess'in talamusta bir uyku merkezi olduğunu öne sürmesi ile başlamış kabul edilebilir. Güncel uyku teorisine göre, uyku nöronal aktivitede bir azalma olmayıp, farklı bir nöronal aktivitedir. 1953'te Aserinsky, Kleitman ve arkadaşlarının REM uykusunun tanımlanması ile kalp atımı, solunum, noktürnal penil tümesans gibi fizyolojik değişikliklerin ilişkisi gözlenip uykudaki nöronal aktivite açık bir biçimde ortaya konmuştur. Çeşitli fizyolojik değişkenlerin kaydı ile polisomnografi geliştirilmiştir. 1975'te Stanford Üniversitesi'nde Dement ve arkadaşlarının kurulan ilk uyku merkezi, "Stanford Modeli" olarak bir çok merkeze örnek olmuştur (3,4).

Uyku ve Nörofizyolojisi

Uyku ile İlgili Anatomik Bölge ler

Uyanıklığı sağlayan anatomik yapı *retiküler formasyon* (*Asandan Retiküler Aktivatör Sistem=ARAS*) adını

almaktadır ve beyin sapına yerleşiktir. Retiküler formasyonu oluşturan hücreler bulbustan başlar, pons ve mezensefalona doğru uzar, nukleus ruberi çevreler ve 3. sinir çekirdeği ile substansia nigra arasından talamusun nonspesifik çekirdeklerine doğru uzanır. Retiküler formasyon şu yapılardan lifler alır: çıkar duysal yollar, vestibüler yollar, serebellum, baza ganglionlar ve serebral korteks. Bu bölgeler ile retiküler formasyon ilişkileri karşılıklıdır. Retiküler formasyonun başlıca efferent projeksiyonu ise retikülospinal yoldur (5).

Beyinde bir çok özgün alanların uyarılması ile uyku yaratılabilir. Bunlardan en belirgin olanı rafe çekirdekleridir. *Rafe çekirdekleri* mezensefalik, rostra pontin, kaudal pontin ve bulber olmak üzere dört grup halinde beyin sapına yerleşmişlerdir. Bu çekirdeklerden çıkan lifler geniş bir biçimde retiküler formasyon ve yukarıya doğru talamus, neokorteks, hipotalamus ve limbik sistemin çoğu alanına yayılır. Vagus ve glossofaringeus sinirleri ile medulla oblongata ve ponsun duysal bölgesi olan *traktus solitariusun çekirdeğinde bazı alanların* uyarılması da uyku yaratır. Alt beyin sapı ve diensefalondaki öteki bazı bölgelerin uyarılması da uykunun doğmasına yardımcı olabilir. Bu bölgeler *hipotalamusun rostral parçası, suprakiazmatik alan ve talamusun yaygın çekirdeklerindeki bazı alanlar* dır (5).

Uyku ve Biyokimyası

Uykuyu başlatan düzenekler ile ilgili son görüşlere göre; uyanıklık boyunca giderek artan bir biçimde süren serotoninergic aktivite rafe çekirdeklerinde talamus, hipotalamus ve frontobazal bölgeye yayılarak özellikle de posterior hipotalamusun ventrolateraline ulaşarak hipnojen özellikte kimyasal maddelerin sentezine ve yavaş uykunun başlamasına katkıda bulunmaktadır. Bu maddeler arasında eskiden beri bilinen bir çok kimyasal bileşiğin (GABA, adenozir vb.) yanısıra yeni keşfedilmiş peptid yapısındaki maddeler de vardır. Yetmişli yıllardan itibaren başlayan peptid yapısındaki maddelerin ya da bazı nöro-hormonların izolasyonu ve nörotransmitter ya da nöromodülatör tarzındaki işlevlerinin olduğunun bulunması; uykuyu başlatan kimyasal maddeler listesini oldukça kabartmıştır (3).

Yapılan pek çok çalışma uyku düzeninde *serotonin*in rolünü desteklemiştir. Serotonin sirkadian ritmi ve

uyku uyanıklık döngüsünü sağlamada en önemli madde olarak düşünülmüştür. Çünkü yapımının önlenmesi ya da beyin sapındaki arka rafe çekirdeklerinin zedelenmesi ciddi uykusuzluk ile sonuçlanmaktadır. Son çalışmalar ise uyanıklık döneminde salınan serotoninin preoptik bölgedeki hipnagogik nöronlarda genomik olayları başlatabildiğini ve yavaş dalga uykusunun düzenlenmesini sağladığını göstermiştir (6).

Normal uyku düzeninin sağlanmasında *norepinefrin* de önemli rol oynamaktadır. Lokus cereleusta yer alan noradrenerjik nöronların (REM-off nöronlar) ateşlenmesini arttıran ilaçlar REM uykusunda belirgin kısalmaya ve uyanıklıkta artışa neden olurlar. İnsanlarda lokus cereleusun elektrik stimülasyonu tüm uyku parametrelerini bozmaktadır. Ayrıca preoptik alandaki noradrenerjik uzantıların uykunun başlamasında rol oynadığı bulunmuştur (7).

Beyindeki *asetilkolin* de uyku düzeni üzerine, özellikle de REM uykusuna etkilidir. Hayvan deneylerinde, pontin retiküler formasyon nöronları (REM-on nöronlar) içerisine kolinerjik-muskarinik agonistlerinin iğne ile verilmesi, uyanıklıktan REM uykusuna geçiş ile sonuçlanmıştır. Merkezi kolinerjik aktivitedeki bozukluklar majör depresif bozuklukta gözlenen uyku değişiklikleri ile bağlantılıdır (8).

Pineal bezden *melatonin* salınımı parlak ışık ile inhibe olur. Bu yüzden en düşük serum melatonin düzeyi gündüz saatlerinde saptanır. Hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeği melatonin salınımını düzenleyerek, beyin 24 saatlik uyku-uyanıklık döngüsünü sağlamaktadır.

Kanıtlar *dopaminin* uyarıcı bir etkisi olduğunu göstermektedir. Beyindeki dopamini arttıran ilaçlar uyanıklık ve uyarılmışlık oluşturma eğilimindedir. Tam tersine dopamin blokörleri uyku süresini uzatıcı etkiye sahiptir.

Yakın zamanda yapılan bazı hayvan çalışmalarında uyku ile ilişkili başka maddeler saptanmıştır. Beyin omurilik sıvısında izole edilen maddelerin içinde en önemlileri *enkefalin*, *beta-endorfin* ve *alfa-melanosit stimüle edici hormondur*. Kanda dolaşan peptidlerin en ünlüsü ise *DSIF (Delta Sleep Including Peptide)*'dir. Ayrıca son zamanlarda *SPS (Sleep Promoting Substance)*'den söz edilmektedir (9).

Bazı çalışmalarda *IL-1-beta (İnterlökin-1-beta)* ve *TNF-alfa (Tumor Necrotising Factor alpha)* adlı maddelerin de uyku düzeninde rol oynadıkları ve bu maddelerin dışarıdan verilmesinin nonREM uykusunu uzattığı sonucu elde edilmiştir (10). Morales ve Chase (1999) kedilerde GABA ve GABA agonistlerinin pons içerisine verilmesinin uzun uyanıklık dönemlerine yol açtığını, GABA antagonistlerinin verilmesinin uzun süren REM dönemleri oluşması ile sonuçlandığını gözlemlemişlerdir (11).

Uyku Evreleri

Uyanık du rumdaki kişilerde elektroensefalogramda saniyede 8-12 döngülü, düşük voltajlı ve karışık frekanslı alfa dalgaları görülür. Kişiler uykuya daldıkça beyin dalgalarında belirli değişiklikler oluşur ve alfa aktivitesi kaybolmaya başlar (12).

Uyku iki fizyolojik durumdan oluşur: REM (Rapid Eye Movement= Hızlı Göz Hareketleri) uykusu ve nonREM uykusu.

NonREM uykusu dinlendirici, sakin bir durumdu ve fizyolojik işlevlerin çoğu belirgin oranda azalmıştır. Kalp atışları dinlenir durumdaki uyanık kişi ile karşılaştırıldığında saniyede 5 ila 10 atır azalmıştır ve çok düzenlidir. Solunum benzer biçimde etkilenmiştir. Kan basıncı düşük olma eğilimindedir ve dakikadan dakikaya çok az değişiklik gösterir. Yineleyici istem dışı beden hareketleri gözlenir. Hızlı göz hareketleri, eğer olursa, çok az sayıdadır ve erkeklerde nadiren penil ereksiyon saptanabilir. NonREM uykusu 4 evreden oluşur:

1. Evre: Uyanıklıktan uykuya geçiş dönemidir. Sakin uyanıklık dönemindeki gözler kapalı iken var olan düzenli *alfa etkinliği* uykuya dalışla birlikte bozulur. Bunun yerini düşük voltajlı, düzenli, saniyede 3 ila 7 döngülü *teta dalgaları* alır. Yavaş göz küresi hareketlerine ait biyoelektrik sinyaller yazdırılır. Kas ve hareket artefaktları önemli ölçüde azalmıştır. EMG'de kas tonusunda azalma kaydedilir. Uykunun en hafif olduğu evredir.

2. Evre: Birinci evreden birkaç saniye ya da dakika içerisinde ikinci evreye geçilir. Bu evrede kortika biyoelektrik aktivite daha da yavaşlamıştır. Kas tonusu azalmaya devam eder. EEG'de bu döneme özgü grafiksel öğeler ortaya çıkar. Bu öğelerden biri *K*

kompleksleri olarak bilinen, yaklaşık yarım saniye süreli, temel aktiviteden daha yüksek amplitüdü, yavaş dalga kompleksleridir. Bunların duyuşsal uyanırlara beyinin yanıtı olduğu düşünölmekte ve dakikada 2-3 kez ortaya çıktıkları bildirilmektedir. *Uyku iğleri* ise oldukça sinüzoidal, yüksek frekanslı (12-14 Hz), kısa süreli biyoelektrik aktivitelerdir. Bunlar K komplekslerinin önünde, arkasında olabildikleri gibi bağımsız olarak da görölebilirler.

3. Evre: Bu evrede yüksek voltajlı, 0.5-2.5 Hz frekanslı *delta dalgaları* EEG'de görölmeye başlar ve grafinin yüzde elliden azını kaplar. *Uyku iğleri* ve K kompleksleri sayısal olarak oldukça azalmış, kas tonusu daha önceki evrelere oranla daha da düşmüştür.

4. Evre: Tabloya delta frekansındaki kortikal etkinlik hakimdir. Kaydın yüzde elliden fazlasını delta dalgaları oluşturur. (% 20-50 arasında olduğunda 3. evreden söz edilmelidir.) EEG kayıtlarındaki özgül görünömlerinden dolayı 3 ve 4. evreler yaygın olarak *delta uykusu* ya da *yavaş dalga uykusu* (SWS=slow wave sleep) olarak adlandırılır.

REM uykusu uyanıklıktakine benzer biçimde yüksek düzeyde beyin etkinliği ve yüksek fizyolojik etkinlik saptanan farklı nitelikte bir uykudur. REM uykusu sırasında EEG'de gözlerin açık olduğu uyanıklık dönemindekine benzer, düşük voltajlı, hızlı, desen-kronize bir etkinlik gözlenir. Kas tonusu pratik olarak sıfıra yaklaşmıştır. Hızlı göz küresi hareketleri bu uykunun tanıtıcı özelliğidir. Kas tonusundaki belirgin azalma bir yana bırakılacak olursa fizyolojik özellikler uyanıklık durumundakine çok benzerdir ve bu nedenle REM uykusuna aynı zamanda *paradoks uykuda* denir.

REM uykusunda insanlarda nabız, solunum ve kan basıncı nonREM uykusundakinden çok daha yüksektir, hatta sıklıkla uyanıklıktakinden de daha yüksek değerler saptanır. Beynin oksijen tüketimi yükselmiştir. Yükselmiş karbondioksit düzeyine solunum yanıt ortadan kalktığı için kısmi karbondioksit basıncı yükselmesi karşısında tidal hacim artmaz. Uyanıklık ya da nonREM dönemindekine aksine REM uykusu sırasında, çevre ısısındaki değişmelere karşılık vücut ısısını sabit tutmaya yönelik titreme ya da terleme gibi yanıtlar oluşmaz. Bu nedenle vücut ısısı çevre ısısındaki değişliklerden etkilenir. Erkeklerde hemen

tüm REM dönemlerinde penil ereksiyon saptanır. REM uykusunda iskelet kaslarında tama yakın bir felç oluşur ve bedende hareket kaybı vardır. Bu hareket kaybının kişinin rüyaların içeriğine uyararak kendisine zarar verecek davranışlarda bulunmasını engellediği düşünölmölmektedir. Rüyalar REM uykusunun belki de en önemli özelliğidir. REM uykusunda uyandırılan insanlar sıklıkla (%60-90) rüya gördüklerini bildirirler. REM uykusu sırasındaki rüyalar tipik olarak soyut ve gerçeküstüdür. NonREM uykusunda da rüya görölmölmektedir ancak bu rüyalar tipik olarak mantığa uygun ve anlamlıdır.

Uyku Düzeni

Uykunun doğal döngüsü son derece düzenli ve güvenilirdir. *Uyku nonREM uykusunun 1. evresi* ile başlar ve bunu sırasıyla diğer evreler izler. *Uykuya daldıktan yaklaşık 90 dakika sonra nonREM uykusu yerini ilk REM uykusuna bırakır.* Sağlıklı erişkinlerde bu 90 dakikalık süre oldukça sabittir. Gece boyunca her 90-100 dakikada bir REM dönemi oluşur. İlk REM dönemi genellikle en kısa süreli olandır ve sıklıkla 10 dakikadan kısa sürer. Daha sonraki REM dönemlerinin her birisi 15 dakikadan 40 dakikaya kadar sürebilir. Bir erişkin gece içerisinde 3-5 REM dönemi yaşar. REM dönemlerinin çoğu gecenin son üçte birlik bölümünde oluşurken, 4. evre uykusunun çoğu ilk üçte birlik bölümünde oluşur. Sağlıklı bir erişkinde gece boyunca 3-5 uykü döngüsü izlenir.

Bu uykü düzeni kişinin yaşam süresince değişiklikler gösterir. *Yenidoğan döneminde, REM uykusu toplam uykü süresinin yüzde ellisinden fazlasını kapsar ve EEG'de 1'den 4'e kadar olan uykü evrelerinden geçmeden, uyanıklıktan doğrudan REM uykusuna geçildiği saptanır.* *Yenidoğanlar kısa uyanıklık dönemleri dışında günde yaklaşık 16 saat uyur.* *Bebek 4 aylık olduğunda REM uykusu toplam uykü süresinin yüzde 40'ından azını kapsar ve uykuya giriş nonREM uykusu ile başlar.* *Genç erişkinlik döneminde ise uykü evrelerinin süre dağılımı şöyledir: non-REM: %75 (evre1: %5, evre 2: %45, evre 3: %12 evre 4: %13), REM: %25.* Bu dağılım ileri yaşlara kadar göreceli olarak sabit kalır. Bununla birlikte ileri yaşlarda hem yavaş dalga uykusu hem de REM uykusu kısalır, gece içerisindeki uyanıklıkların ve 1 evrenin oranı artar. Yaş arttığça toplam uykü süre

sinin kısaldığı saptanmıştır (10). Yaşlı nüfu sta çeşitli uyku değişkenlerinin sapma düzeylerinin bilişsel işlevler ile de anlamlı bir ilişki içerisinde olduğu saptanmıştır. Uykuya ilişkin normalden sapmalar merkezi sinir sisteminin fizyolojik kapasitesinin de bir göstergesidir.

Bazı çalışmalarda uyku düzeni üzerinde cinsiyetin de etkisi olduğu yolunda sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmalarda kadınların erkeklerden daha kısa süre içerisinde uykuya daldıkları ve toplam uyku süresinin kadınlarda daha fazla olduğu bulunmuştur. Ancak kadınlarda gece uyanmalarının da daha fazla olduğu ve gece boyunca toplam uyanıklık süresinin kadınlarda erkeklerden fazla olduğu saptanmıştır (13).

Uyku üzerine fizik egzersizin ve çevre ısısının da etkileri araştırılmıştır. Eğer fizik egzersiz çok ağırsa ya da kişi egzersiz yapmaya alışkın değilse hipotalamo-pituiter-adrenokortikal aksın kuvvetle aktive olduğu; toplam uyku, yavaş dalga uykusu ve REM uykusu süresinin kısaldığı bulunmuştur. Orta derecede egzersiz ile ya da atletlerde ise hipotalamo-pituiter-adrenokortikal aksın orta derecede aktive olduğu ve bunun sonucunda yavaş dalga uykusu ve REM uykusu sürelerinin arttığı bulunmuştur. Ayrıca sıcak iklimlerde yavaş dalga uykusunun süresinin uzadığı, akut ısı ile karşılaşılarda ise yavaş dalga uykusunun kısaldığı saptanmıştır. Gece soğuk ile karşılaşmanın ise yavaş dalga uykusunu etkilediği, REM uykusunu kısalttığı elde edilen sonuçlar arasındadır (14).

Dış dünyadan gelen ipuçları olmadığında, doğal beden saati 24-26 saatlik bir döngü izler (15). Gün ışığı-karanlık döngüsü, günlük rutinler, yemek dönemleri gibi dış etkenler kişilerin 24 saatlik zamanlamaya uymasını sağlar. Uyku da biyolojik ritimlerden etkilenir. Yirmidört saatlik döngüde erişkinler bir, bazen iki kez uyurlar. Bu ritim başlangıçta yoktur ama yaşamın ilk iki yılı içerisinde kazanılır.

Gündüz saatlerinde ya da uyanık olmaları beklenen saatlerde uyuyan insanlarda uyku düzeni fizyolojik olarak aynı değildir. Aynı zamanda uykunun psikolojik ve davranışsal etkileri de farklılık gösterir. Günün 24 saatinde üretim ve iletişimin sürdüğü bir dünyada bu etkiler giderek daha fazla önem kazanmaktadır.

Bazı insanlar doğal olarak kısa uykucudurlar ve yeterli işlevsellik göstermek için her gece 6 saatten daha kısa uyumaları yeterlidir. Uzun uykucular yeterli işlevsellik gösterebilmek için her gece 9 saatten daha fazla uyku gereksinimi olan insanlardır. Uzun uykucularda kısa uykuculara göre daha fazla sayıda REM dönemi saptanır. Kısa uykucular genellikle sosyal olarak etkin, dışa dönük, hırslı insanlardır. Uzun uykucular ise genellikle içe kapanık, hafifçe depresif ve anksiyöz olma eğilimindedir. Hastalık, hamilelik, fiziksel iş, egzersiz, ruhsal stres ve artmış zihinsel etkinlik gibi durumlarda uyku gereksinimi artar. Güçlü psikolojik uyaran sonrasında (zorlu öğrenme durumları ve stres gibi) ve beyinde katekolaminleri artırarak ilaçların kullanımından sonra REM dönemleri artar.

Uykunun Değerlendirilmesi

Öykü Alma

Her tıbbi konuda olduğu gibi uyku bozukluklarında da ilk yapılması gereken yeterli öykü alınmasıdır. Özellikle çocuk ve yaşlılarda öykü yalnızca hastalardan değil, yakınlarından da alınmalıdır.

Hastanın uyku sorunlarını anlamaya çalışırken yakınmalarının başladığı dönem öncesindeki, kişinin sağlıklı ve fizyolojik olarak değerlendirdiği uykusunun özellikleri araştırılmalıdır. Kişiden kişiye uyku gereksinimi değiştiği için uykuyu saat hesabı ile değerlendirmek yerine daha önceki normal uyku sürelerine göre uykuda azalma ya da artma olup olmadığını sormak daha sağlıklı olur. Benzer biçimde uykuya dalma ya da uykudan uyanma zamanları da eski alışkanlıklar üzerinden sorgulanmalıdır. Uyuma saatleri sosyal yaşantıya göre ayarlandığı için iş, vardiye değişikliği, sürekli toplantılar vb. sosyal nedenlerle uyuma saatlerinde içsel ayarı bozabilecek değişiklikler olup olmadığı da sorulmalıdır.

Uyku konusunda, uyunan ortamın ısısı, gürültülü olup olmaması, yatağın değişmesi, kişinin tek ya da bir başkasıyla uyuma alışkanlıkları gibi etkenler de araştırılmalıdır. Çünkü bir başka yerde uyuma zorunluluğu, ya da sessiz bir odada uyuyan bir kişinin gürültülü bir odaya taşınmış olması, yeni alınan bir yatak ya da değiştirilen yastık, sürekli eşyle uyumaya alışmış bir kişinin tek başına uyumak zorunda kalması gibi nedenler bile, geçici uyku sorunlarına

yol açabilir. Kişinin günlük toplam uyku gereksiniminin bir bölümünün gündüz döneminde karşılandığı, kişinin gündüz de uyuduğu durumların gece uykuya dalmada sorun yaratabileceği unutulmamalıdır.

Bazı tıbbi durumlar, ilaçlar ve madde kullanımı da uykuyu etkileyebilirler. Bu durumlar uykusuzluğa neden olabileceği gibi, aşırı uykuya da yol açabilirler. Bu nedenle uyku düzeni araştırılırken her tür tıbbi hastalık, ilaç, madde, alkol kullanımı sorulmalıdır. Ayrıca uyku ilacı kullanan kişilerde bu ilaçların kesilmesinin "rebound fenomeni" nedeniyle geçici uykusuzluklara neden olabilecekleri de akılda tutulmalıdır.

Uykuyla ilgili öykü alınırken ruhsal hastalıkların varlığının araştırılması çok önemlidir. Ruhsal hastalıklar her türlü uyku bozukluğunun en önemli nedenleri arasında yer aldıkları için mutlaka ayrıntılı olarak araştırılmalıdır.

Uykunun Kayıt Edilmesi

Uyku kayıtları genellikle uyku laboratuvarlarında gerçekleştirilirler. Bu laboratuvarlar dışarıdan hastanın uykusunu etkilemeyecek biçimde sestem, ışıktan yalıtılmış birimlerdir. Birinci bölümde hastanın yatağı, bağlanacak gerekli elektrodlar, hastanın hareketlerini izleyecek bir kamera ya da hastayı uyurken izleyebilecek bir cam bölme bulunur. İkinci bölümde poligraf ve diğer gerekli araçlar bulunur.

Bir poligrafıta, beyin dalgalarını kaydetmek için elektroensefalografi (EEG); kas gerilimini kaydetmek için elektromiyografi (EMG); göz hareketlerini kaydetmek için elektrookülografi (EOG); kalp atımlarını kaydetmek için elektrokardiyografi (EKG); solunum hareketlerini saptamak için gerekli amplifikatörler rutin olarak bulunmalıdır. Ayrıca yapılacak araştırmalara göre çeşitli ölçüm aygıtları eklenebilir. Uyku dönemleri ve fizyolojik değişiklikler arasındaki ilişki Tablo 1'de gösterilmiştir.

Hastanın laboratuvar ortamına alışabilmesi için gerekli elektrodlar bağlandıktan sonra, laboratuvarında üç gün üst üste uyuması istenir. İlk iki uyku kaydı değerlendirmeye alınmayıp, üçüncü gün yapılan kayıt değerlendirmeye alınır. Poligrafıtan çıkan kayıtlar üzerinde, önce dakika dakika uyku dönemleri saptanır. Daha sonra hastanın uykusunun hipnogramı hazırlanır (16).

Ne yazık ki uyku laboratuvarları ülkemizde yaygın olarak bulunmamakta ve bu nedenle bu tür incelemeler her uyku bozukluğu için yapılamamaktadır.

Tablo 1. Uyku dönemleri ve fizyolojik değişiklikler.

	nonREM	REM
Kalp atımları	yavaşlar	hızlanır
Kan basıncı	düşer	yükselir
Solunum	yavaşlar	hızlanır
Kas tonusu	azalır	sıfıra yaklaşır
Hızlı göz hareketleri	nadir	tipik
Penil ereksiyon	nadir	tipik
Vücut ısısı regülasyonu	var	yok
Rüyalar	mantıklı	soyut ve gerçeküstü

Hipnogram Üzerinde Uykunun Değerlendirilmesi

Hipnogram üzerinde uyku değişkenleri saptanarak uyku, şu biçimde değerlendirilir:

- Yatakta uykuya dalana kadar geçen süre ne kadardır?
- Uyku; hangi uyku dönemiyle başlamaktadır?
- İlk nonREM kaç dakika sürer?
- İlk REM dönemi uyku başladıktan kaç dakika sonra ortaya çıkmaktadır?
- Derin uyku gecenin hangi döneminde daha baskındır?
- REM uykusu gecenin hangi döneminde daha baskındır?
- Uyanıklık dönemleri tüm uykunun yüzde kaçını oluşturur?
- Gece boyunca kaç kez uyanma izlenir?
- Tüm nonREM uykusu uykunun yüzde kaçını kapsar?
- 1, 2, 3 ve 4. evre uykuları, uykunun yüzde kaçını kapsar?
- REM uykusu uykunun yüzde kaçını kapsar?
- Bir gecede kaç uyku döngüsü izlenir?
- Toplam uyku süresi ne kadardır?
- Uyku etkinliği nasıldır?

TARTIŞMA

Hem sağduyumuz hem de eldeki kanıtlar konsantrasyon, hatırlama ve değerlendirme yeteneğinin uyku kalitesi ve süresi ile ilgili olduğunu göstermektedir. Kişiler sıklıkla kötü bir uyku sonrası letarjik

hissettiklerini ve fonksiyonları yeterince yerine getiremediklerini belirtirler. Uykunun kalitesinin subjektif algılanması, uyku yapısı, kişilik, mental durum ve hastanın uyandırdığı uyku siklusu gibi birçok faktöre bağlıdır (17).

Pratisyen hekimlere giden hastaların yaklaşık üçte biri, psikiyatriklere gidenlerin ise yaklaşık üçte ikisi uykularının dinlendiriciliğinin tatmin edici olmadığından yakınmaktadır. Bu grupların boyutuna ve araştırmacıların yaptığı ilerlemelere rağmen uyku ile ilgili bozuklukların tanısı ve tedavisi hakkındaki pratik bilgiler sınırlıdır (17).

Uyku ancak son yirmi yıl içerisinde elektroensefalografik terimlerle açıklanmaya başlanmıştır. Son yıllarda klinisyenlerin ve araştırmacıların elektrofizyolojik uyku ölçümlerini analiz etmek ve kaydetmek için kullandıkları tekniklerin sayısında artış olmuştur. Uyku fizyolojisi hakkındaki bilgiler arttıkça klinisyenler genel popülasyonda yaygın olan uyku ile ilişkili değişik problem ve anormalliklerin farkına varmışlar ve böylece uyku bozuklukları bilimi gelişmiştir. Uykunun biyokimyası ve fizyolojisi hakkında birikmekte olan bilgilerin bolluğuna rağmen, uykunun doğası ve fonksiyonu tam doğru olarak bilinmemektedir (18).

Uykunun tam olarak değerlendirilmesinde hasta ve yakınlarının sağladığı bilgiler; polisomnografiden elde edilen veriler (beyin, kas ve gözlerdeki elektriksel aktivitenin senkronize olarak kaydedilmesi) ve diğer fizyolojik değerlendirmeler (örneğin solunum paternleri ve bazen de hormonal, biyokimyasal değerlendirmeler) esas alınmaktadır. Subjektif ve objektif veriler her zaman korelasyon göstermeyebilir. Uyku şikayetlerinin hepsi laboratuvarında doğrulanmamakta ve uyku yapısı ile ilgili majör hastalıklar da sıklıkla deneysel olarak gösterilebilen şikayetlerle birlikte olmamaktadır. Dolayısıyla klinisyenler uykudan tatmin olma veya olamama duygusunu, nörobiyolojik fonksiyonu, uykunun rolü hakkındaki kültürel ve kişisel inanışlar, yaşama karşı tavırlar, yaşanan olaylar, kişilik ve duygudurum ile bir araya getiren nihai bir ortak yol olduğunu varsaymalıdırlar.

Uyku bozukluklarının psikiyatrik süreçlerle etkileşen birçok yönü vardır ve hemen hemen tüm psikiyatrik hastalıklarda hastalığın bir özelliği olarak

uyku paterninde değişiklik olur. Uykunun nörofizyolojisi ve klinik yansımaları üzerinde yapılacak çalışmalar uyku bozuklukları ya da psikiyatrik hastalıklara eşlik eden uyku değişikliklerinin doğasının açıklanmasına ve tedavisinin düzenlenmesine ışık tutacaktır.

KAYNAKLAR

1. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Principles of Neurology New York: RR Donnelly & Sons Company, 1997: 380-400.
2. Koella WP. Sleep, Its Nature and Physiological Organisation. Illinois: Thomas Publisher, 1967: 13-20.
3. Karacan I, Moore C. Physiology and Neurochemistry of Sleep. In: Hales RE, Frances AJ Eds. Review of Psychiatry Volume 4. Washington DC: American Psychiatric Press, 1985: 266-268.
4. Oswald I. Sleeping and Walking, Physiology and Psychology. Amsterdam: Elsevier Publishing Company, 1962: 28-30.
5. Snell RS. Clinical Neuroanatomy. 2. Baskı. Boston: Little Brown and Company, 1990: 300.
6. Jouvet M. Sleep and serotonin: an unfinished story. Neuro-psychopharmacology, 1999; 21 (2 Suppl): 24-27.
7. Kumar VM. Role of noradrenergic fibers of the preoptic area in regulating sleep. J Chem Neuroanat 2003; 26 (2): 87-93.
8. Aydın H, Karacan İ. Uyku ve Psikofizyolojik Süreçler. In: Güleç C, Köroğlu E. Eds. Psikiyatri Temel Kitabı, Cilt 2. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1998: 673-695.
9. Gözükırmızı E. Uyku ve Nörofizyolojisi. In: Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları: Uyku Bozuklukları, İzmir: Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları, 1996; 1: 13-22.
10. Krueger JM, Fang J. Sleep. A Physiological Role for IL-1-beta and TNF-alpha. Annals NY Aca Sci 1998; 856: 148-159.
11. Morales FR, Chase MH. Evidence that Wakefulness and REM Sleep are Controlled by a GABAergic Pontine Mechanism. J Neurophysiol 1999; 82 (4): 2015-19.
12. Guyton AC. Tıbbi Fizyoloji (Çev. N Gökhan, H Çavuşoğlu). İstanbul: Merk Yayıncılık, 1987: 963-967.
13. Reyner LA, Horne JA. Gender and Age Differences in Sleep. Sleep 1995; 18: 127-134.
14. Buguet A, Cesuglio R, Randski MW. Sleep and Stress in Man: An Approach through Exercise and Exposure to Extreme Environments. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology 1998; 76 (5): 553-561.
15. Moore CA, Williams RL, Hirshkowitz M. Sleep Disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA Eds. Comprehensive Textbook of Psychiatry, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 1690.
16. Işık E. Uykunun Değerlendirilmesi. Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları: Uyku Bozuklukları. İzmir: Ege Psikiyatri Yayınları 1996: 23-32.

17. Sloan EP, Shapiro CM. Uyuma ve Performans. In: Shapiro CM. Ed. ABC of Sleep Disorders. Toronto: BMJ Publishing Group, 1993: 34-36.

18. Shapiro CM, Flanigan MJ. Uykunun fonksiyonu. In: Shapiro CM. Ed. ABC of Sleep Disorders. Toronto: BMJ Publishing Group, 1993: 5-7.

Meltem UÇDU
Nesrin TÜRKER
Sibel YAHNİ YAVAŞ
Sibel EL
Serap URAL
Gülcan ÖZBAŞ

Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları
Kliniği, İZMİR

DEĞİŞİK KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN ENTEROKOK SUŞLARINDA VANKOMİSİN VE YÜKSEK DÜZEY GENTAMİSİN DİRENCİNİN ARAŞTIRILMASI

The Research of Vancomycin and High-Level Gentamicin Resistance in Enterococci Strains Isolated From Different Samples

Anahtar Sözcükler:

Enterokok, vankomisin direnci, yüksek düzey aminoglikozid direnci

Key Words:

Enterococci, vancomycin resistance, high-level aminoglycosid resistance

ÖZET

Enterokokların neden olduğu hastane enfeksiyonları son on yıldır ciddi bir sorundur. Bu mikroorganizmalarda yüksek düzey aminoglikozid direnci giderek yaygınlaşmakta ve vankomisine de direnç görülmektedir.

Bu sorunu hastanemizde araştırmak amacıyla yatarak tedavi gören hastalardan enfeksiyon etkeni olarak izole ettiğimiz enterokokların gentamisine ve vankomisine olan duyarlılıklarını ve/veya varsa yüksek düzey dirençlerini araştırdık.

SUMMARY

In the last decade nosocomial infections caused by enterococci were a serious problem. High level aminoglycoside resistance was being spread out and also vancomycin resistance has been seen in these microorganisms.

In this report we evaluated the high-level gentamicin and vancomycin resistance and susceptibility of enterococci that are isolated from patients as infecting agents in our hospital.

GİRİŞ

Bakterilerin antibiyotiklere karşı geliştirdikleri direnç artışı ve bunun giderek yaygınlaşması günümüzün önemli sorunlarından. Bu durum; hastane kaynaklı enfeksiyonlarda daha da önemlidir ve yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalar, immunosupresif tedavi alan kişiler ile yenidoğan servislerindeki bebekler için mortalite ve morbiditeye yol açar. Bu sorunun çözümlenmesi için dikkat edilmesi gereken noktalar; etken mikroorganizmanın doğru olarak izole edilmesi, antibiyotik duyarlılık paterninin belirlenmesi ve gelişigüzel antibiyotik kullanılmasıdır.

Yazışma Adresi: Dr. Gülcan ÖZBAŞ

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İZMİR

Tel: (0.232) 244 44 44 / 2661

E-mail: gulcanozbas@hotmail.com - elsibel10@hotmail.com

Özellikle enterokokların neden olduğu hastane kökenli enfeksiyonlar tedavisi güç enfeksiyonlardır ve son yıllarda ciddi bir sorun oluşturmaktadırlar. Bunun nedeni bu mikroorganizmalarda yüksek düzeyde aminoglikozid direnci (YDAD) giderek yaygınlaşmakta ve vankomisine de direnç görülmektedir (1).

Bu sorunu araştırmak için hastanemizde yatarak tedavi gören hastalardan enfeksiyon etkeni olarak izole edilen 67 enterokok suşunda yüksek düzeyde gentamisine ve vankomisine olan duyarlılıkları ve/veya dirençlerini disk difüzyon yöntemi ile araştırdık. Amacımız giderek artan antibiyotik direnç sorununu bir kez daha irdelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada hastanemizde en az 3 gündür yatmakta olan hastaların örneklerinden izole edilerek dik jeloz besiyerinde -70°C'de saklanan toplam 67 enterokok suşu kullanıldı. Suşların gentamisine ve vankomisine olan duyarlılıkları ile yüksek düzeyde gentamisine direnci standart disk difüzyon yöntemi ile araştırıldı.

Enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılıklarını araştırmadan önce; NCCLS'e göre hazırlanan yüksek doz (120 µgr) gentamisine diski *E. faecalis* ATCC 29212 standart suşu ile, vankomisine (30 µgr) diski ise *S. aureus* ATCC 25923 standart suşu ile kontrol edildi (2). Kullandığımız antibiyotik disklerinin beklediğimiz etkinlikte çalıştığı görüldü.

Çalışmamız Bauer-Kirby disk difüzyon yöntemi ile NCCLS M2A7'de (3) önerildiği gibi yapıldı. Kanlı agar plaklarında üreyen enterokok kolonilerinden iğne özeye alınarak distile su içeren steril tüplerde Mc Farland 0.5 bulanıklık standart inokulumuna eşit bulanıklıkta bakteri süspansiyonları elde edildi.

Mueller-Hinton besiyerine ekimler yapıldı. Hazırlanan 120 µgr'lık gentamisine diskleri ve 30 µgr'lık vankomisine diskleri Mueller-Hinton besiyerlerine yerleştirilip 35°C'lik etüvde 24 saat enkübe edildi. Bu süre sonunda; gentamisine 10 mm'den daha az çaptaki inhibisyon zonları yüksek düzeyde gentamisine direncinin (YDGD) varlığı lehine değerlendirildi. Vankomisine inhibisyon zon çapı 17 mm ve üzer olanlar ise duyarlı olarak değerlendirildi (2).

BULGULAR

Hazırlanan gentamisine diskleri standart suş olarak *E. faecalis* ATCC 29212 ile vankomisine disk standart suş *S. aureus* ATCC 25923 ile kontrol edildi. Kontrol sınırları ve bulgular Tablo 1'de gösterilmiştir.

Çalışma sonuçlarını değerlendirmek için NCCLS M2A7'nin belirttiği *Enterococcus* spp. suşlarında yüksek doz aminoglikozid ve vankomisine disk difüzyon tarama testi yorumlama standartları kullanıldı (Tablo 2).

67 enterokok suşunun (%37.3)'ünde antibiyogramları sonucunda YDGD bulundu. Vankomisine direnç saptanmadı (Tablo 3).

Tablo 1. Kontrol suşlarının disk difüzyon ile elde edilen zon çapları.

Antibiyotik Diskleri	Zon çapı kalite kontrol sınırları (mm olarak)		
	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212 için	<i>S. aureus</i> ATCC 25923 için	Bulunan Değerler
Yüksek doz Gentamisine (120 µgr)	16-23 mm	-	22 mm
Vankomisine (30 µgr)	-	17-21 mm	17 mm

Tablo 2. *Enterococcus* spp. suşlarında antimikrobik disk difüzyon tarama testleri.

Antibiyotik Diskleri	Antibiyogram kontrol sınırları (mm olarak)		
	Dirençli	Orta	Duyarlı
Yüksek doz Gentamisine (120 µgr)	6	7-9	≥10
Vankomisine (30 µgr)	≤14	15-16	≥17

Tablo 3. 67 Enterokok suşlarının bulunan antibiyotik duyarlılıkları.

Antibiyotik diskleri	Dirençli	Orta	Duyarlı	Toplam
Gentamisin (120 µgr)	25 (%37.3)	-	42 (%62.7)	67
Vankomisin (30 µgr)	-	4 (%6)	63 (%94)	67

TARTIŞMA

Son yirmi yıldır enterokok türlerinin birçok antibiyotik karşı indüklenmiş direnci hakkında artan sayıda yayınlar mevcuttur ve terapötik yaklaşımlar giderek kısıtlanmaktadır. Enterokok türlerinin streptomisin ve yüksek düzey gentamisine karşı direnç kanıtı ilk olarak 1970'lerde gösterilmiştir. Enterokoklarda YDAD her geçen gün artmakta ve kliniklerde hastaların tedavisinde problem haline gelmektedir. YDAD, aminoglikozid kullanımının sinerjistik aktivite için hücre duvarı aktif ajanlarla (β laktam gurubu vb.) kombinasyon seçeneğini ortadan kaldırmaktadır (4).

Bu konuda yapılan çalışmalarda 1998'de Jauier ve ark. (5) YDGD'ni %33 olarak bulmuşlardır. Yine aynı yıl ülkemizde bir çok çalışma yapılmıştır; bir çalışmada dışkı örneklerinden elde edilen 186 enterokok suşunda %16 oranında YDGD belirlenirken (6), başka bir çalışmada agar dilüsyon ve disk difüzyon yöntemi ile %20 oranında YDGD saptanmıştır (7). Aynı yıl disk difüzyonla yapılan diğer çalışmalarda YDGD %31.4 ile % 37.36 arasında belirlenmiş (8-10), bir çalışmada da *E. faecalis* için %38.7, *E. faecium* için %44.3 oranları saptanmıştır (11).

2001 yılında Atina'da disk difüzyon metodu ile YDGD %28.7 (12), Kuveyt'te %14 (13), İspanya'da %26.3 (14) bulunmuştur. Aynı yıl ülkemizde; Ülkar ve ark. (15)'nin izole ettiği 197 *Enterococcus* spp. suşunda YDGD disk difüzyon yöntemi ile %49.2, agar dilüsyon yöntemi ile %48.7 saptanmıştır (15).

2002 yılında İstanbul'da yapılan bir çalışmada disk difüzyon metodu ile YDGD *E. faecalis* suşlarında %32.2 bulunurken *E. faecium* suşlarında ise %66 saptanmıştır (16).

Yine 1998 ve 2002 yıllarında ülkemizde yapılan bir çok çalışma; enterokoklarda patojenitenin ve antibiyotiklere direncin türden türe değiştiğini göstermek-

tedir (17,18). *E. faecium* antimikrobiyal ajanlara da dirençlidir (19).

2003 yılında enterokoklarda YDGD disk difüzyon yöntemi ile farklı hastanelerde sırasıyla %10.8, %13, %29 oranlarında bulunmuştur (20-22).

• Hastanemizde yaptığımız çalışmaya göre 67 *Enterococcus* spp. suşlarında YDGD standart disk difüzyon testi ile %37.3 bulunmuştur. Ülkemizde ve değişik ülkelerde yapılan çalışmalarda farklı değerler ortaya çıkmıştır. Daha önce enterokokların aminoglikozidlere olan direnç mekanizmalarından bahsettiğimiz gibi; YDA'e olan dirençler genellikle aminoglikozid modifiye edici enzimler sorumludur (23). Bu enzimlerin dağılımı coğrafi bölgelere göre, hatta hastaneden hastaneye değişmektedir (24). Bizim sonuçlarımıza göre hastanemizde, yüksek düzeyde gentamisine önemli oranda (%33.7) direnç mevcuttur. Bu bize enterokokların yaptığı enfeksiyonların gentamisinle sağaltımında rutin duyarlılık testleri yapıldıktan sonra ilaç kullanımının gerekli olduğunu göstermektedir.

Enterokoklarda glikopeptidlere olan direnç son yılların önemli sorunlarından ve primer olarak yoğun bakım ünitelerinde yayılmaktadır (25). Vankomisine direnç ilk olarak 1986'da Avrupa'da rapor edilmiştir. Enterokok türlerinde vankomisin direnç özelliği transfer edilebilir ve belki de Vankomisin dirençli enterokok (VRE)'nin en önemli tehdidi de MRSA ve *S. epidermidis*'lere yayılmasıdır ve bu durum ciddi bir endişe yaratmaktadır (26).

1992'de Türkiye'de Karanfil ve ark. (27) kardiyotarasik cerrahi yoğun bakım ünitesinde VRE *faecium* epidemisi rapor etmişlerdir. 1998 yılında Çırak ve ark. (7)'nin yaptığı çalışmada ise 60 enterokok suşunun 6'sında (%10) vankomisine direnç saptanmış başka iki çalışma da ise disk difüzyonla vankomisin duyarlılığı aynı oranlarda %98.9 olarak bulunmuştur (8,9). 1998 yılında İtalya'da yapılan bir çalışmada

vankomisin direnci *E. faecalis* için %1,1, *E. faecium* içinse ortalama %8.5 bulunmuştur (28). 1999'da Almanya'daki bir çalışma da ise vankomisin direnci %1.5 olarak saptanmıştır (29). 2000 yılında, ülkemizde Hacettepe ve İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültelerinin ortaklaşa yaptığı bir çalışmada yoğun bakım ünitelerinde yatan 70 yaşındaki bir hastanın kan kültüründen *E. faecalis* izole edilmiş ve bu suş vankomisin ve teikoplanine dirençli bulunmuştur (30).

İtalya'da yapılan bir çalışmada yoğun bakım ünitesinde vankomisin direnci, 1998 yılında %36.4 iken, vankomisin tüketimi azaltılmış ve 1999 yılında %17.2'ye düşmüştür. Bu da bakteriyel direncin en yüksek prevalansının, antibiyotik kullanımının fazla olduğu bölgelerde olduğunun ve antimikrobiyal tüketiminin azalması ile dirençte anlamlı düşüşler elde edilebileceğini göstermiştir (25). Klinisyenler glikopeptid dirençli enterokok yayılımını önlemek için bu antibiyotiklerin doğru ve uygun kullanılmasını sağlamalıdır.

2003 yılında ülkemizde yapılan bir çok çalışmada vankomisin direncine rastlanmamıştır (16,20-22). Bu da ülkemiz için sevindirici bir sonuçtur. Biz de hastanemizde yaptığımız çalışmada standart disk difüzyon yöntemini kullanarak vankomisine direnç saptamadık. Bu da enterokok enfeksiyonlarının sağaltımında, şu anda vankomisin kullanımıyla ilgili bir problem olmadığını göstermektedir.

KAYNAKLAR

- Öztürk R. Vankomi sine dirençli enterokoklar. Önem kazanan patojenler simpozyumu, Çeşme, 2003.
- Cengiz AT. Streptococcus. Ustaçelebi Ş. ed. Temel ve Klinik Mikrobiyolojinde. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999: 349-364.
- Antibiyotik Duyarlılık Testleri için Uygulama Standartları. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti 2001; 11.
- Infection Control guidelines-Preventing the Spread of Vancomycin-resistant enterococci (VRE) in Canada. Canada Communicable Disease Report 1997; 23, 8.
- Jauvier F, Cisneros JM, Luque R, et al. Comparative study of bacteriemias caused by Enterococcus spp. with and without HLR to gentamycin. J Clin Microbiol 1998; 36 520-5.
- Durmaz B, Alibey E, Otlu B, Ersoy Y. Dışkı Kültürlerinden izole edilen enterokoklarda aminoglikozidlere yüksek seviyede direnç oranlarının saptanması. XXVIII. Türk Mikrobiyoloji kongresi (1998, Antalya) Kongre Program ve Özet Kitabı'nda.
- Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 1998: 186.
- Çırak MY, Sultan N. Enterokoklarda saptanan yüksek düzey aminoglikozid ve vankomisin direncinin pevalansı. XXVIII Türk Mikrobiyoloji kongresi (1998, Antalya) Kongre Program ve Özet Kitabı'nda. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 1998: 190.
- Kuzucu Ç, Uncu H, Berkem R, Acar N. Enterokoklarda saptanan yüksek düzey aminoglikozid ve vankomisin direncinin pevalansı. XXVIII. Türk Mikrobiyoloji kongresi (1998 Antalya) Kongre Program ve Özet Kitabı'nda. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 1998: 181.
- Şekercioğlu AO, Vural T, Ögünç D, Çolak D, Öngüt G Klinik örneklerden izole edilen Enterokok türlerinin identifikasyonu, antibiyotiklere duyarlılıkları, yüksek düzey gentamisin direnç özelliklerinin ve B-laktamaz aktivitelerinin araştırılması. XXVIII. Türk Mikrobiyoloji kongresi (1998, Antalya) Kongre Program ve Özet Kitabı'nda. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 1998: 182.
- Akıncı E, Balık İ, Tekeli E. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen Enterokok suşlarının antimikrobiyal duyarlılıklarını belirlenmesi. XXVIII. Türk Mikrobiyoloji kongresi (1998, Antalya) Kongre Program ve Özet Kitabı'nda. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 1998: 180.
- Esen Ş, Sünbül M, Eroğlu C ve ark. Glikopeptid, betalaktan ve aminoglikozid grubu antibiyotiklerinin enterokoklar: invitro etkinliği. XXVIII. Türk Mikrobiyoloji kongresi (1998, Antalya) Kongre Program ve Özet Kitabı'nda. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 1998: 187.
- Toutouza M, Skandami V, Poujiououka-Bei M, Fakiri A Karabassi V. Resistance phenotypes in enterococci isolated from clinical specimens during a 3 year period. Clinical Microbiology and infection 2001; 7: 395.
- Udo E, Al Sweih N, Cohn P, Tacop L, Cpugh T. Antibiotic resistance patterns of enterococci isolated Kwait Hospitals Clinical Microbiology and infection 2001; 7: 396.
- Ayats J. Prevalance of antimicrobial resistance of enterococcus species isolated from blood in adult patients (1994-99) Clinical Microbiology and infection 2001; 7: 398.
- Ülker Ü, Ceryan N, Ertuğrul N, Mert A. Surveillance of high level aminoglycoside resistant (HLAR) enterococcus species colonisation. Clinical Microbiology and infection 2001; 7: 399.
- Çiçek-Şentürk G, Şentürk G, Erdem İ, Yüksel S, Çiçekler N Göktaş P. Enterokoklarda yüksek düzey aminoglikozid direnci ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi (2003, İstanbul) Kongre Program ve Özet Kitabı'nda. İstanbul KLİMİK Derneği, 2003: 347.

17. Murray BE. Enterococci. Infectious Disease. (Ed: Gorbach SI, Barlett JG, Blacklow NR) 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1998: 1415-21.
18. Koneman EW. Presumptive identification of streptococcus. Koneman EW, Allen SB, Janda WM, Schreckemberger PC, Winn WC, ed. Color Atlas and text book of diagnostic Microbiology, İzmir Güven Kitabevi, 1997; 598: 629.
19. Facklam RR, Collins MD. Identification of enterococcus species isolated from human infections by a conventional test scheme. J Clin Microbiology 1989; 27: 731-4.
20. Aktepe OC, Altındış M, Çetinkaya Z, Kızıldı N, Yumlu N. Enterokoklarda antibiyotik direncinin araştırılması. XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi (2003, İstanbul) Kongre Program ve Özet Kitabı'nda. İstanbul KLİMİK Derneği, 2003: 348.
21. Ustaoglu R, Ak Ö, Özer S. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarında antibiyotik duyarlılığı. XI. Türk Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi (2003, İstanbul) Kongre Program ve Özet Kitabı'nda. İstanbul KLİMİK Derneği, 2003: 347.
22. Durmaz ÇB, Özcan N, Oktar M. Klinik örneklerden izole edilen enterokok türlerinin identifikasyonu ve antibiyotik direnç oranlarının belirlenmesi. XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi (2003, İstanbul) Kongre Program ve Özet Kitabı'nda. İstanbul KLİMİK Derneği, 2003: 348.
23. Zervos MJ, Kaufman CD, Thasse PM, et al. Nasocomia infection by gentamycin-resistant *Streptococcus faecalis*-an epidemiologic study. Ann Intern Med 1987; 106: 687.
24. Wilke A. Aminoglikozidler. Leblebicioğlu H, Usluer G, Uluoğlu S. (ed) Antibiyotikler. Ankara Bilimsel tıp yayınevi 2003 313-325.
25. Corti G, Degl'Innocenti R, Buonomini IM, et al. Glycopeptide use and glycopeptide resistance among enterococci in a hospital of Florence, Italy. Clinial Microbiology and Infectia 2001; 7: 392.
26. Infection Control guidelines-Preventing the Spread of Vancomycin resistant enterococci (VRE)in Canada. Canada Communicable Disease Report 1997; 23: 8.
27. Karanfil LV, Murphy M, Josephson A, et al. A cluster of vancomycin-resistant *E. faecium* in a intensive care unit Infect Control Hospital Epidemiology 1992; 13: 195-200.
28. Fontana R, Amalfitana G, Rossi L, et al. Resistance of Enterococci to ampicillin and glycopeptides antibiotics in Italy. Clinical Infection Disease 1998; 27.
29. Reinert RR, Conrads G, Schläger JJ, et al. Survey of antibiotic resistance among Enterococci in North Rhine Westphali Germany, Journal of Clinical Microbiology 1999; 37: 1638-1641.
30. Öngen B, Gürler N, Esen F ve ark. First report of clinical isolation of enterococcus in Turkey. Clinical Microbiology and Infection 2001; 7: 394.

Lütfi ÇAMLI
Levent ERKAN
Hakan SABIRLI
Cenk GEZER
Ersöz İNCE
Ferit SOYLU

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

TEKRARLAYAN GEBELİK KAYBI OLAN HASTALARDA HİSTERESKOPIK SEPTUM REZEKSİYONU

Hysteroscopic Septum Resection in Recurrent
Pregnancy Losses

Anahtar Sözcükler:

Tekrarlayan gebelik kaybı,
uterin septum, histeroskopi

Key Words:

Recurrant pregnancy
losses, uterine septum,
hysteroscopy

ÖZET

Uterin septum kadın genital sistemin en sık rastlanılan anomalisidir. Tekrarlayan gebelik kaybı, geç dönem düşükler ve preterm doğumların %5-25'inden sorumludur. Biz 1999-2004 tarihleri arasında kliniğimize başvurmuş; tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan ve HSG'de septum tanısı olan 15 olguyu histeroskopik septum rezeksiyonu uygulamak üzere çalışma kapsamına aldık. Olguların gebelik sonuçlarını değerlendirdik. Çalışmamızda on beş olguya histeroskopik septum rezeksiyonu yapıldı. Üç olgu takip sırasında kayboldu, kalan on iki olgu post-operatif ortalama 16.5 ± 4.7 ay izlendi. Bütün olgular spontan olarak gebe kaldı, altı olgu (%50) term gebeliğe ulaştı, bir olgu (%8.3) pre-eklampsi nedeniyle 36. haftada sonlandırıldı, iki olgu 31. ve 34. haftalarda pre-term doğum yaptı, üç olguda (%25) ise gebelik spontan abortus ile sonuçlandırıldı.

Sonuç olarak tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda histeroskopik septum rezeksiyonunun gebelik sonuçlarını olumlu yönde değiştiren bir yöntem olduğunu saptadık.

SUMMARY

Uterine septum is the most common anomaly of the female genital system. Uterine septum is responsible for 5-25% of recurrent pregnancy losses, late onset abortus and preterm deliveries. In our study we included patients who had recurrent pregnancy losses with uterine septum. During 1999-2004 we investigated the pregnancy outcomes of the patients in follow up. Three patients were lost. The remaining were followed for 16.5 ± 4.7 months. All the patients became pregnant spontane. Six of the patients reached the term (50%), one of pregnancy (8.3%) has been terminated because of preeclampsia in 36th weeks. Two pregnancies resulted in preterm labour (16.7%) in 31th and 34th weeks. Three patients (25%) had spontaneous abortus.

As a result of our study we concluded that hysteroscopic septum resection is a convenient method that results in favorable pregnancy outcomes.

Yazışma Adresi: Dr. Lütfi ÇAMLI

Kırlangıç Blok C5 130/13 Mavişehir / İZMİR

Tel: (0.232) 324 22 26 GSM: (0.532) 428 86 91

E-mail: camlilar@hotmail.com

GİRİŞ

Müllerian defektler genel popülasyonda %3-5 bulunmasına karşın tekrarlayan düşük, geç dönem düşük ve preterm doğumların %5-25'inden rol oynamaktadır (1). Uterin septum kadın genital sisteminde en sık rastlanan anomali olup popülasyonun %2-3'ünde rastlanmaktadır (2). Uterin septumu bulunan olgularda genel olarak kötü bir obstetrik performans izlenmektedir. Özellikle tekrarlayan düşüklerde, erken doğum, erken membran rüptürü, anormal prezentasyon ve buna bağlı sectio sezeryan insidanslarında artış olmaktadır (3-6). Uterin septumlu olgularda tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü tedavinin temel endikasyonudur (7). Uterin septumun transservikal yoldan tedavisi 1884'de Ruge tarafından kullanılmıştır. Sonraları giderek popüler hale gelmiş abdominal yaklaşımlara göre daha sık kullanılmıştır. 1974'de Edstrom, ilk histeroskopik septum rezeksiyonunu gerçekleştirmiştir. 1981'de Chervenak ve Neuwirth histeroskopik metroplasti sonrası ilk başarılı gebeliği bildirmişlerdir (8).

Bizim bu çalışmadaki amacımız, tekrarlayan gebelik kaybı olan uterin septumlu kadınlarda histeroskopik septum rezeksiyonu sonrasında gebelik sonuçlarını araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 1999 ve 2004 yılları arasında İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Kadın hastalıkları ve Doğum Kliniğinde yapılmıştır. Tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü (ikiden fazla gebelik kaybı olan) nedeniyle başvuran olgularda Histerosalpingografi (HSG) incelemesinde müllerian anomali saptanan olgular laparoskopi ve histeroskopi için hazırlanmışlardır.

İşlem erken proliferatif fazda ve genel anestezi altında yapılmıştır. Pre-operatif Gonadotropin Releasing Hormon analogları ile veya başka bir medikasyonla hazırlık yapılmamıştır. Önce Laparoskopik gözlem uygulanmış ve uterin septum dışı müllerian

anomaliler ekarte edilmiştir. Daha sonra histeroskopi uygulanmıştır.

Serviks 10 mm'ye kadar dilate edilmiştir. Uterin kavite Rezektol® solusyonu ile şişirilmiştir. Daha sonra rijid histeroskop (Karl Storz®) kullanılmıştır. Uterin septumun distal sınırından horizontal olarak rezektoskop ile insizyona başlanmış ve tubal ostiumlar düzeyine kadar devam edilmiştir. Komplet septumu bulunan 2 olguda servikal segment makas ile kesildikten sonra intra uterin parça rezektoskop ile kesilebilmiştir.

Olgular post-operatif 1. günde taburcu edilmiştir ve özel bir medikasyon uygulanmamıştır. Post-operatif 2. ayda HSG yapılmıştır. Yetersiz septum rezeksiyonu saptananlara 2. kez histeroskopik septum rezeksiyonu yapılmıştır.

Daha sonra olgular gebelik ve prognoz açısından izlenerek sonuçlar kaydedilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışma ya tekrarlayan gebelik kaybı olan ve HSG'de müllerian anomali saptanan 18 olgu alınmıştır.

Bir olgu laparoskopide uterus bicornus saptanmas üzerine çalışmadan çıkarılmıştır. İki olguda ise uterin distansiyon başarılamamış ve histeroskopik görüntüleme gerçekleştirilememiştir.

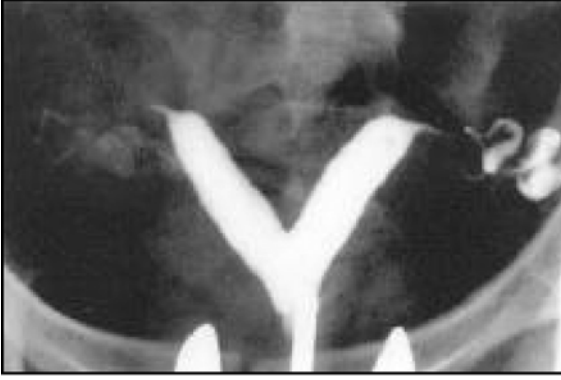
On beş olguda histeroskopik septum rezeksiyonu yapılmıştır. Ancak post-operatif 2. ayda çekiler HSG'de iki olguda (%13.3) yetersiz septum rezeksiyonu saptanarak ikinci kez histeroskopik septum rezeksiyonu uygulanmıştır.

Histeroskopik rezeksiyon sırasında herhangi bir komplikasyon izlenmemiş ve post-operatif izlemede bir sorunla karşılaşılmamıştır.

Üç olgu t akip sırasında kaybolmuştur. Kalan on iki olgu ile post-operatif 16.5±4.7 ay izlenmiştir. Bütün olgular spontan olarak gebe kalmışlardır. Altı olguda

Tablo 1. Spontan olarak gebelik oluşan 12 olgunun gebelik prognozları.

Prognoz	Term Gebelik	Pre-eklampsi	Pre-term doğum	Abortus
Hasta Sayısı	6 (%50)	1 (%8.33)	2 (%16.6)	3 (%25)



Resim 1.



Resim 2.

(%50) term gebeliğe ulaşılmıştır. Bir olgu (%8,3) ağır pre-eklampsi nedeniyle 36.haftada sonlandırılmıştır. İki olgu ise (%16,6) 31. ve 34 haftalarda pre-term doğum yapmışlardır. Kalan üç olgu ise (%25) gebelik abortus ile sonuçlanmıştır.

TARTIŞMA

Uterus septusunun gebeliğin prognozuna olumsuz etkilerini açıklayacak birçok mekanizma ileri sürülmüştür. Uterin kavite boyutlarını sınırlaması, servikal yetmezlik olası etyolojik sebeplerdendir. Bununla birlikte fibroelastik dokudan oluşan septumun myometrial ve endometrial damarlar arasındaki ilişkiyi bozması plasentanın üzerinde olumsuz etkiler açığa çıkarması teorisinde geniş kabul görmüştür (7). Özellikle zayıf desidualizasyon ve plasantasyon gebelik kaybına yol açmaktadır.

Bizim çalışmamızda uterus septumunun histeroskopik rezeksiyonu gebelik prognozu üzerine önemli düzel-

meler sağlamıştır. Abortus oranı %25'e düşerken term doğumların oranı %50'ye yükselmiştir. Bizim olgularımız infertil değil fakat tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü bulunan hastalardan oluşmuştur. Bu yüzden tekrar gebe kalmalarında sorun yaşanmamış, yardımcı üreme teknikleri gerekmemiştir. Ancak septum rezeksiyonu abortus yapan üç olguda tekrarlayan gebelik kaybının olası diğer sebepleri açısından araştırma gerekmiştir. Uterin septanın histeroskopik rezeksiyonu sonrası gebelik prognozunda olumlu değişimle birçok çalışmada da gösterilmiştir. Bu çalışmalarda post-operatif abortus oranı %5-20 canlı doğum oranı %75-87 arasında değişmektedir (9-13). Literatürdeki sonuçlara baktığımızda, gebelik oranları çalışmamızda daha düşük bulunmuştur. Bazı çalışmalarda sadece tekrarlayan gebelik kaybı olan uterus septalıları dışında primer infertilite ile başvuran uterus septalıları da histeroskopik uterus septum rezeksiyonu uygulanmıştır (7,14). Bizim çalışmamıza bu tür olgular alınmamış sadece tekrarlayan gebelik kaybı olan uterus septalı kadınlarda uygulama yapılmıştır. Uterin septumlu olguların histeroskopik tedavileri sonrası gebeliklerinde bazı komplikasyonların gelişebileceği ileri sürülmüştür. Elektro-koterin termal yıkıma sebep olabileceği endometrial gelişimi negatif olarak etkileyebileceği myometriyumda incelme ve zayıflamaya sebep olabileceği iddia edilmiştir (15). Histeroskopik uterus septum rezeksiyonu arasında mikro-makas ile perforasyon olan kadının sonraki gebeliğinde uterus rüptürü izlenmiştir (15). Aynı zamanda histeroskopik cerrahi sırasında hiçbir cerrahi komplikasyon ortaya çıkmasa bile cerrahi sonrası oluşan gebelikte uterus rüptürü olgusu bildirilmiştir (16). Bizim çalışmamızdaki üç olgu histeroskopik septum rezeksiyonu sonrasında izlem sırasında kaybolmuştur. Bu olgular dışında izlediğimiz olgularda gebelik sırasında histeroskopik cerrahiyle ilişkili olabilecek bir komplikasyonla karşılaşılma-mıştır. Bazı çalışmalarda histeroskopik cerrahiye kolaylaştırmak ve operasyon süresini kısaltmak amacıyla pre-operatif medikal tedaviler (Danazol, Gonadotropin releasing hormon agonisti) kullanılmıştır. Literatürdeki 16 randomize ve non-randomize kontrollü klinik çalışmanın değerlendirildiği bir reviewde özellikle operasyon süresinde kısalma (2 ile 25 dakika) olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda bu tür pre-medikasyon uygulanmamıştır. Bu tür uygulama-

larda ortaya çıkan amenoreik durumun uzamasının post-operatif iyileşmeyi; endometrial gelişimi olumsuz etkileyebileceği göz önüne alınmalıdır. Hastalarımıza hormonal bir supresyon yapılmadığı gibi post-operatif herhangi bir medikasyon da uygulanmamıştır.

Sonuç olarak, tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarda histeroskopik septum rezeksiyonu gebelik sonuçlarını olumlu yönde değiştiren bir yöntemdir. Endoskopik cerrahideki gelişmeler bu yöntemi daha rutin kullanılabilir hale getirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Acien P. Incidence of Mullerian defects in fertile and infertile women. Hum Reprod 1997; 12: 1372-1376.
2. Simon C, Martinez L, Pardo F. Mullerian defects in women with normal reproductive outcome. Fertil-Sterile 1991; 56: 1192-1193.
3. Worthan J. N and Gonzales F. Septate uterus: Sonographic diagnosis and obstetric complications. Obstet Gynecol 1984; 64: 34-37.
4. Rock A. and Schloff D.W. The obstetric consequences of utero-vaginal anomalies. Fertil-Steril 1985; 43: 681-691.
5. Grolan A, Schneider D, Avrech O. Hysteroscopic findings after missed abortion. Fertil-Steril 1992; 58: 508-510
6. Stein and March. Pregnancy outcome in women with mullerian duct anomalies. J Reprod Med 1990; 35: 411-414.
7. Fedele L, Bianchis; Hysteroscopic metroplasty for septate uterus. Obstet Gynecol Clin N Am 1995; 22: 473-489.
8. Chervenac FA, Neuwirth RS. Hysteroscopic resection of uterine septum. Am J Obstet Gynecol 1981; 141: 351-353.
9. Fayez AJ. Comparison between abdominal and hysteroscopic metroplasty. Obstet Gynecol 1986; 68: 399-403.
10. Valla FR, Sciarra JJ. Hysteroscopic treatment of the septate uterus. Obstet Gynecol 1986; 68: 253-257.
11. March MC, Israel R. Hysteroscopic management of recurrent abortion caused by septate uterus. Am J Obstet Gynecol 1987; 156: 834-842.
12. Choe KJ, Baggish SM. Hysteroscopic treatment of septate uterus with neodymium YAG laser. Fertil-Steril 1992; 57: 81-84.
13. Yılmaz E.S, Yıldız S, Akar ME, Akyüz G, Yılmaz Z. Reproductive outcome of septate uterus after hysteroscopic metroplasty. Arch Gynecol Obstet 2003; 268: 289-292.
14. Marcus S, Al Shawaf T, Brinsden P. The obstetric outcome of in-vitro fertilization and embryo transfer in women with congenital uterine malformation Am J Obstet Gynecol 1996 175: 85-89.
15. Hickok LR. Hysteroscopic treatment of the uterine septum: A. Clinician's experience. Am J Obstet Gynecol 2000; 182 1414-1420.
16. Lobaugh ML, Bommel BM, Duke Webster BN. Uterine rupture during pregnancy in a patient with history of hysteroscopic metroplasty. Obstet Gynecol 1994; 83: 838-840.

Safiye YILMAZ*
Aras SAKLAMAZ*
Cemil DEMİR*
İlkay MERMUT*
Gamze ŞENER**
Ahmet MADEN*

Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, İZMİR

* Göz Kliniği

** Mikrobiyoloji Kliniği

KURU GÖZ HASTALARINDA OTOLOG SERUM UYGULAMASI

The Application of the Autologous Serum for the
Patients with Dry Eye

TOD 36. Ulusal Oftalmoloji Kongresinde sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler:

Kuru göz, otolog serum

ÖZET

Çalışmada kliniği mize başvuran kuru göz hastalarında otolog serum uygulaması etkinliğinin ve olası komplikasyonlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniğine kuru göz semptomları ile başvuran hastaların gözyaşı fonksiyonları Schirmer I testi, göz yaşı kurlma zamanı (GKZ), flöresein boyama ile test edildi. Daha önce kullandıkları suni gözyaşı damlasına rağmen Schirmer değeri 5 dakikada 10 mm altında ve göz yaşı kurlma zamanı 10 sn altında olan 20 hastanın 40 gözü çalışma kapsamına alındı. Kullandığı diğer tüm ilaçları kesilerek, antekubital venden alınan kanlarından steril olarak elde edilen serumları, mikrobiyolojik üremeyi engellemesi açısından; %50 oranında gentamisin damla ile karıştırılarak günde 4 kez uygulandı. Allerji gelişen hastalara %100 oranında serum hazırlanarak tedaviye devam edildi. Hastalar şikayetleri ve oküler yüzey parametreleri açısından değerlendirildi. Olası kontaminasyonu belirlemek amacıyla damlalıklardan kültür için örnekler alındı.

Hastaların %55'inde ilk 15 gün içerisinde, %75'inde ilk 1 ay içerisinde yakınmalarda ve oküler yüzey parametrelerinde anlamlı iyileşmeler saptandı. 3 hastada %50 oranında gentamisin damla ile karıştırılmış seruma karşı allerji gelişmesi nedeniyle %100 seruma geçildi. Hastaların allerjik konjunktivit bulgularında 2 hafta içinde gerileme gözlemlendi. Alınan numulardan 1 hastada mikrobiyal üreme gözlemlendi.

Otolog serum uygulaması diğer ilaçlarla yeterince düzelmeye sağlanamayan kuru göz hastalarında etkili ve güvenilir tedavi seçeneği olabileceği görüşündeyiz ve diğer tedavi modaliteleri ile düzelmeyen hastalarda denenebilir nitelikte olduğunu düşünmekteyiz. Ancak çalışma grubumuzun az ve takip süremizin kısa olması nedeniyle ileri çalışmalara gereksinim vardır.

SUMMARY

To report the result of the application of the autologous serum on the patients with dry eye and to discuss its effectiveness and complication.

The patients, who applied to the Eye-Clinic of the İzmir Atatürk Training and Research Hospital because of their dry eye symptoms were included in this study.

Key Words:

Autologous serum, dry eye

Yazışma Adresi: Dr. Safiye KÜÇÜKBAY

M. Kemal Cd. No: 36/4 Bornova / İZMİR

Tel: (0.532) 373 90 17

E-mail: safiyekucukbay@hotmail.com

Clinical examination included Schirmer's test without anaesthesia, break-up time, and fluorescein staining of the cornea. 40 eyes of 20 patients, whose Schirmer test was under 10mm, and BUT (break-up time) was under 10 sec were included in this study. Their old medicines, such as artificial tears were ceased before starting the serum. Venepuncture was performed at the cubital fossa under aseptic conditions. Blood was centrifugated and serum was removed with disposable pipettes. Serum drops were produced either as a 100% or a 50% formulation. In the beginning, a solution of 50% serum and 50% gentamicin eye drops was given to all patients. Gentamicin was chosen for preventing bacterial colonisation. Serum drops were applied four times daily. When an allergic reaction was examined to gentamicine drop, 50% serum drop was changed to 100% serum solution.

The patients were examined for 1 month. Symptoms and ocular surface findings were assessed at each visit. The samples from the bottles were taken to determine whether there was a contamination or not. A contamination was determined only in one bottle. The symptoms and the ocular surface findings improved in 55% of the patients in two weeks, and in 100% of the patient in 1 month. In addition 3 patient were found to be allergic to gentamicine drop and was changed to 100% serum formulation. Their allergic symptoms improved in two weeks.

Conclusion: With our findings of the limited patients group and limited following time we belived, that autologous serum application is an effective and reliable treatment for patients with dry eye, who are unresponsive to conventional therapy. However we need further prospective randomized studies with control groups.

GİRİŞ

Serum kanın sıvı komponentidir ancak onun hücrel komponentleri ve pıhtılaşma faktörlerinden yoksundur. Albumin, immunglobulin gibi serumun çeşitli komponentleri tıbbın çeşitli alanlarında tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Oftalmolojide de otolog serum, özellikle persistan epitel defekti ve keratokonjonktivitis sikka gibi çeşitli oküler yüzey hastalıklarında kullanım alanına girmiştir (1,2).

Gözyaşı kornea epitelini sağlığı için hayati rol oynamaktadır. Gözyaşı, kornea epitelini sağlığını koruduğu düşünülen, ayrıca antibakteriyel özelliği olan faktörleri içermektedir. Serum da, kornea epitelini sağlığı ve büyüme için gerekli yapı taşlarını içermektedir (3). Bunlar normal gözyaşında bulunan ve keratokonjonktivitis sikkada oldukça azalan büyüme faktörleridir. Bu faktörlerin azalması ile normal korneal epitel proliferasyonu ve matürasyonu zedelenmektedir (4). Keratokonjonktivitis sikka, açıkta kalma keratopatisi, kök hücre defekti, nörotrofik keratopati gibi epitel defektlerinin iyileşmesini güçleştiren durumlarda, serumda bulunan büyüme faktörleri ve proteinlerin, epitel defektlerinin iyileşmesine yardımcı olduğu düşünülmektedir (5).

Bu çalışmada aşırı kuru göz nedeniyle kliniğimize başvuran ve 6 aydır damla veya jel formunda sun gözyaşı preparatları kullanmalarına rağmen iyileşmeyen hastalara uyguladığımız otolog serum tedavisinin etkinliğini araştırdık

GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimize mart-mayıs 2002 tarihleri arasında kuru göz semptomları ile başvuran 20 hastanın 40 gözü çalışma kapsamına alındı. Başvuran hastaların gözyaşı fonksiyonları, anestezi olmadan uygulanan Schirmer testi, göz yaşı kırılma zamanı (GKZ) ve flöresein boyama ile test edildi. Schirmer testi ile yapılan incelemede 5 dakikada 10 mm altında değeri olan, göz yaşı kırılma zamanı 10 sn'den kısa olan hastalar çalışma kapsamına alındı. Flöresein boyama ile Oxford sınıflaması kullanılarak korneal skorlama yapıldı (Tablo 1). Hastaların şikayetleri 0-4 arasında sınıflandırılarak her kontrolde not edildi (Tablo 2).

İmmunolojik sebeplere bağlı korneal erimesi olan aktif mikrobiyal enfeksiyonu, akut herpes simpleks veya zoster keratiti ve rekürren korneal erizyonu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tablo 1. Flöresein boyama ile yapılan kornea epitel defektinin belirlenmesinde Oxford sınıflama sistemi.

Grade 0 :	Yok = 1 veya daha az noktada boyanma
Grade 1 :	Minimal = 10 veya daha az noktada boyanma
Grade 2 :	Hafif = 32 veya daha az noktada boyanma
Grade 3 :	Orta = 100 veya daha az noktada boyanma
Grade 4 :	Belirgin = 316 veya daha az noktada boyanma
Grade 5 :	Şiddetli = 316'dan fazla noktada boyanma

Tablo 2. Hastaların subjektif yakınmalarını değerlendirme skoru.

Evre	Tanımlama
0	Şikayeti yok.
1	Şikayeti hafif ve hastayı rahatsız etmiyor.
2	Şikayeti belirgin ve hastayı rahatsız ediyor, ancak günlük aktivitelerini kısıtlamıyor.
3	Şikayeti şiddetli ve hastayı rahatsız ediyor, ancak günlük aktivitelerini kısıtlamıyor.
4	Şikayeti çok şiddetli, hastayı rahatsız ediyor ve günlük aktivitelerini kısıtlıyor.

Kullandığı diğer tüm ilaçları kesilerek, antekubital venden 10 cc. kan alındı. Alınan kan 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve steril olarak hazırlanmış damlalıklara kondu. Mikrobiyolojik üremeyi engellemesi açısından %50 oranında gentamisin damla ile karıştırılarak günde 4 kez uygulandı. Allerji gelişen hastalara gentamisine karşı allerji geliştiği düşünülerek %100 oranında serum hazırlanarak tedaviye devam edildi. Işıktan A vitamininin kısa sürede degrade olabilmesi nedeniyle, damlalık aliminyum folyo ile kaplandı. Hastalara damlalıklığı -4 derecede 1 ay boyunca saklamaları önerildi. Hastalar şikayetleri ve oküler yüzey parametreleri açısından tedavinin 15. günü, 30. günü değerlendirildi, aynı testler tekrar edildi. Olası kontaminasyonu belirlemek amacıyla damlalıklardan kültür için örnekler alındı.

İstatiksel analiz SPSS programı kullanılarak Wilcoxon testi ile yapıldı. Saptanan p değeri 0.05'in altında olan değerler anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların 3'ü erkek, 17'si bayan ve yaş ortalamaları 56.90 ± 5.34 (48-68 yaş arası) idi. Hastaların tedavi öncesi bazal schirmer

değerleri ortalaması 2.22 ± 1.12 mm, GKZ değerler ortalaması ise 5.15 ± 0.94 sn. idi. Flöresein ile boyama yapıldığında 8 gözde punktata boyanma gözlemlendi. Yapılan evrelendirmede bu hastalardan 6 tanesinde grade 1, 2 hastada ise grade 2 boyanma olduğu gözlemlendi. Hastaların subjektif yakınmaları için yapılar değerlendirilmedi 7 hastanın evre 2, 11 hastanın evre 3 ve 2 hastanın evre 4 yakınmaları olduğu gözlemlendi. Hastaların 2 hafta sonraki ilk kontrollerinde schirmer değerleri ortalama 6.32 ± 1.79 mm, GKZ 7.78 ± 2.21 sn olarak saptandı. Flöresein ile boyanan 8 gözün grade 1 olan 6 hastanın 4'ünde düzelme gözlemlendi. 1 aylık takip sonucunda schirmer değerleri ortalaması 8.12 ± 1.92 mm, GKZ ise 8.81 ± 2.22 sn saptandı. Flöresein boyamada sadece 2 gözde grade 1 punktata boyanma gözlemlendi (Tablo 3). Bir aylık takip sonucunda hastaların yakınmalarında ise 15 hastanın evre 0, 5 hastanın evre 1 yakınmaları olduğu gözlemlendi.

Tablo 3. Tedavi öncesi 2. hafta ve 1. ay kontrolde schirmer ve gözyaşı kırılma zamanı değerleri ortalamaları (GKZ Gözyaşı kırılma zamanı).

	Bazal	2. hafta	1. ay
Schirmer	2.22 ± 1.12 mm	6.32 ± 1.79 mm	8.12 ± 1.92 mm
GKZ	5.15 ± 0.94 sn	7.78 ± 2.21 sn	8.81 ± 1.92 sn

Sonuç olarak çalışmaya alınan hastaların %55'de ilk 15 gün içinde, %75'de ilk 1 ay içerisinde yakınmalarda ve gözyaşı fonksiyon testlerinde düzelmeler gözlemlendi. Bu sonuçlar istatistiksel olarak incelendiğinde Schirmer ve GKZ değerlerinde 2. hafta ve 1 ay sonunda anlamlı düzelmeler saptandı. (Schirmer 2. hafta $p < 0.01$, Schirmer 1. ay $p < 0.01$; GKZ 2. hafta $p < 0.01$, GKZ 1. ay $p < 0.01$).

Üç hastada %50 oranında gentamisin damla ile karıştırılmış serumla karşı allerji gelişmesi nedeniyle, gelişen allerjinin gentamisine karşı gelişmiş olabileceği düşüncesiyle %100 serumla geçildi. Hastaların allerjik konjonktivit bulgularında 2 hafta içinde gerileme gözlemlendi.

Alınan numulardan 1 hastada stafilokokkus aureus ürettiği gözlemlendi. Bu damlalık kullanılmadı ve hastaya yeni damla hazırlandı, yeni damlalıktan yeniden kültür alınıp üreme olmadığı gözlemlenince tedaviye devam edildi. 1 aylık takip sonucunda hastaların subjektif yakınmalarında ve oküler yüzey parametrelerinde anlamlı düzelme gözlemlendi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada aşırı kuru göz nedeniyle kliniğimize başvuran ve 6 aydır damla veya jel formunda suni gözyaşı preparatları kullanmalarına rağmen iyileşme gözlenmeyen hastalara uyguladığımız otolog serum tedavisinin etkinliği araştırıldı.

Fetal dana serumu, kültüre edilmiş hücrelerin büyümesi için laboratuvarlarda uzun yıllardır kullanılmaktaydı. Tsubota ve ark (6) invitro çalışmalarda fetal dana serumunun kornea epitel hücre migrasyonunu hızlandırdığını ortaya koymuş ve köpek kornea ülserlerinde de başarı ile kullanmışlardır. Serumun oküler yüzey hastalıklarındaki yararının nedeni hala tam olarak açıklanamasa da kuru göz hastalarında otolog serum kullanım etkinliği daha önce de birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir (1,2,6). Serumun ve gözyaşının içinde pekçok ortak komponent bulunmaktadır. Bunlardan epidermal büyüme faktörü (EBF), asidik ve bazik fibroblast büyüme faktörü, apoptozisi önleyici özelliği ile epitelizasyonu hızlandırıcı etkilere sahiptir (7-9). Ohashi ve ark. (15)'nin yaptıkları çalışmada serumda EBF düzeyi 0.5 ng/ml iken, gözyaşında bu oranın 0.7-0.8 ng/ml olduğu bildirilmiştir. Bu oran gözyaşında serumdakinden daha fazla olmakla birlikte epitelyal proliferasyonu tetiklemek için yeterli olmaktadır. Ayrıca gözyaşına kıyasla serumda daha fazla bulunan vitamin A, kuru göz hastalarında squamöz metaplazi progresyonunu azaltması ile oldukça önemli bir rol oynamaktadır (10). Yine $\alpha 2$ makroglobulin gibi serum antiproteazları, korneal kollegenaz inhibisyonuna neden olmakta ve alkali yanığı gibi kollegenaz inhibisyonunun gerekli olduğu durumlarda oldukça fayda sağlamaktadır (11).

Kuru göz tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlarla hastaların çoğunda semptomlar gerilemekte ve yüzey hastalığının ilerlemesi önlenmekte, ancak şiddetli kuru göz hastalarında farmakolojik ajanlar etkisiz kalmaktadır. Yapılan invitro çalışmalarda farmakolojik ajanların intrasellüler ATP seviyesini korumaya yeterli olmadıkları gözlenmiştir (12,13). Bu ajanlar lubrikasyonu sağlamakta, ancak serumda bulunan besleyici komponentleri oldukça az oranda içermeleri nedeniyle epitel beslenmesini sağlayamamaktadır (14). Serumun bakteriyel kontaminasyonu

önlemek amacıyla antibiyotikli farmakolojik ajanlarla dilue edilmesine rağmen serumda hücre canlılığı için gerekli bu komponentlerin varlığı devam etmektedir (14).

Serum farklı çalışmalarda farklı konsantrasyonlarda kullanılmıştır. Fox¹, normal salin solüsyonu ile dilue edilmiş %30 serum kullanmış ve 15 hastanın hepsinde subjektif ve objektif skorlarda düzelme gözlendiğini bildirmiştir. Yine farklı bir çalışmada Tsubota ve ark. (6) %20 oranında salinle dilue edilmiş serum kullanımı ile iyi sonuçlar aldıklarını bildirmişlerdir. Birçok çalışmada serumun dilue edilmesinde salin kullanılmasına rağmen Alexander ve ark. (14)'nün çalışmasında mikrobial kontaminasyonu engellemek için %50 oranında kloramfenikol damla ile dilue edilmiş serum kullanılmıştır. Biz de çalışmamızda Alexander ve arkadaşlarının uyguladığı formülü baz alarak bakteriyel kontaminasyonu önlemek amacıyla gentamisin ile dilue edilmiş %50'lik otolog serum damla kullandık. Allerji gelişen 3 hastada gentamisine karşı allerji gelişmiş olabileceği düşünerek %100 oranında seruma geçtik.

Serum içerdiği tüm komponentlerle birlikte stabilitesi ile bilgilerimiz sınırlı olmakla birlikte, Tsubota ve arkadaşları %20 ve %100 serumda vitamin A ve EBF seviyelerinin buzdolabında 1 ay kadar stabil kaldığını bildirmektedirler (6). Serumda önemli sitokinlerin degrade olmasını önleyen, albumin ve globulin gibi proteinler bulunmaktadır. Mekanizması tam bilinmemekle birlikte serumdaki bu komponentlerin uzun süre korunabilmesi nedeniyle otolog serum klinik uygulaması mümkün olabilmektedir (10). Bu çalışmada da hastalara -4 derecede damlalarını 1 ay saklamaları önerildi. Bu süre içerisinde otolog serum uygulamasının etkinliğinin azalmadığı gözlemlendi.

Serum IgG, lizozim gibi antibakteriyel ajanları içermekte, ayrıca serumun kendisi de bizzat bakteriyostatik etkiye sahip olmakla birlikte kliniğimiz düşük sosyokültürel seviyedeki hastalarımızın damlalıklarını koruyamayacakları düşüncesiyle daha önceki çalışmalarda da bildirildiği şekilde antibiyotik damla ile dilue edilmiş serum kullandık (14). Değişik çalışmalarda değişik oranlar bildirilmekle birlikte, çalışmamızda sadece 1 hastamızda mikrobial üreme gözlemlendi.

Daha önce yapılan bir çalışmada serum kullanımı ile ilgili belirgin bir komplikasyon bildirilmemiştir. Ancak persistan epitel defekti olan bir korneada otolog serum kullanımı sırasında kornea üzerinde immunoglobulin birikimlerinden bahsedilmektedir¹⁶. Bu çalışmada hastalarımızın hiçbirinde otolog serum kullanımı ile ilgili bir komplikasyona rastlanmamıştır.

Tsubota ve ark. (6), ortalama 7.2 aydır persistan epitel defekti olan 16 göz üzerinde yaptıkları çalışmada otolog serum uygulaması ile 1 ay içinde %62.6 oranında iyileşme gözlemişlerdir.

Fox ve ark. (1) ise kuru gözün olan 15 hastanın 15 gözünde yaptıkları çalışmada, otolog serum kullanımı sonrası hastaların tümünde objektif ve subjektif skorlarda düzelleme saptanmıştır.

Bu çalışmada da 1 aylık takip sonunda gözyaşı fonksiyon testleri değerlendirmelerinde hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler saptanmıştır. Otolog serum uygulaması öncesi bazal Schirmer değerleri ortalaması 2.22 ± 1.12 mm, GKZ ise 5.15 ± 0.94 sn. iken, 1 aylık takipleri sonucunda Schirmer değerleri ortalaması 8.12 ± 1.92 mm, GKZ ise 8.81 ± 2.22 sn saptanmıştır. Subjektif yakınmalarda da benzer şekilde belirgin düzelmeler saptanmıştır ve bu sonuçlar daha önce yapılan çalışmalara paralel olacak şekilde yorumlanmıştır.

Çalışmada bu konu ile ilgili yapılmış diğer çoğu çalışmadan farklı olarak antibiyotikle dilüe edilmiş %50 oranında serum kullanılmış ve bu konsantrasyonların persistan epitel defekti olan hastalardaki serumun etkinliği açısından yeterli olduğu gözlenmiştir. Sonuç olarak otolog serum uygulaması diğer ilaçlarla yeterince düzelleme sağlanamayan kuru göz hastalarında etkili ve güvenilir tedavi seçeneği olabileceği görüşündeyiz ve diğer tedavi modaliteleri ile düzelmeyen hastalarda denenebilir nitelikte olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Fox RI, Chan R, Michelson JB, Belmont JB, Michelson PE. Beneficial effect of artificial tears made with autologous serum in patients with keratokonjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum* 1984; 27(4): 549-61.
2. Tsubota K, Satate Y, Ohshima M, Toda I, Takano Y, Ono M, Shinozaki N, Shimazaki J. Surgical reconstruction of the ocular surface in advanced ocular cicatricial pemphigoid and Stevens-Johnson syndrome. *Am J Ophthalmol* 1996; 122: 38-52.
3. Nishida T. Cornea. In: Krachmer, Mannis, Holland, Pally eds. *Cornea*. St. Louis: Mosby, 1998; I: 3-27.
4. Wilson S. Lacrimal gland epidermal growth factor production and the ocular surface. *Am J Ophthalmol* 1991; 111: 763-765.
5. Van Setten G, Tervo T, Tervo K, Tarkhanen A. Epidermal growth factor (EGF) in ocular fluids: presence, origin and therapeutic considerations. *Acta Ophthalmol Suppl.* 1992; 202: 54-59.
6. Tsubota K, Goto E, Schimmura S, Shimazaki J. Treatment of persistent epithelial defect by autologous serum application. *Ophthalmology* 1999; 106 (10): 1984-9.
7. Nishida T, Ohasai Y, Awata T, Manabe R. Fibronectin a new therapy for corneal trophic ulcer. *Arch Ophthalmol* 1983; 101: 1046.
8. Cluskey P, Wakwfield D, York L. Topical fibronectin therapy in persistent corneal ulceration. *Aust NZ Ophthalmol* 187; 15: 257-62.
9. Phan TM, Foster CS, Boruchoff SA, Zagachin LM, Colviter RB. Topical fibronectin in the treatment of persistent cornea epithelial defects and trophic ulcers. *Am J Ophthalmol* 1987; 104: 494-501.
10. Tsubota K, Goto E, Fujita H, Ono M, Inoue H, Saito I, Schimmura S. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjögren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 390-5.
11. Berman MB. Collagenase inhibitors: rationale for their use in treating corneal ulceration. *Int Ophthalmol Clin* 1975; 15: 49-66.
12. Pasternak AS, Miller WM. First order toxicity assays for eye irritation using cell lines: parameters that affect in vitro evaluation. *Fundam Appl Toxicol* 1995; 25: 253-63.
13. Wang XM. A new microcellular cytotoxicity assays test based on calcein AM release. *Human Immunol* 1993; 37: 264-70.
14. Alexander CP, Gerd G, John KGD, Graham EF, Julie TD. Autologous serum eye drops for dry eyes and epithelial defects: clinical and in vitro toxicity studies. *Br J Ophthalmol* 2001; 85(10): 1188-97.
15. Ohashi Y, Motokura M, Kinoshita Y, et al. Presence of epidermal growth factor in human tears. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989; 30: 1879-1887.
16. Wang XM. A new microcellular cytotoxicity test based on calcein AM release. *Human Immunol* 1993; 37: 264-270.

Mert KESTELLİ
Cengiz ÖZBEK
Banu AKDAĞ LAFÇI
Levent YILIK
İbrahim ÖZSÖYLER
Şahin BOZOK
Bilgin EMRECAN
Ali GÜRBÜZ

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

BÜYÜK ORIFİS İÇİN ÇOK DÜZLEMLİ MEKANİK AORT VALVİ

Multi-Planed Mechanical Aortic Valve for Larger
Orifice Area

Anahtar Sözcükler:

Mekanik Aort Valv Cerrahisi

Key Words:

Mechanical Aortic Valve
Surgery

ÖZET

Bugün, hala, mekanik aort valv cerrahisinde; kapağın orifis alanı ile hasta vücut alanı arasındaki uyumsuzluk problemi karmaşa yaratmaktadır. Bu yeni aort kapağı ile büyük orifis elde etmek amaçlanmıştır.

Çok düzlemlı aort kapağında; bir stent koroner orifislerinin diatolde kan almasını sağlamak için aortik anülüse oturtulur, diğer stent veya stentler, kapağın orifis alanını artırmak için assendan aortaya doğru aortaya oblik olarak oturtulur. Assendan aorta, aortanın sternum yüzeyinden, gerekirse büyütülebilir.

Çok düzlemlı aort kapakları ile 6 cm² orifis alanlı veya daha büyük orifis alanlı kapaklar hastalara uygulanabilir.

Çok düzlemlı aort kapağı; aortanın canlı doku olması nedeniyle genişleyebilen veya çocuk grubunda olduğu gibi büyüeyebilen aorta özelliğini baz alır.

SUMMARY

Today, there is still a confusion about the discordance of the orifice area of the mechanical valve and body surface area of the patient in aortic valve surgery. Creating a larger orifice area is aimed with this new aortic valve.

This valve is multi-planed, one stent is seated to aortic annulus for the coronary orifices to get blood in diastole, the other stent or stents are seated to ascending aorta obliquely to increase the orifice area of the valve. Ascending aorta can be enlarged if necessary.

Valves with orifice areas larger than 6 cm² can be applied to the patients with multi-planed aortic valves.

This valve depends on the issue that aorta is a living tissue and can grow in time as it grows in children and can enlarge to normal values.

Yazışma Adresi: Dr. Mert KESTELLİ
1730 Sok. No: 2/1 Karşıyaka - İzmir
Tel: (0.533) 611 37 80
E-mail: mkestelli87@hotmail.com

GİRİŞ

Bugün, hala, mekanik aort valv cerrahisinde; kapağın orifis alanı ile hasta vücut alanı arasındaki uyumsuzluk problemi zihinlerde bir karmaşa oluşturmaktadır.

David, hastanın vücut alanına göre takılacak en küçük aort kapağı (Doku veya mekanik) ölçüsünü aşağıdaki gibi vermiştir (1).

Vücut alanı (m ²)	Takılabilecek en küçük kapak ölçüsü
<1.5	21
1.5-1.7	23
1.7-1.9	25
1.9<	27

Erişkinde yukarıdaki şemaya uymak çoğu zaman mümkün olmamaktadır.

Çok düzlemlı mekanik aort kapağı ile, takılan kapağın orifis alanı ve hasta vücut alanı arasındaki karmaşanın radikal olarak "pediatrik grupta bile" çözüleceği görüşündeyiz. Bu yeni aort kapağı ile büyük orifis elde etmek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bugün aort valv cerrahisinde kullanılmakta olan stentli bioprotezler ve mekanik protezler bir düzlemlidir (Şekil 1).

Bugün kullanılmakta olan Şekil 1'deki mekanik kapağı, aorta yarıçapı 1 cm olan erişkine uygulayacak olursak; yaklaşık 1 mm stent payı ve 1 mm dikiş halkası da çıkarılacak olursa 0.8 cm iç yarıçapı olan mekanik kapak elde edilir.

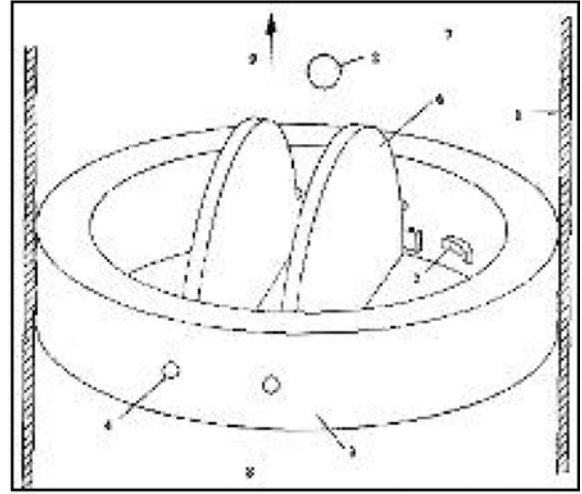
Bu kapağın orifis alanı:

$$S = r^2 \times \pi$$

$$S = 0.8 \times 0.8 \times 3.14$$

$$S = 2 \text{ cm}^2 \text{ olur (yaklaşık).}$$

Pediatrik grupta vücut alanının büyüme ile artacağı düşünülecek olursa orifis çapı ile vücut alanı arasındaki uyumsuzluk daha önemli hal alır. Bugün kullanılmakta olan tek düzlemlı kapağı, aortası 0.5 cm yarıçapında olan çocuğa uygularsak: 1 mm stent payı ve 1 mm dikiş halkası çıkarılacak olursak, orifis için kalan yarıçap 0.3 cm olacaktır.



Şekil 1. Tek düzlemlı kapak; 1) Aort duvarı, 2) Koroner orifis 3) Mekanik valvin stenti, 4) Mekanik valvin açılmasını ve kapanmasını sağlayan menteşe, 5) Lifletler diastolde kapanırken lifletin sol ventriküle doğru prolabe olmasını engelleyen engel, 6) Mekanik valvin lifleti, 7) Assendan aorta, 8) Sol ventrikül, 9) Kan akımının yönü.

Böylece takılacak olan mekanik kapağın alanı:

$$S = 0.3 \times 0.3 \times 3.14$$

$$S = 0.28 \text{ cm}^2 \text{ olur (yaklaşık)}$$

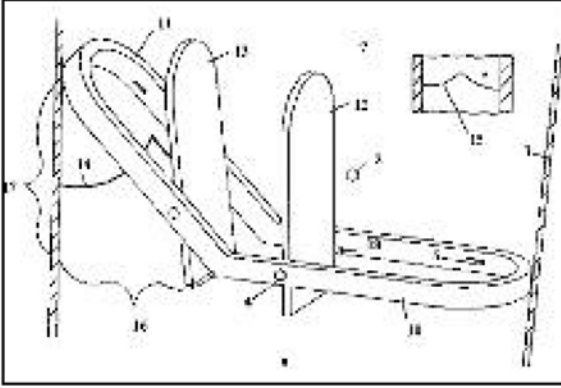
Şekil 2'de aort valv cerrahisinde, pediatrik grupta bile internal çap hasta vücut alanı uyumsuzluk problemini radikal olarak çözen çok düzlemlı mekanik aort valvinin iki düzlemlı olanı sunulmuştur.

Şekil 2'deki mekanik kapağın stentleri arasındaki açı 45 derece düşünülmüştür. Bu açı değişebilse liflet 45 derece açıldığı zaman; lifletin taradığı alan orifis alanına eşit olmaktadır.

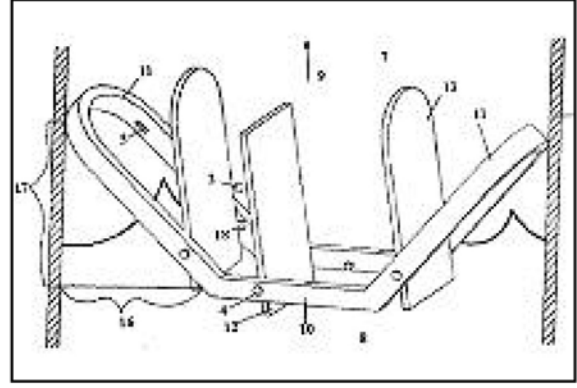
Stentler arası açı 45 derece olup; assendan aortaya oturtulan stentin lifletinin maksimum açılma açısı 45 derece olduğunda, bu liflet maksimum açıldığında aortaya paralel bir konuma girer.

Mekanik kapağın iç çapını arttırmak için, assendan aortaya dikilen stent; assendan aortanın çapının ventral yüzden kolaylıkla büyütülebilmesi de assendan aortaya dikilen stentin çapının daha da artırılabilmesi ihtimalini oluşturur.

Şekil 2'deki kapağı demir veya plastik gibi çap değişmez bir aorta içerisine oturtsaydık bu kapağın



Şekil 2. İki düzlemli kapak; 1) Aort duvarı, 2) Koroner orifis, 3) Mekanik valvin stenti, 4) Mekanik valvin açılmasını ve kapanmasını sağlayan menteşe, 5) Lifletler diastolde kapanırken lifletin sol ventriküle doğru prolabe olmasını engelleyen engel, 6) Mekanik valvin lifleti, 7) Assendan aorta, 8) Sol ventrikül, 9) Kan akımının yönü, 10) Bu stent, koroner orifisler diastolde kan alması için (diğer bir deyişle koroner orifisler açık kalması için) aortik annülüse oturtulur (dikilir) 11) Bu stent mekanik aort valvinin iç alanını arttırmak için assendan aortaya oblik olarak dikilen stenttir, 12) Aortik annülüse dikilen 10 nolu stentin lifleti, 13) Assendan aortaya oblik olarak dikilen stentin lifleti, 14) Aortik annulus, 15) Aortik annulus hizasından aortaya dik olan düzlem, 16) Stent dikilmeyen annulus parçası, 17) Assendan aortaya dikilen 11 nolu stentin, assendan aortadaki en uç noktaları ile annulus arasındaki uzaklık, 18) Maksimum açılmayı sınırlayan engel.



Şekil 3. Üç düzlemli kapak; 1) Aort duvarı, 2) Koroner orifis, 3) Mekanik valvin stenti, 4) Mekanik valvin açılmasını ve kapanmasını sağlayan menteşe, 5) Lifletler diastolde kapanırken lifletin sol ventriküle doğru prolabe olmasını engelleyen engel, 6) Mekanik valvin lifleti, 7) Assendan aorta, 8) Sol ventrikül, 9) Kan akımının yönü, 10) Bu stent, koroner orifisler diastolde kan alması için (diğer bir deyişle koroner orifisler açık kalması için) aortik annülüse oturtulur (dikilir) 11) Bu stent mekanik aort valvinin iç alanını arttırmak için assendan aortaya oblik olarak dikilen stenttir, 12) Aortik annülüse dikilen 10 nolu stentin lifleti, 13) Assendan aortaya oblik olarak dikilen stentin lifleti, 14) Aortik annulus, 15) Aortik annulus hizasından aortaya dik olan düzlem, 16) Stent dikilmeyen annulus parçası, 17) Assendan aortaya dikilen 11 nolu stentin, assendan aortadaki en uç noktaları ile annulus arasındaki uzaklık, 18) Maksimum açılmayı sınırlayan engel.

anlamı olmazdı. Şekil 2 ve 3'deki 16 nolu aort kısmı, aortun canlı doku olması debi ve basınçla veya pediatrik grupta olduğu gibi büyüme ile genişleyebilecektir. Canlı aortun çapını arttırabilme özelliği yukarıdaki kapağın olabirliğini oluşturmaktadır.

BULGULAR

Şekil 2'deki kapağı, 2 cm çapında aortası olan erişkine uygularsak; bu çapın 1 cm'si 10 nolu stent için harcansın, böylece 16 uzunluğu 1 cm olurken; 17 uzunluğu da 2 cm olsun. Dik üçgenlerden 11 nolu stentin yarıçapını kabaca hesaplayabiliriz:

$$(11)^2 = (17)^2 + (16)^2$$

$$(11)^2 = (2)^2 + (1)^2$$

$$(11)^2 = 4 + 1$$

$$(11)^2 = 5$$

$$(11) = 2.2 \text{ cm bu olur.}$$

1 mm stent payı, 1 mm dikeş halkası çıkaracak olursak: 11 nolu stentin iç yarı çapı 2 cm olur.

Yarıçapı 2 cm olan dairenin alanı yaklaşık 12 cm² dir. 11 nolu stent yarım daire olduğu için; 11 nolu stentin alanı kabaca 6 cm² olur. 10 nolu stentin iç alanında 1 cm² olacak olursa Şekil 2'deki mekanik kapağın iç alanı 7 cm²'ye ulaşır.

Vücut alanı 1.9 m²'nin üzerindeki insanlara takılması tavsiye edilen en küçük aort mekanik kapağın numarası 27 olup, bu kapağın orifis alanı 3.76 cm²'dir. Bu çok düzlemli mekanik aort valvinin kapasitesinin ne kadar büyük olduğunun göstergesidir.

Assendan aortanın, sternum tarafından açıklığı arkussa bakan U şeklindeki insizyonla rahatlıkla büyütülebileceği aşıkardır. Anüler büyütme prosedürler zor ve yüksek mortalitelidirler.

İki düzlemli bu kapağı 1 cm çapında aortası olarak çocuğa uygularsak: 10 nolu stentin yarıçapı 0.5 cm

olurken stent ve dikiş halka payı çıkartıldığında; iç yarıçap 0.3 cm düşer, 0.3 cm yarıçapındaki (10) nolu stentin orifis alanı: 0.1 cm² olacaktır.

(17) nolu uzunluk 2 cm olsun, 16 nolu uzunluk 0.5 cm olur, 11 nolu stentin yarıçapı yaklaşık 2 cm olur, 2 cm çapındaki direnin alanı 12 cm, 0.1 cm² civarındadır. 11 nolu stent yarım daire şeklinde olduğu için 11 nolu stentin orifis alanı 6 cm² civarında olur. Bu çocuk en iri erişkin bile olsa bu alana ihtiyacı olmaz. Assendan aortaya büyütmeye yapılabilir.

Şekil 3'deki mekanik aort kapağının 3 düzlemi vardır Bu üç düzlemlili aort kapağını 2 cm çapında aortası olan erişkinine uygularsak: 10 nolu stent bir kenarı 1 cm olan kare, 16 nolu uzunluk 0.5 cm ve 17 nolu uzunluk 2 cm olsun, 11 nolu stentlerin her birisinin orifis alanı 6 cm² olacak ve kapağın toplam alanı ise 13 cm²'ye yükselecektir.

Üç düzlemlili aort kapağını 1 cm çapında aortası olan çocuğa uyguladığımızda: 10 nolu stent bir kenarı 0.5 cm olan kare olacağı düşünülürse bu karenin alanı 0.25 cm² olur. 17 nolu uzunluk 2 cm olsun, 16 uzunluğu 0.25 cm olur. 11 nolu stentin iç yarıçapı yaklaşık 2 cm olup assendan aorta büyütülür. 11 nolu stentlerin orifis alanı yaklaşık 5 cm²'yi bulur. Üç düzlemlili mekanik aort kapağının orifis alanı yaklaşık 10 cm² olacaktır.

TARTIŞMA

Mekanik aort valv cerrahisinde; kapağın orifis alanı ile hasta vücut alanı arasındaki uyumsuzluk problemi karmaşa yaratmaktadır. Replasman yapılan kapağın takibinde; kapaktaki mean basınç gradientinin varlığı ve derecesi, sol ventrikül hipertrofinin regresyonu, sol ventriküldeki fibrozisin regresyonu gibi konular, takılan kapağın orifis alanı ile hasta vücut alanı arasında uygunluğunun göstergeleri olarak ele alınır.

Paulis, stentsiz bioprotezlerin daha az obstrüktif olacağını öne sürerek; stentsiz bioprotezleri, stentli bioprotezleri ve mekanik aort kapaklarını postoperatif olarak incelemiştir. Bir yıllık takipte stentsiz grupta bile 8 mmHg mean gradient ve her üç kapak grubunda da sol ventrikül hipertrofinde azalma olmasına karş, normal sınırlara gerileme saptanmamıştır. Ayrıca

stentli grupta; sol ventrikül çapının sol ventrikül duvar kalınlığına oranı hiç azalma göstermezken, stentsiz grupta hafif bir azalma olmuştur (2). Bu çalışmayı kapak çapının uyumsuzluğunun önemli göstergesi olarak düşünmekteyiz. Tabiki durabilite nedeniyle bioprotezler genç hastalarda öncelikli olarak tercih edilmezler.

Lund, aort stenozu nedeniyle ortalama çapı 23.5 mm olan St.Jude kapaklarla aort valv replasmanı uygulanan hastaları postoperatif ortalama 18 ayda tekrar değerlendirdiğinde, ortalama ventrikül duvar kalınlığının hala hipertrofik sınırlarda olduğu ve ventrikül mass indexinin 153 g/m²'nin altına düşmediğini saptamıştır. Bu hasta grubundaki postoperatif peak trans valvuler aort basınç gradienti sadece 17 mmHg'dır Bu çalışmada 18 ay sonraki incelemede, dopplerle basınç gradienti ile valv orifis çapı arasında anlamlı korelasyon saptanmamış olmasına karşın; dopplerle basınç gradienti ile valv orifis çapı/sol ventrikül end diastolik çap arasında p<0.01 olacak şekilde anlamlı korelasyon bulunmuştur. Bu çalışmada mekanik kapağın 23.5 mm ortalama kapak ölçüsüne sahip olmasına rağmen hipertrofinin, ortalama 18 ay geçmesine rağmen normale gerilememesi önemli bir çap uyumsuzluğu göstergesi olarak düşünülmüştür. Bu çalışmada elde edilen önemli bir diğer bulguda; 9 mm m²'nin altındaki orifis çapının önemli valv gradient oluşturacağıdır (3).

Mekanik kapak imalatçıları küçük annülüs için büyük orifis alanı arayışlarını R veya HP serileri ile sürdürmektedirler. Noera, 60 yaş ortalamalı, 1.75 m² ortalama vücut alanlı, 19 mm St. Jude HP, Carbomedics R Sorin Bicarbox uygulanmış hastaları aort valv replasmanından 2 ay sonra istirahatte ve ekzersizde değerlendirmiştir. Kapaklar arasında anlamlı olabilecek farklar, kapaklar arasındaki ölçülerin farklı olabileceği yönüyle anlamsızdır. Fakat istirahatte 20 mmHg mean gradient, ekzersizde 30 mmHg'ya çıkıyor olma her üç kapağında ortak özelliği olarak gösterilmiştir Bu da kapak çap uyumsuzluğunun önemli bir göstergesi olarak ele alınmıştır (4).

Gonzalez-Juanatey, 19, 21, 23 ve 25 mm bioprotez ve tilting disc valv ile aort valv replasmanı uygulanan hastaları preoperatif ve postoperatif (18 ay) devrede ekokardiografi ile izlemişlerdir. 25 mm ile aort

valv replasmanı uygulanan hastalarda mean gradient sadece 9 mmHg olmasına karşın duvar kalınlıkları hala hipertrofik ve sol ventrikül mass indeksi normal sınırlara inmemiş olarak bulunmuştur. 19 mm ile aort valv replasmanı yapılan grupta mean gradient 62 mmHg'dan 19 mmHg'ya gerilerken, sol ventrikül mass indeksinde anlamlı bir azalma olmazken, duvar kalınlıklarında hipertrofik sınırlardadır (5). Bu çalışma 25 mm kapaklarda bile tam çözülmemiş orifis çap uyumsuzluğu olduğunu göstermektedir diye düşünmekteyiz.

Paulis, bir diğer çalışmasında; 19, 21 mm CarboMedics ile aort valv replasmanı yapılan grubu, 23, 25 mm CarboMedics ile aort valv replasmanı uygulanan grupla ameliyattan 2-3 yıl sonra değerlendirmiştir. Küçük kapak grubunun vücut alanı 1.67 m² olmasına karşı diğer grubun ki 1.78 m² idi. 23-25 grubu bile postoperatif 2-3 yıldaki değerlendirmede sol ventrikül mass indeksi normal sınırlara inmediği tesbit edilmiştir. Hatta 23-25 grubunda interventriküler septum hipertrofik kalmıştır. Her iki grupta; sol ventrikül duvar kalınlığı/sol ventrikül çapı oranı normal sınırlara 3 yıl geçmiş olmasına karşı gerilememiştir (6). Bu çalışmada, aort valv replasmanında; çap uyumsuzluğu, haledilmemiş probleminin ip uçlarını taşımaktadır denilebilir.

Sim, aortik annuler büyütme ile 23 mm kapak takılan 1.77 m²'lik hastalarda bile 10 mmHg mean gradient ve normale dönmeyen sol ventrikül mass indeksi saptamıştır (7). Normale gerilemeyen hipertrofi (17 ay geçmesine rağmen) çap uyumsuzluğunun diğer bir ifadesi olabilir.

He, aort valv replasmanı 21 mm ve altında olan, coroner lezyonlu 404 hastayı 30 yıl izlemişlerdir. Vücut alanı 1.7 m²'nin altında olanlarda, uzun süreli yaşam süresi %50 iken, 1.7 m²'nin üzerindekielerde uzun süreli yaşam %7 bulmuştur (p<0.01) (8).

Del Rizzo, 62 yaş ortalamalı 254 hastanın %89'una 25, 27, 29 TSPB stensiz aort kapak takılmış ve basınç gradienti problemi çözülmüş olsa bile, 3 yıl sonra sol ventrikül hipertrofinin normal sınırlara gerilememesi ilginçtir. Bir otör, bunun, kardiopleji ile arrest oluşan kalp de, aortanın çapının kontraksiyonla %40 arttıracağına bağlamıştır (9).

TSPV (stensiz) kapaklarda zamanla artan aortik valv alanı ve azalan mean basınç gradienti bulunması, bizi nativ aort valvinin özelliklerinin göz ardı edildiğini düşündürmektedir (2,10). O'Brien-Angel stensiz bioprotezlerde, mean basınç gradientlerinin, diğer stensiz bioprotezlerden yüksek çıkmasının nativ aortik anatomik özelliklerden kaynaklandığı izlenimini vermiştir (12).

Aort valv replasmanından sonra; vücut alanı ile kapak orifis alanı arasındaki uyumsuzluğun takibinde kapaktaki mean basınç gradientinin varlığı ve sol ventrikül hipertrofinin regresyonunun önemli ulaşılabilir gösterge olmalarına karşın, üçüncü kriter intramyokardial fibrozisin normal sınırlara gerileyip gerilemediğidir.

Krayenbuehl, aort darlığı ve aort yetmezliği nedeniyle; 27.2 mm ortalamalı kapaklarla aort valv replasmanı uygulanan 44 hastayı preoperatif, orta dönem postoperatif (ortalama 18 ay) ve geç dönem postoperatif (ortalama 70 ay) dönemde incelemişlerdir. Kapak çaplarının büyüklüğü de göz önüne alınacak olursa; sol ventrikül kas indeksi ve sol ventrikül end diastolik duvar kalınlığı normal değerlere dönmüş olmasına rağmen; kas fibril çapı, intersitisyel fibrozis oranı normal gruptan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Aort yetmezliği grubunda; 28.5 mm kapak çapa ve sadece ortalama 4 mm Hg mean basınç gradientiyle, sol ventrikül kas indeksi ve sol ventrikül duvar kalınlığı normal sınırlara gerilemiş olmasına rağmen kas fiber çapının ve intersitisyel fibrozisin geç dönemde bile normal değerlerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yazarlar da bulguların sistolik yüklenmeyle ilişkili olduğunu düşünmüşlerdir (11).

Aort kapak cerrahisindeki hasta vücut alanı ile kapak orifis alanı arasındaki uyumsuzluğu çözen, çok düzlemlı aort kapağı; aortanın, zaman içerisinde genişleyebilme veya çocuk grubunda olduğu gibi büyüyebilme özelliği ile gerçekleşir. Çok düzlemlı kapak çapını değiştiremeyen bir yapıya uygulansaydı anlam ifade etmezdi.

Çok düzlemlı kapağın lifletleri maksimum açıldığı zaman kan akımının açısı ile açı oluşturmadığından akım problemi oluşturmaz.

Anüler büyütme karşı, assendan aorta daka kolay ve mortaliteye etki etmeyecek şekilde büyütülebilir.

Çok düzlemlı kapağın, orifis alanı büyüsün diye assendan aortaya oblik olarak dikilen stenti, assendan aortaya oblik olduğu için bazen assendan aortanın büyütülmesine gerek kalmayabilir.

Sonuç olarak; bu kapağın, uygulanabilirliğinin deneysel çalışmalarına ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

1. Cardiac Surgery in the Adults. 1997. The McGraw-Hill Companies p: 940.
2. De Paulis R, Sommariva L, Colagrande L, De Matteis GM, Fratini S, Tomai F, Basano C, De Peppo AP, Chiariello L. Regression Of Left Ventricular Hypertrophy After Aortic Valve Replacement For Aortic Stenosis With Different valve substitutes. J Thorac Surg 1998; 116: 590-8.
3. Lund O, Emmertsen K, Nielsen TT, Jensen FT, Flo C, Pilegaard HK, Rasmussen BS, Hansen OK, Kristensen LH. Impact of Size Mismatch and Left Ventricular Function on Performance of the St. Jude Disc Valve After Aortic Valve Replacement. J Thorac Surg 1997; 63: 1227-34.
4. Noera G, Pensa PM, Lamara M, Mascagni R, Cremonesi A, Balestra G. Hemodynamic Evaluation Of The Carbomedics R, St. Jude HP And Sorin-Bicarbon Valve In Patients With Small Aortic Annulus. European Journal of Cardio-thoracic Surgery 1997; 11: 473-476.
5. Gonzalez-Juanatey JR, Garcia-Acuna JM, Fernandez MV, Cendon AA, Fuentes VC, Garcia-Bengoechea JB, De La Pena MG. Influence Of The Size Of Aortic Valve Prostheses On Hemodynamics And Change In Left Ventricular Mass Implications For The Surgical Management Of Aortic Stenosis. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 112: 273-80.
6. De Paulis R, Sommariva L, De Matteis GM, Caprara E, Toma F, De Peppo AP, Polisca P, Bassano C, Chiariello L. Extension And Pattern Of Regression Of Left Ventricular Hypertrophy In Patients With Small Size Carbomedics Aortic Valves. J Thorac Cardiovasc Surg 1997; 113: 901-9.
7. Sim EKW, Orzulak TA, Schaff HV, Shub C. Influence Of Prosthesis Size On Change In Left Ventricular Mass Following Aortic Valve Replacement. Eur J Cardio-thorac Surg 1994; 8: 293-297.
8. He GW, Grunkemeier GL, Gately HL, Furnary AP, Star A. Up To Thirty-year Survival After Aortic Valve Replacement In The Small Aortic Annulus. Ann Thorac Surg 1995; 59: 1056-62.
9. Del Rizzo DF, Goldman BS, Christakis GT, David TE. Hemodynamic Benefits Of The Toronto Stentless Valve. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 112: 1431-46.
10. David TE, Feindel CM, Bos J, Sun Z, Scully HE, Rakowski H. Aortic Valve With The A Stentless Porcine Aortic Valve. J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 108: 1030-6.
11. Krayenbuehl HP, Hess OM, Monrad ES, Schneider J, Mall G, Turina M. Left Ventricular Myocardial Structure In Aortic Valve Disease Before, Intermediate And Late After Aortic Valve Replacement. Circulation 1989; 79: 744-755.
12. Luciani GB, Bertolini P, Vecchi B, Mazzucco A. Midterm Results After Aortic Valve Replacement With Freehand Stentless Xenografts: A Comparison Of Three Prostheses. J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 115: 1287-97.

Bahar ÖRMEN
Nesrin TÜRKER
Figen KAPTAN
Serap URAL
İlknur VARDAR
Sibel EL
Sibel YAVAŞ

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

BRUSELLOZLU 104 ÖLGÜNÜN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Retrospective Evaluation of 104 Cases of Brucellosis

ÖZET

Anahtar Sözcükler:

Brucelloz, klinik bulgular

Bu çalışmada, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde 2000-2004 yılları arasında brucelloz tanısı ile yatırılarak tedavi edilen 104 olgu (48 kadın / 56 erkek, 17-78 yaş arası, yaş ortalaması 43.4) retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Olguların yarısında hayvancılıkla uğraşma ve/veya kaynatılmamış süt ve süt ürünleri ile beslenme öyküsü saptanmıştır. Sıklık sırasına göre olmak üzere ateş 82 (%79), halsizlik 63 (%60.5), artralji 52 (%50), bel ağrısı 52 (%50), terleme 50 (%48), baş ağrısı 23 (%22), iştahsızlık 21 (%20), üşüme / titreme 17 (%16.3), kilo kaybı 13 (%12.5), miyalji 11 (%10.5), epistaksis 5 (%4.8) ve testiküler ağrı 4 (%3.8) olguda saptanmıştır. Hepatomegali, splenomegali ve lenfadenopati sırasıyla 24 (%23), 18 (%17.3) ve 7 (%6.7) olguda bulunmuştur. Tanı 92 (%88.4) olguda STA testinde titrenin 1: 160'ın üzerinde olması ile ve 26 (%25) olguda kan kültüründe *Brucella* spp. izole edilme si ile konulmuştur. Anemi 44 (%42.3), trombositopeni 18 (%17.3) ve lökopeni 17 (%16.3) oramında saptanmıştır. En sık görülen komplikasyon spondilodiskit (18 olgu, %17,3) olarak bulunmuştur. Tedavide rifampisin ve tetrasiklin kombinasyonu 53 (%51), rifampisin ve kinolon kombinasyonu 38 (%36.5), tetrasiklin ve streptomisin kombinasyonu 2 (%1.9), rifampisin, kinolon ve seftriakson kombinasyonu 9 (%8.7) ve rifampisin, tetrasiklin ve TMP/SMZ kombinasyonu 2 (%1.9) olguda kullanılmıştır.

SUMMARY

Key Words:

Brucellosis, clinical findings

In this study, 104 cases of brucellosis (48 female / 56 male, 17-78 years old, mean 43.4 years) hospitalized in Izmir Atatürk State Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology between 2000 and 2004 were retrospectively evaluated. In half of the cases history of exposure to animals and/or consumption of contaminated milk and dairy products were detected. Frequencies of symptoms were as follows: fever 82 cases (79%), malaise 63 cases (60.5%), arthralgia 52 cases (50%), lumbar pain 52 cases (50%), sweats 50 cases (48%), headache 23 cases (22%), anorexia 21 cases (20%), chills 17 cases (16.3%), weight loss 13 cases (12.5%), myalgia 11 cases (10.5%), epistaxis 5 cases (4.8%) and testicular pain 4 cases (3.8%) in descending order. Hepatomegaly, splenomegaly and lymphadenopathy

Yazışma Adresi: Dr. Bahar ÖRMEN

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İZMİR

E-mail: bormen2002@yahoo.com

were detected in 24 (23%), 18 (17.3%) and 7 (6.7%) of the cases respectively. The diagnosis of brucellosis was made in 92 (88.4%) cases with the detection of titers higher than 1:160 in STA test and in 26 (25%) cases with the isolation of *Brucella* spp. from blood cultures. Anemia, thrombocytopenia and leukopenia were present in 44 (42.3%), 18 (17.3%) and 17 (16.3%) of the cases respectively. The most common complication was spondylodiscitis (18 cases, 17.3%). For treatment in 53 (51%) cases combination of rifampin and tetracycline, in 38 (36.5%) cases combination of rifampin and quinolones, in 2 (1.9%) cases combination of tetracycline and streptomycin, in 9 (8.7%) cases combination of rifampin, quinolones and ceftriaxone and in 2 (1.9%) cases combination of rifampin, tetracycline and TMP/SMZ were used.

GİRİŞ

Bruselloz dünyanın pek çok bölgesinde görülebilen ve bazı ülkelerde endemik seyreden, ekonomik kayıplara yol açan bir zoonozdur. İnsanda hastalık oluşturan türlerden *Brucella mellitensis* için koyun ve keçiler, *Brucella abortus* için sığırlar, *Brucella suis* için domuzlar ve *Brucella canis* için köpekler rezervuardır.

Bruselloz klasik olarak titreme ile yükselen ateş, aşırı terleme, baş ağrısı, kırıklık, halsizlik, kilo kaybı, bel ve yaygın vücut ağrıları ile seyreder. Olgularda en sık rastlanan bulgular ateş, splenomegali, hepatomegali, lenfadenomegali ve artrittir. Klinik olarak subklinik, akut, subakut, kronik seyir gösterebilir.

Bruselloz sistemik bir enfeksiyon olduğundan çeşitli organ tutulumları ile seyredebilir. Bunlar arasında lokomotor sistem, gastrointestinal sistem, solunum sistemi, sinir sistemi, kalp damar sistemi, genitouriner sistem ve hematopoetik sistem tutulumları sayılabilir (1,2).

GEREÇ VE YÖNTEM

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğinde 2000-2004 yılları arasında bruselloz tanısı ile yatırılarak tedavi edilen 104 olgunun klinik ve laboratuvar bulguları ile uygulanan antibiyoterapileri retrospektif olarak incelenmiştir. Bruselloz tanısı klinik bulgular, kan kültürü pozitifliği ve standart tüp aglutinasyon (STA) testinde titrenin 1:160 ve üzerinde pozitif bulunmasıyla konuldu. Komplikasyonlar klinik bulguların yanısıra radyolojik görüntüleme yöntemleri ve eko-

kardiyografi yardımı ile saptandı. Nörobruselloz tanısı beyin omurilik sıvısında (BOS) standart tüp aglutinasyon yöntemi ile antikor pozitifliği ile konuldu. Pansitopeni tanısı lökosit sayısı < 4000/mm³ ve hemogloblin değeri erkeklerde <13.5 g/dL, kadınlarda <12 g/dL ise ve trombosit sayısı < 150000/mm³ olması ile konuldu.

BULGULAR

Olguların yaş ortalaması 43.4 (17-78), %76'sı 15-54 yaş arasında, %28'i 55 yaş ve üzerinde yer almakta olup, 48'i kadın (%46), 56'sı erkek (%54) idi. Olguların %30'unda hayvancılıkla uğraşma %21'inde kaynatılmamış süt ve süt ürünleri ile beslenme öyküsü olup başvuru yakınmaları ve klinik bulguları Tablo 1'de, laboratuvar bulguları Tablo 2'de izlenen komplikasyonlar Tablo 3'de görülmektedir.

Tablo 1. Olguların semptom ve klinik bulgularının dağılımı.

Semptomlar	Sayı (%)	Klinik bulgular	Sayı (%)
Ateş	82 (79)	Hepatomegali	24 (23)
Halsizlik	63 (60.5)	Splenomegali	18 (17.3)
Artralji	52 (50)	Lenfadenopati	7 (6.7)
Bel ağrısı	52 (50)	Testiküler ödem	4 (3.8)
Terleme	50 (48)	Akciğerlerde raller	3 (2.9)
Baş ağrısı	23 (22)	Kardiyak üfürüm	2 (1.9)
İştahsızlık	21 (20)	Meninks irritasyon bulgusu	1 (0.96)
Üşüme, titreme	17 (16.3)		
Kilo kaybı	13 (12.5)		
Myalji	11 (10.5)		
Epistaksis	5 (4.8)		
Testiküler ağrı	4 (3.8)		

Tablo 2. Laboratuvar bulguları.

Laboratuvar bulguları	Sayı (%)
Sedimantasyon hızı yüksekliği	70 (67.3)
CRP pozitifliği	16 (15.3)
Anemi	44 (42.3)
Trombositopeni	18 (17.3)
Lökopeni	17 (16.3)
Transaminaz yüksekliği	64 (61.5)
STA testi ($\geq 1:160$ titre)	92 (88.4)
Hemokültürde üreme	26 (25)

Tablo 3. Olgularda izlenen komplikasyonlar.

Komplikasyonlar	Sayı (%)
Spondilodiskit	18 (17.3)
Pansitopeni	8 (7.6)
Pnömoni	6 (5.7)
Vertebral abse	4 (3.8)
Orşit	4 (3.8)
Sakroileit	2 (1.9)
Endokardit	2 (1.9)
Menenjit	1 (0.9)

Olgularımızın %89.4'si akut, %7.6'si kronik, %2.8'ü tekrarlayan vakalardır.

Olgularımızda tedavi olarak doksisisiklin, rifampisin, kinolon, seftriakson, streptomisin, trimetoprim-sulfametoksazol (TMP/SMZ) değişen kombinasyonlarda kullanıldı (Tablo 4). Antibiyoterapi 45 gün, komplikasyon gelişen olgularda klinik ve laboratuvar bulgulardaki düzelmeye göre 3 aya dek değişen sürelerde uygulandı.

Tablo 4. Olgulara uygulanan tedavi kombinasyonları.

Tedavi kombinasyonları	Sayı (%)
Rifampisin + tetrasiklin	53 (51)
Rifampisin +kinolon	38 (36.5)
Tetrasiklin + streptomisin	2 (1.9)
Rifampisin + kinolon + seftriakson	9 (8.7)
Rifampisin + tetrasiklin + TMP/SMZ	2 (1.9)

TARTIŞMA

Bruselloz ülkemiz için halen önemli bir sağlık sorunudur. T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre

yıllar içinde vaka sayısı giderek artmaktadır. En son 2003 yılı ilk altı ayında ülkemizde 10.544 insan bruselloz olgusu bildirilmiştir (3). Bu veriler brusellozun ülkemizde halen önemli bir sorun olduğuna dikkati çekmektedir.

Bruselloz ülkemizde yapılan çalışmalarda üretken yağ grubunda belirgin olarak daha sık görülmektedir (4,5). Bu çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu bulgu hastalığın iş gücü ve dolayısıyla ekonomik kayıplara yol açtığını göstermektedir. Bulaş yolu olguların %30'unda hayvancılık, %21'inde çiğ süt ve süt ürünleri tüketimi ile idi. Taşbakan ve ark. (6)'nın yaptığı bir çalışmada çiğ süt ve süt ürünleri tüketimi ile bulaş oranı %67.9 bulunurken, Namiduru ve ark (7), da benzer sonucu elde etmişlerdir. Yapılan çalışmalarda en sık görülen yakınmalar ve klinik bulgular sırasıyla; ateş, artralji, halsizlik, terleme ve ateş, hepatomegali, splenomegali ve lenfadenopatidir (5,6,8). Bu çalışmada da benzer bulgular elde edildi. Hastalık semptomların süresine göre; akut (≤ 8 hafta), subakut (8-52 hafta) ve kronik (≥ 52 hafta) olarak sınıflandırılmaktadır (9). Olguların %89.4'ü akut, %7.6'sı subakut ve %2.8'i kronik olarak değerlendirildi Özkurt ve ark. (10)'nın çalışmasında bu oranlar %60, %34 ve %6'dır.

Brusellozda tanı klinik bulgular, seroloji ve kesir olarak kan, BOS, kemik iliği ve dokulardan mikroorganizmanın izolasyonu ile konur. Serolojik testler içerisinde en yaygın kullanılanı Standart Tüp Aglutinasyon (STA) testidir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda hemokültürde üreme oranları sırasıyla %15,6 %45 ve %48 olarak bulunmuştur (6,7,10). Kliniği mizde 1997-2000 yılları arasında izlenen bruselloz olgularında hemokültürde üreme oranı %14 iker 2000-2004 yılları arasındaki bu oran %25'e çıkmıştır (5). Üreme oranlarında izlenen bu artış BACTEC 9240 kültür yönteminin klasik kültür yönteminin yerini almasına bağlandı.

Osteoartiküler sistem tutulumu (%20-60) brusellozun en sık görülen komplikasyonudur (1). Çeşitli çalışmalarda sırasıyla %69, %28.3, %36.5 ve %66 oranlarında izlenen osteoartiküler sistem tutulumu bizim çalışmamızda %23 bulunmuştur (4,7,11,12) Colmenero ve ark. (12)'nin çalışmasında genitoüriner sistem tutulumu %5.1, hepatit %2.5, nörolojik tutu-

lum %1.7, kardiyak tutulum %1.5 iken Gür ve ark. (4)'nün çalışmasında kutanöz tutulum %17, genitoüriner sistem tutulumu %8, nörolojik tutulum %7, solunum sistemi tutulumu %5, hematolojik tutulum %4 oranlarında bulunmuştur. Namiduru ve ark. (7) %12.5 oranında oküler komplikasyonlara rastlamışlardır. Bizim çalışmamızda oküler ve kutanöz tutulum haricindeki komplikasyonlara değişik oranlarda rastlanmıştır. Toplam olarak olgularımızın %43.2'sinde komplikasyonlara rastlanmış olup bu yüksek oran hastalığın yüksek morbidite ve maliyeti açısından önemli bir sorun oluşturduğunu göstermektedir. Gür ve ark. (4)'nün yaptığı çalışmada hematolojik, kutanöz, solunum sistemi komplikasyonları daha çok çocukluk çağı (<15 yaş) gözlemlenirken, nörolojik, genitoüriner ve gastrointestinal sistem komplikasyonları orta yaş (15-45 yaş) grubunda, osteoartikuler ve kardiyak tutulum ise yaşlılarda (>45 yaş) daha sık bulunmuştur. Bu çalışmadaki olgular onbeş yaş ve üzerinde olup, osteoartikuler, hematolojik, genitoüriner, nörolojik tutulum daha sık orta yaş grubunda, kardiyak ve pulmoner tutulum ise yaşlılarda gözlenmiştir.

Bruselloz intrasellüler yerleşimli bir bakteriyel enfeksiyon olduğu için hücre içine geçebilen rifampisin, doksisisiklin ve kinolon gibi antibiyotikler kombine olarak kullanılmaktadır. Komplikasyon gelişen olgularda ve kronik brusellozda tedavi süresi 3-6 aya dek uzatılabilir. Nörolojik, kardiyak ve osteoartikuler sistem tutulumu olan olgularda üçlü antibiyoterapi uygulanması önerilmektedir (13). Bu çalışmada uygulanan farklı tedavi kombinasyonları ile başarılı sonuçlar alındı.

İnsanlarda brusellozun önlenmesi, özellikle koyun, keçi ve sığır gibi evcil hayvanlarda hastalığın kontrolü ve eradikasyonuna bağlıdır. Kırsal kesimde yaşayan halkın hastalıkla ilgili bilgilendirilmesi tüketilen süt ve süt ürünlerinin kaynatılarak hazırlanması sağlanmalıdır. Risk altındaki meslek gruplarında çalışanlar koruyucu önlem almalıdır.

Sonuç olarak bruselloz ülkemizde hem insan sağlığına olumsuz etkisi ve iş gücü kaybına neden olması, hemde hayvancılıktaki olumsuz etkileri nedeni

ile önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Bundan dolayı brusellozun eradikasyonu konusunda çok sayıda disiplinin bir arada çalışması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Young EJ. Brucella Species. In: Mandell GL, Bennett JE Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases Newyork: Churchill Livingstone Inc, 2000; 2386-93.
2. Sümerkan B. Brucella türleri. In: Wilke Topçu A, Söyletiler G, Doğanay M, eds. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji. İstanbul: Nobel kitabevleri, 2002; 1647-52.
3. Şimşek H. Bruselloz. Aylık Epidemiyoloji Raporu. T.C Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkez Başkanlığı ve Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2004; 3 (2): 89-91.
4. Gür A, Geyik MF, Dikici B, Nas K, Çevik R, et al. Complications of brucellosis in different age groups: A study of 28 cases in southeastern anatolia of Turkey. Yonsei Med J 2003 44(1): 33-44.
5. Vardar İ, Türker N, Cebelli İ, Köngeli O, Ucdü M ve ark Bruselloz: 120 erişkin olgunun klinik, laboratuvar ve tedavi özelliklerinin değerlendirilmesi. İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi 2002; 40 (1): 67-70.
6. Taşbakan MI, Yamazhan T, Gökengin D, Arda B, Sertpola M et al. Brucellosis: A retrospective evaluation. Trop Doc 2003; 33 (3): 151-3.
7. Namiduru M, Güngör K, Dikensoy O, Baydar I, Ekinci E et al. Epidemiological clinical and laboratory features of brucellosis: a prospective evaluation of 120 adult patients. In J Clin Prac 2003; 57(1): 20-4.
8. Malik GM. A clinical study of brucellosis in adults in the Asir region of southern Saudi Arabia. Am J Trop Med Hyg 1997 56(4): 375-7.
9. Gotuzzo E, Carillo C. Brucella: In: Gorbach SL, Bartlett JG, Bracklov NR eds. Infectious Diseases. Philadelphia: Saunders Company, 1998; 1837-45.
10. Özkurt Z, Kaya A, Taşyaran MA, Yılmaz Ş. Bruselloz tanısında standart tüp aglütinasyon testi, kan ve kemikiliğ kültürlerinin tanı değerlerinin karşılaştırılması. Enfeksiyon Dergisi 2000; 14(4): 463-68.
11. Taşova Y, Saltoğlu N, Şahin G, Aksu HS. Osteoarthrula involvement of brucellosis in Turkey. Clin Rheumatology 1999; 18(3): 214-9.
12. Colmenero JD, Reguera JM, Martos F, Sanchez-De-Moro D, Delgado M. Complications associated with Brucella melitensis infection; a study of 530 cases. Medicine 1997; 76(2): 139.
13. Ural O. Bruselloz tedavisinde rastlanan sorunlar. Flora 2001 6(1): 5-11.

Nursen POSTACI
Murat YEŞİL
Serdar BAYATA
Erdoğan ARIKAN
Barış YANIK
Serdar BİÇEROĞLU

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
1. Kardiyoloji Kliniği, İZMİR

ERİŞKİNDE NADİR BİR ANİ KARDİYAK ÖLÜM ETİYOLOJİSİ "MYOCARDIAL NONCOMPACTION"

Myocardial Noncompaction; A Rare Cause of
Sudden Cardiac Death in Adults

Anahtar Sözcükler:

"Myocardial Noncompaction",
ani kardiyak ölüm

Key Words:

"Myocardial noncompaction",
sudden cardiac death

ÖZET

"Myocardial Noncompaction", myokard gelişiminin embriyogenez safhasında duraksamasından kaynaklanan konjenital bir kardiyomiyopatidir. Çocuk veya erişkin dönemde teşhis edilebilen bu patolojide bazen hiperkontraktıl bir sol ventrikül ön plandayken bazı hastalarda sistolik disfonksiyon gözlenebilir. İzole veya diğer konjenital kalp hastalıkları ile birliktelik gösterebilen bu hastalıkta ilk prezentasyon genellikle infantil dönemde olmaktadır. İlk kez erişkin yaşta ventriküler taşikardi ile teşhis edilen ve tanıyı takiben kısa sürede mortaliteye yol açan bir izole ventriküler "Myocardial Noncompaction" olgusu sunulmuştur.

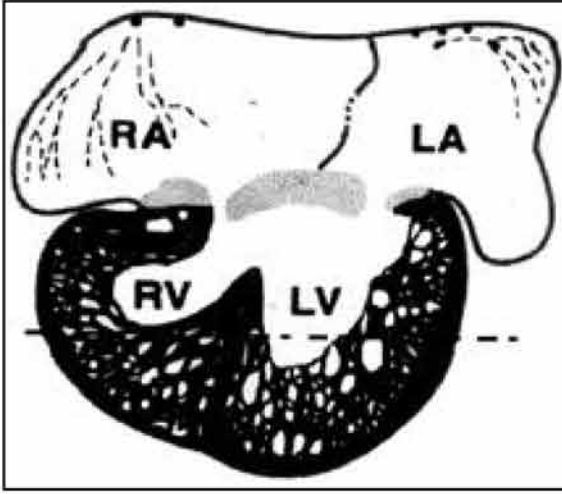
SUMMARY

Myocardial noncompaction is a congenital cardiomyopathy due to arrest of myocardial development in the embryogenesis phase. It can be diagnosed at childhood or adulthood. Some patients have hypercontractile left ventricle while some have systolic dysfunction. The disease can be isolated or in conjunction with other congenital heart diseases. The first presentation is usually in the infantile age. Here, we present an isolated myocardial noncompaction case which was first diagnosed in the adulthood with ventricular tachycardia and caused mortality in the short term follow up.

GİRİŞ

"Myocardial Noncompaction", miyokard gelişiminin embriyogenez safhasında duraksamasından kaynaklanan konjenital bir kardiyomiyopatidir. İntrauterin yaşamın ilk ayında, koroner dolaşım gelişmeden önce, myokard fibrillerinin süngerimsi ağından meydana gelir embriyonik myokard, derin intertrabeküler girintiler oluşturur Şekil 1. Bu girintiler ventrikül kavitesiyle ilişkili olup, kan myokarda bu boşluklarla ulaştırılır. Fötal hayatın 5. ve 8. haftalarında ise bir taraftan koroner dolaşım gelişirken, bir taraftan da ventrikül myokardı bütünleşerek normal görünümünü alır. Bu bütünleşme sürecinde bir duraklama meydana geldiğinde "myocardial noncompaction" görülür. Çocuk

Yazışma Adresi: Dr. Serdar BAYATA
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Basın Sitesi / İZMİR
Tel: (0.232) 244 44 44 / 2525

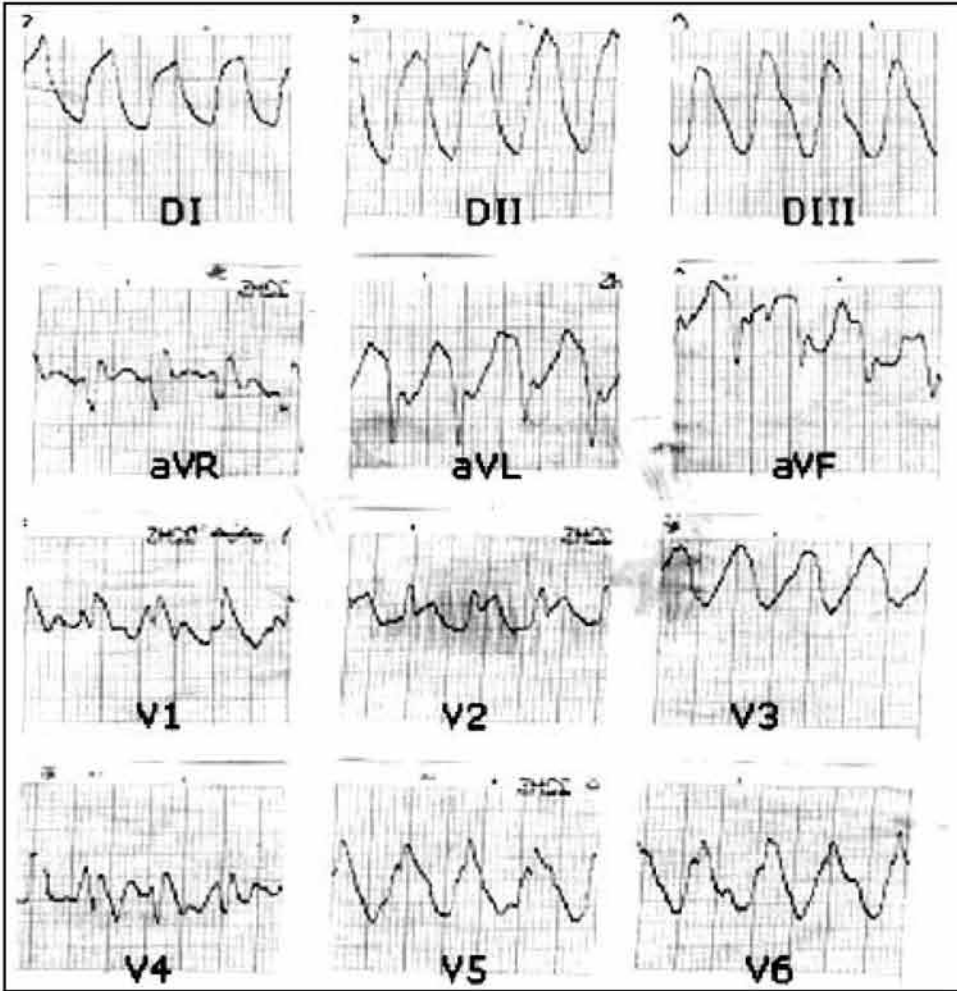


Şekil 1.

veya erişkin dönemde teşhis edilebilen bu patolojide bazen hiperkontraktıl bir sol ventrikül ön plandayken bazı hastalarda sistolik disfonksiyon gözlenebilir. İzole veya diğer konjenital kalp hastalıkları ile birliktelil gösterebilen bu hastalıkta ilk prezantasyon genellikle infantil dönemde olmakta, prognozun iy olduğu rapor edilmektedir İlk kez erişkin yaşta ventriküler taşikard ile teşhis edilen ve tanıyı takiben kısa sürede mortaliteye yol açan bir izole sol ventriküler "myocardia noncompaction" olgusu sunulmuştur.

OLGU

Kırkiki yaşındaki erkek olgu I.G. akşam yemeğinden sonra başlayan çarpıntı, nefes darlığı, soğuk terleme şikayeti ile acil servise başvurdu. Hikayesinde 4-5 senedir genellikle eforun provake ettiği



Şekil 2.

5-10 dakika süren, ani başlangıç ve bitiş gösteren çarpıntı şikayeti vardı. Hasta bu şikayetleri nedeni ile o güne kadar tetkik edilmemişti. Hipotansiyona eğilimli olan hastanın kalp hızı yaklaşık 150 idi. Acil serviste çekilen EKG sol dal bloğu paterni gösteren, sol akslı, 200 ms QRS genişlikli bir ritim ortaya koydu (Şekil 2). Hemodinaminin bozulması nedeni ile olguya acilen 200 Joule ile kardiyoversiyon yapıldı. Kardiyoversiyonu takiben 180 ms PR intervalli 75 vuru/dk. hızında sinus ritmi ortaya çıktı. Sol dal bloklu bu ritmin QRS süresi 140 ms, QT süresi 360 ms olarak ölçüldü.

Hemodinaminin düzelmesi sonrası yapılan fizik muayenede T.A. 90/60 mmHg, kalp hızı 75/dk. ritmikti. Akciğer oskültasyonunda her iki akciğerde yaygın sibilan ronküsler oskulte edildi. Mitral alanında 2/6 derece holosistolik üfürüm saptanan olguda ikinci kalp sesi ikileşme gösteriyordu. Başka bir patolojik fizik muayene bulgusu tesbit edilmeyen hastanın rutin biyokimyasal ve hematolojik tetkikleri de normal sınırlardaydı.

Hastanın ekokardiyografik tetkikinde sol ventrikül sistolik ve diastolik genişlikleri sırası ile 52 ve 59 mm idi, EF'si %28 olarak hesaplanan olgunun sol ventrikül duvar kalınlıkları 13 mm ölçüldü. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonuna ilaveten E<A olacak şekilde diastolik disfonksiyonu da mevcuttu. Bu bulgulara ilave olarak apikal bölgede daha belirgin olmak üzere epikardiumun incelendiği, endokardiumun ise aksine aşırı derecede hipertrofik olduğu, aşırı trabekülasyonlar gösterdiği, bu trabeküller arasında derin girintiler olduğu, renkli Doppler modunda bu gi



Şekil 3.

rintilerde ileri ve geri yönlere kan akımı olduğu tesbit edildi (Şekil 3). Ayrıca 2. derece mitral yetmezliği saptanan hastanın sol atriyum genişliği 44 mm idi.

Bu bulgularla izole sol ventriküler "noncompaction" tanısı alan hasta invaziv tetkike alındı. Koroner arter patolojisi saptanmayan olgunun EF'si %20, sol ventrikül end diastolik basıncı 25 mmHg idi. 2.-3. derece mitral yetmezliği saptandı.

Hastaya 400 mg. Amiodarone, ASA, ACE inhibitörü ve diüretik başlandı. Hasta klinikte takibe alındı. Herhangi bir semptomu olmayan olgunun monitörizasyonunda ve Holter kayıtlarında disritmi tesbit edilmedi. Ventriküler "noncompaction" tanısının desteklenmesi amacı ile hasta kardiyak MR tetkiki için beklerken gelişen ve morfolojik olarak ilk VT'ye benzeyen geniş QRS'li taşikardi kardiyoversiyona cevap vermedi, VF'e dejenere oldu ve resusitasyona cevap vermeyen hasta kaybedildi.

TARTIŞMA

"Myocardial noncompaction" miyokardial şekillenmenin embriyogenez esnasında duraksamasından kaynaklanan henüz sınıflanmamış bir kardiyomiyopatidir (1). Hastalık genellikle sporadik olmakla birlikte familial olgular da görülmektedir (2). Familial tutuluş olguların yaklaşık %40'ında rapor edilmiştir. İzole ventriküler "noncompaction" (İVNC) olgularında kalıtım X'e bağlı olabileceği gibi otozomal dominant kalıtım da bildirilmiştir. X'e bağlı olgularda genetik defektin tafazzin'i kodlayan Xq28 lokalizasyonundaki G4.5 geninde olduğu tesbit edilmiştir (3). "Noncompaction"dan sorumlu genetik defektin mitokondrilerdeki solunum zincirinin değişik halkaların kodlayan genlerde olduğunu bildiren yayınlar da vardır (4). Son olarak LMNA genindeki mutasyonların yol açtığı laminopatilerle izole VNC birlikteliğine dikkat çekilmiştir (5).

Klinik semptomlar ve prognoz IVNC olgularında çok değişiklik gösterir. IVNC doğumdan itibaren var olmakla birlikte klinik belirtiler infantil dönemlerde ileri yaşa kadar herhangi bir dönemde ortaya çıkabilir. Bildirilen olguların çoğu pediatrik yaş grubundadır. Erişkin yaşta hastalardan oluşan olgu bildirimleri çok daha az sayıdadır ve kısmen otopsi bulguları şeklindedir (6). Literatürdeki kliniko-patolojik

tanılar 26. intrauterin haftadan 80'li yaşlara kadar uzanmaktadır (7). "Noncompaction" izole olabileceği gibi (İVNC) diğer kardiyak patolojilerle birlikte gösterilebilir. Eşlik eden kardiyovasküler anomaliler arasında septal defektler, pulmoner stenoz veya hipoplastik sol ventrikül sayılabilir (8). Attenhofer Jost ve ark. (9) Ebstein anomalisine ilave olarak sol ventrikül "noncompaction" bulguları olan üç olgulu bir seri yayınlamışlardır. Bu sebeple Ebstein anomalisi sadece sağ ventrikülle sınırlı bir patoloji olmayabilir. "Myocardial noncompaction" olgularında ilave nöromusküler patolojiler daha sık görülmektedir. Bu patolojiler arasında metabolik miyopatiler, Leber'in herediter optik nöropatisi, miyotonik distrofi ve Becker'in musküler distrofisi sayılabilir (10). Nöromusküler tutuluş olan ve olmayan olgular arasında kardiyak tutuluş bakımından bir fark bulunmamıştır.

En sık klinik prezentasyon kalp yetersizliğidir. Atrial aritmiler, ventriküler taşikardi ve ani kardiyak ölüm gözlenebilir. Tromboembolik olaylar ise daha seyrek (3). Ventriküler disritmi nedeni ile ICD implante edilmiş, refrakter kalp yetersizliği nedeni ile kalp transplantasyonu yapılmış IVNK olguları bildirilmiştir (11,12).

IVNC olgularında ekokardiyografi tercih edilen tanı yöntemidir. Ekokardiyografide sol ventrikülün orta ve apikal segmentlerinde çok sayıda belirgin trabekülasyonlar ve trabeküller arasında sol ventrikül kavitesi ile ilişkili derin girintiler dikkati çeker (2). Bu durum endokarda kalın, süngerimsi bir görüntü kazandırır. Jenni R ve ark. (8) IVNK için dört ekokardiyografik kriter teklif etmiştir. 1) Tanım olarak başka bir kardiyak anomali bulunmamalıdır. 2) End sistolik ölçümlerde "noncompaction" gösteren kalın endokardial katmanın kalınlığının kompakt görüntülü epikard kalınlığının iki katından fazla olması tanı koydurucudur. 3) Patolojik görüntü başlıca mid-lateral, apikal ve mid-inferior duvarlarda lokalizedir. "Noncompaction" gösteren segmentten daha geniş bir alanda hipokinezi olabilir. 4) Son olarak renkli Doppler görüntülerde intertrabeküler girintilerde ileri ve geri hareketli akım saptanır. Bazı olgularda sol ventrikül hiperkontraktıl iken diğerlerinde sistolik disfonksiyon ağır basar.

Özellikle non-ekojenik olgularda tanı konulabilmesi yada tanının desteklenmesi için kontrastlı manyetik

rezonans görüntüleme yöntemi kullanılabilir. Ventrikül kitle, genişlik, fonksiyon ve kavite içi trombüs tesbitine ilave olarak trabeküler kitlenin total miyokardial kitlenin %20'sinden fazla olmasının ventrikül non-kompaksiyon tanısı konulmasında faydalı bir kriter olduğu bildirilmiştir (13). Son olarak, tanı için gerekli olmasa bile ilave kardiyovasküler patolojilerin ortaya konabilmesi amacı ile yapılan anjiyografik incelemede belirgin trabekülasyon gösteren sol ventrikül kavitesi görüntülenebilir.

Ayırıcı tanıda sistolik fonksiyonun korunduğu olgularda hipertrofik kardiyomyopati ve sol ventrikül hipertrofisi vardır. Sol ventrikül fonksiyonunun azaldığı ve kavitenin genişlediği olgularda ise idiyopatik dilate kardiyomyopati ile ayırımı gidilmelidir. Bizim sunduğumuz olguda olduğu gibi ekokardiyografik olarak sol ventrikül miyokardının tipik iki katmanlı görüntüsü ve trabeküler endokardın ince epikarda göre en az iki kat kalın olması bu ayırımı en yararlı bulgulardır.

Düzeltilmiş transpozisyon olgularında sistemik ventrikül olarak çalışan solda lokalize sağ ventrikül trabeküler yapısı nedeni ile "noncompaction" ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulmalıdır.

Tedavi alta yatan patolojiden çok semptomlara yönelik yapılmaktadır. Asemptomatik olgularla ilgili olarak bir tedavi önerisi bulunmamaktadır. Kalp yetmezliğinin semptomatik tedavisine ilave olarak beta blokerler aritmik olayları azaltabilir. Refrakter yetmezliklerde kalp transplantasyonu da bir seçenektir. Ventrikül ve daha seyrek görülen supraventriküler aritmilerin tedavisi standart kılavuz önerilerine göre yapılır. İntrakaviter trombüs varlığında veya tromboembolik bir olay oluşmuşsa antikoagülan tedavi mevcut tedaviye eklenmelidir. Sunduğumuz olgu amiodaron tedavisi altında tetkik edilmekte iken tekrarlayan ventriküler disritmi nedeni ile kaybedilmiştir. Genellikle pediatrik yaş grubunda mortaliteye ulaşmakla birlikte çok daha az sayıda hasta ilk kez erişkin yaş grubunda semptomatik hale gelmekte veya tanı almaktadır. Bundan dolayı erişkinlerde ani kardiyak ölüm nedenleri arasında akla gelmelidir.

KAYNAKLAR

1. Alehan D. Clinical features of isolated left ventricular non-compaction in children. *Int J Cardiol* 2004; 97(2): 233-7.

2. Koh YY, Seo YU, Woo JJ, Chang KS, Hong SP. Familial isolated noncompaction of the ventricular myocardium in asymptomatic phase. *Yonsei Med J* 2004; 45(5): 931-5.
3. Khan IA, Biddle WP, Najeed SA, Abdul-Aziz S, Mehta NJ, Salaria V, Murcek AL, Harris DM. Isolated noncompaction cardiomyopathy presenting with paroxysmal supraventricular tachycardia-case report and literature review. *Angiology* 2003; 54(2): 243-50.
4. Scaglia F, towbin JA, Craigen WJ, Belmont JW, Smith EO, Nesih SR, Ware SM, Hunter JV, Fernbach SD, Vladutiu GD, Wong JL, Vogel H. Clinical spectrum, morbidity, and mortality in 113 pediatric patients with mitochondrial disease.
5. Hermida -Prieto M, Monserrate L, Castro-Beiras A, Laredo R, Soler R, Peteiro J, Rodriguez E, Bouzas B, Alvarez N, Muniz J, Crespo-Leiro M. Familial dilated cardiomyopathy and isolated left ventricular noncompaction associated with lamin A/C gene mutations.
6. Sakuma M, Hayashi T, Kamishirado H, Akiya K, Takayanagi K, Morooka S. Isolated noncompaction of the left ventricular myocardium in an elderly patient. *Circ J* 200; 68(10): 964-7.
7. Stollberger C, Finsterer J. Thrombi in leftventricular hypertrabeculation / noncompaction. Review of the literature. *Acta Cardiol* 2004;59(3):341-4.
8. Jenni R, Oechslin E, Schneider J, Attenhofer Just C, Kaufman PA. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: A step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart* 2001; 86: 666-671.
9. Attenhofer Jost CH, Connolly HM, Warnes CA, O'leary P, Tajik AJ, Pellikka PA, Seward JB. Noncompacted myocardium in Ebstein anomaly: initial description in three patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17(6): 677-80.
10. Stollberger C, Winkler-Dworak M, Blazek G, Finsterer J. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction with and without neuromuscular disorders *Int J Cardiol* 2004; 97(1): 89-92.
11. Celiker A, Kafali G, Dogan R. Cardioverter defibrillator implantation in a child with isolated noncompaction of the ventricular myocardium and ventricular fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27(1): 104-8.
12. Stamou SC, Lefrak EA, Athari FC, Burton NA, Massimiano PS. Heart transplantation in a patient with isolated noncompaction of the left ventricular myocardium. *Ann Thorac Surg* 2004; 77(5): 1806-8.
13. Korcyk D, Edwards CC, Armstrong G, Christiansen JP, Howitt L, Sinclair T, Bargeois M, Hart H, Patel H, Scott T. Contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in a patient with familial isolated ventricular non-compaction. *Jcardiovasc Magn Reson* 2004; 6(2): 569-76.

Cemil DEMİR
Aras SAKLAMAZ
Safiye YILMAZ
Ahmet MADEN

Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Göz Kliniği, İZMİR

İDİOPATİK KRONİK POSTERİOR ÜVEİT VE GÖZİÇİ BASINÇ YÜKSEKLİĞİ İLE GİDEN BİR ÖLGUDA BEKLENMEYEN GÖZİÇİ YABANCI CİSMİ

Unexpected Intraocular Foreign Body in A Case
Going with Idiopathic Chronic Uveitis and High
Intraocular Presssure

Anahtar Sözcükler:

İntraoküler yabancı cisim,
üveit

Key Words:

Intraocular foreign body,
uveitis

ÖZET

Kronik idiyopatik üveit ve glokom ile giden bir vakada beklenmeyen eski bir göziçi yabancı cismin tespiti amaçlandı.

41 yaşında hurdacılık yapan erkek bir hastanın sol gözünde 3 aydır düşük görme şikayeti sonrası yapılan muayenede vitritis ve göziçi basınç yüksekliği tespit edildi. Üveit in etiyojik araştırması sonrası idiyopatik kabul edilen ve sistemik steroid başlanılan hastanın bulguları bir süre geriledikten sonra tekrarladı. Bunun üzerine hastadan alınan ayrıntılı anamnez ve fundus periferinin tekrar değerlendirilmesi sonrası şüpheli göziçi yabancı cisim tespit edildi.

Görmesi 2/10 düzeyinde, göziçi basıncı 30 mmHg civarında seyreden hastanın gerilemeyen bir vitritisi mevcuttu. c/d oranı hızlı bir şekilde 7/10 düzeyine ilerleme göstermişti. Ön kamara açısında diğer göz ile kıyaslandığında pigmentasyonda artış ve lensde punktiye opasiteler dikkat çekmekteydi. Göziçi yabancı cisim şüphesi sonrası orbital BT ve ERG istenen hastanın tanısı göziçi yabancı cisim ile uyumlu geldi ve hasta vitreoretinal cerrahiye gitti.

Bugün için üveitin etiyojisi büyük oranda bilinmese de iyi bir anamnez ve sistemik göz muayenesi ile tanıya ulaşmak mümkün olabilir. Olgumuzdaki gibi kronik vitritis varlığında hastanın anamnezi de dikkate alınarak göziçi yabancı cisim beklenmese de düşünülmesi gereken tanılardan biridir.

SUMMARY

Late detection of a intraocular foreign body in a case with chronic idiopathic uveitis and glaucoma.

In the left eye of a male patient aged 41, working as a junkman, suffered from sight insufficiency for a while. Vitritis and high intraocular pressure was detected in the examination. After the etiologic examination of uveitis, it was accepted as idiopathic and steroids were applied. Findings of the patient were reiterated after some improvement. Thereupon, following detailed evaluation of anamnesis received from the patient and the peripheral fundus, a suspicious foreign body was determined in bulbus.

Yazışma Adresi: Dr. Cemil DEMİR

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Göz Kliniği, Yeşilyurt / İZMİR

Tel: (0.232) 244 44 44 / 2572 GSM: (0.505) 357 36 33

E-posta: cemdemx@yahoo.com

An unimproving vitritis existed in the patient with a sight level of 2/10 and with an intraocular pressure approximately of 30 mmHg. Cup/disc ratio progressed rapidly to a level of 7/10. When compared to the other eye, an increase in pigmentation was seen in the anterior chamber angle and punctuated opaque sites were determined on lens. After suspicions about a foreign body in eye, orbital CT and ERG were required for diagnosis and as they confirmed the diagnosis. Patient undergone vitreoretinal surgery.

Although etiology of uveitis is not exactly known recently, it may be possible to reach the diagnosis with good anamnesis and application of a systemic eye examination. When a chronic vitritis exists as for our patient, anamnesis of the patient should be taken into consideration and despite any suspicious foreign body in eye. This must be a diagnosis that should be considered among others.

GİRİŞ

Yabancı cisimlerin oküler dokularda direkt travma sonucu oluşturdukları hasar dışında bazı sekunder etkileri de söz konusudur. Bu etkilerin başında yabancı cisme bağlı oluşan enfeksiyon, enflamasyon ve özellikle metalik yabancı cisimlerde gözlediğimiz toksisite gelmektedir.

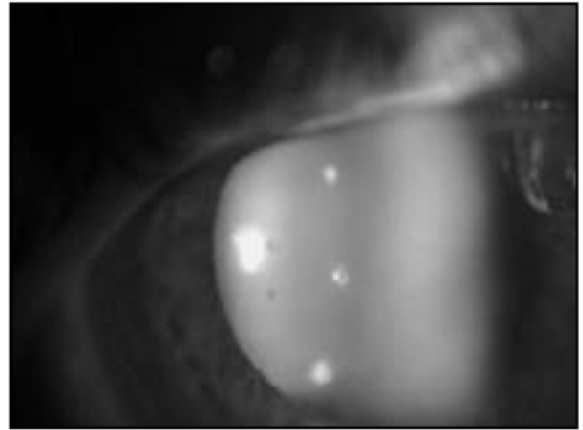
Yapılan çalışmalarda genel olarak oküler travma ile gelen olguların %40'ında yabancı cisim olduğu saptanmıştır (1). Göz yaralanması veya orbita yaralanması ile gelen bir olguda göziçi yabancı cismin olabileceği mutlaka düşünülmeli ve araştırılmalıdır.

Göziçi yabancı cisimlerinin toksisitesi travmadan sonraki 18 gün ile 8 yıl içerisinde oluşabilir (2). Dolayısı ile hasta travmadan yıllar sonra başka semptomlarla hastaneye başvurabilir. Bu vakada hastanemiz uvea biriminde kronik idyopatik üveit ve glokom teşhisiyle izlenen olguda beklenmeyen göziçi yabancı cisim varlığı sunulmaktadır.

OLGU

41 yaşında hurdacılık yapan erkek hasta. 4 yıldır sol gözde zaman zaman az görme ve ağrı şikayeti olduğunu ve bu şikayetlerinin son 3 aydır giderek arttığını ifade ediyordu. Muayenesinde sağ göz görmesi 10/10 sol göz 2/10 düzeyindeydi. Göziçi basınçları sağda 14 mmHg solda 30 mmHg idi. Sağ göz biyomikroskopik muayenesi normal iken sol göz biyomikroskopik muayenesinde iriste hafif esmerimsi renk değişimi, lens ön kapsülde punktiye opasiteler ve 3(+) vitritis izleniyordu (Resim 1). Sol göz fundus muayenesinde c/d oranı 0.4 iken periferi yeterince

değerlendirilemiyordu. Ön kamera açısının muayenesinde sağa göre solda pigmentasyonda artış mevcuttu. Hasta, üveit + glokom ön tanısıyla etiyolojik araştırma için sistemik muayenesi ve rutin kan tetkikleri istendi. Sonuçta idyopatik olarak kabul edilen olguya 1 mg/kg'dan sistemik steroid tedavisi başlandı. Medikal tedavi ile vitritiste gerileme olan olgunun haftaları içinde c/d oranı 0.7 düzeyine yükseldi ve vitritis 2(+) olarak tekrarladı. Bunun üzerine hastadan alınan ayrıntılı anamnezde hastanın sol gözüne 4 yıl önce metal çapağı sığırdığını ve özel bir poliklinikte çapağı çıkarttığını ifade etti. Hastaya tekrar üç aynalı ile fundus muayenesi yapıldı. Hastanın anamnezi ve mesleği de dikkata alınarak göziçi yabancı cisim şüphesi doğdu. Sol göz fundus muayenesinde alt yarıda kabarık olarak izlenen lezyon yabancı cisim olarak değerlendirildi (Resim 2). Sonrasında orbital BT ve ERG istendi. BT'de o gözde intrabulber yabancı cisim dansitesi görünüyordu (Resim 3). ERG'deki değişik-



Resim 1.



Resim 2.



Resim 3.

liklerde yabancı cisim ile uyumluydu. Bu bulguların ışığında hasta intrabulber yabancı cisim uzaklaştırılması için vitreoretinal cerrahiye sevk edildi.

TARTIŞMA

Göziçi yabancı cisimler genellikle evde, işyerinde ya da sosyal faaliyetler esnasındaki yaralanmalar sonucunda oluşur (3). Vitreus mikrocerrahisindeki ilerlemelere rağmen görsel potansiyel sınırlı kalmıştır (4).

Göziçi yabancı cisimli gözlerde başlangıç hasarın boyutu ve ortaya çıkan yapısal hasar en önemli göstergelerdir. Önceki çalışmalar ön segment yabancı cisimlerinin arka segmente göre daha iyi bir prognoza sahip olduğunu ve ayrıca küçük göziçi yabancı cisimlerin büyüklere göre daha iyi prognozlu olduğunu

göstermişlerdir (5). Başlangıçtaki görme keskinliği göziçi yabancı cisimleri olan hastalar için sonuç görme keskinliği açısından en önemli göstergelerdir (6) Göziçi yabancı cisim tanısı ve tedavisindeki gecikme endoftalmi riskini ve potansiyel olarak gözü kaybetmeye yol açar. Endoftalmi ve proliferatif vitreoretine pati riski yaralanmadan sonraki ilk 24 saatte yabancı cisim çıkartıldığında azalır (7).

Göziçi yabancı cisimlerin cerrahi tedavisi büyük ölçüde yabancı cismin yerine ve yabancı cisim mater yalinin doğasına bağlıdır. Bu da yabancı cismin magnetik olup olmadığı ile ilgilidir. Chow ve ark. (8) metalik intraoküler yabancı cisimlerin çıkarılmasında internal ve external yaklaşımların sonuç görme keskinliği açısından anlamlı farklılık arzetmediğini ifade ettiler. Thompson ve ark. (9) intraoküler yabancı cisim olan 463 hastanın 434'ünde (%94) ko ruyucu gözlük takmadıklarını buldular. Koruyucu gözlüğün önemi metal işçilerinde yeterince anlaşılama mıştır. 297 intraoküler yabancı cisim olan hastada çekiçleme ile ortaya çıkan yaralanmalar en önemli nedenler olarak öne çıkmaktadır (10).

Çekiçleme yaralanmaları yüksek hızlı, küçük ve keskin metal parçaları ile oluşur ve tipik olarak bu vakadaki gibi giriş yeri bulunamayabilir. Yara yeri kendi kendine kapanabilir (10). Görme kaybı eninde sonunda kornea skarlanması, katarakt, endoftalmi, retina dekolmanı ve uzun dönemde siderozis bulbi ile sonuçlanır.

Demir ve demir alaşımlarının oküler dokularda oluşturduğu toksisite siderozis olarak adlandırılır (12) Bazen ekstraoküler yerleşimli demir içeren yabancı cisimlerin bile siderozise neden olduğu gösterilmiştir (13). Bu tabloda gözdeki hemen her doku etkilenir.

Metal işçiliği ile uğraşan hastalardaki yaralanmalarda göziçi yabancı cisimi ekarte etmek gerekir. Ör kamera açısındaki yabancı cisimler gonyoskopi ile görülebilir. Frontal ve lateral açılardan (2 yönlü) orbita grafileri tanıda önemlidir. Fakat orbitadan geçen ince kesit BT görüntüleri metal yabancı cisimlerin yerinin tam olarak saptanmasında gereklidir. MR göziçi yabancı cisimlerin yerinden oynamasına ve olası yeni hasar oluşma riski yüzünden kontrendikedir. Elektoretinografi (ERG) ve elektrookülografi (EOG) göziçi yabancı cisimlerin toksisitesi sonucu oluşan

hasarlanmanın derecesinin tayininde ve yabancı cisim çıkarıldıktan sonra oküler iyileşmenin takibinde yararlıdır (11).

Günümüzde iş kazaları önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Vitreoretinal cerrahideki ilerlemelere rağmen iş kazalarına bağlı görme kayıpları önemli bir sorun olarak durmaktadır. Özellikle metal işçiliği ile uğraşanların koruyucu polikarbonat gözlük kullanmaları konusunda eğitilmeleri gereklidir.

Her ne kadar göziçi enflamasyonda yakın tarihte travma öyküsü bulunmasa da iyi bir anamnez, şüphe bizi doğru tanıya götürmede önemlidir. Sonuç olarak, kronik üveit olgularında anamnezde çok özellik göstermiyorsa da göziçi yabancı cisim de düşünülmesi gereken tanılardan olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Schok JP, Adams D. Long-term visual acuity results after penetrating and perforating ocular injuries. *Am J Ophthalmol* 1985; 100: 714.
2. Sneed SR, Weingest TA. Management of siderosis bulbi due to a retained iron containing intraocular foreign body. *Ophthalmology* 1990; 97: 375.
3. Parver LM, Dannenberg AL, Blacklow B, et al. Characteristics and causes of penetrating eye injuries reported to the National Eye Trauma System Registry 1985-1991. *Public Health Rep* 1993;108: 625-632
4. Pieramici DJ, MacCumber MW, Humayun MU, et al. Open-globe injury. Updates on types of injuries and visual results *Ophthalmology* 1996; 103: 1798-1803.
5. Haden OB, Wilson JL. The management of intraocular foreign bodies. *Aust NZ J Ophthalmol* 1990; 3: 343-351.
6. Greven CM, Engelbrecht NE, Slusher MM, Nagy SS. Intraocular foreign bodies: management, prognostic factors, and visual outcomes. *Ophthalmology* 2000; 107: 608-612.
7. Jonas JB, Budde WM. Early versus late removal of retained intraocular foreign bodies. *Retina* 1999; 19: 193-197.
8. Chow DR, Garretson BR, Kuczynski B, Williams GA, Margheri R, Cox MS, Trese MT, Hassan T, Ferrone P. External versus internal approach to the removal of metallic intraocular foreign bodies. *Retina* 2000; 20: 364-369.
9. Thompson JT, Parver LM, Enger CL, Mieler WF, Liggett PE. Infectious endophthalmitis after penetrating injuries with retained intraocular foreign bodies. *National Eye Trauma System. Ophthalmology* 1993; 100: 1468-1474
10. Behrens-Baumann W, Praetorius G. Intraocular foreign bodies 297 consecutive cases. *Ophthalmologica* 1989; 198: 84-88.
11. Brunette JR, Wagdi S, Lafond G: electroretinographic alterations in retinal metallosis. *Can J Ophthalmol* 1980; 15: 176.
12. Gerkowicz K, Prost M, Wawrzyniak M: Experimental ocular siderosis after extrabulbar administration of iron. *Br J Ophthalmol* 1985; 69: 149
13. Neubauer H. Ocular metallosis, *Trans Ophthalm Soc UK* 1979; 99: 502-510.

Füsun TOPÇUGİL*
Mehmet SONBAHAR*
Faize YÜKSEL**
Esra IRMAK ÜSTÜN*

* Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, İZMİR

** Dokuz Eylül Üniversitesi
Hematoloji-Onkoloji
Laboratuvarı, İZMİR

VENÖZ TROMBOEMBOLİNİN EN SIK KARŞILAŞILAN NEDENLERİNDEN BİRİ: AKTİVE PROTEİN C REZİSTANSI: OLGU SUNUMU

A Case Report About Active Protein C Resistance:
One of the Most Common Causes of Venous
Thromboembolies

Anahtar Sözcükler:

Venöz tromboemboli,
APC-R, SVRT

Key Words:

Venous thromboembolia,
APC-R, CRVT

ÖZET

Aktive protein C rezistansı (APC-R), venöz tromboemboliye yol açan herediter trombofililer arasında en sık görülenidir. Popülasyonda prevalansı %2-15 arasındadır. Biz bu olgu sunumumuzda, sol gözde santral retinal ven trombozu (SVRT) olan hipertansif bir hastada APC-R'yi araştırdık.

SUMMARY

Active protein C resistance (APC-R) is the most common hereditary thrombophilia that causes venous thromboembolies. Its prevalence in population is %2-15. In our case report, we investigated APC-R on a hypertensive patient who had central retinal vein thrombosis (CVRT).

GİRİŞ

Ateroskleroz, diabetes mellitus, vaskülit, homosisteinemi gibi endote hasarı yapan sistemik hastalıklar, hiperviskozite gibi kan akışkanlık bozuklukları, myeloproliferatif hastalıklar gibi platelet anormallikleri, maligniteler, nefrotik sendrom, travma ve dissemine intra-vasküler koagülasyon gibi durumlarda görülen pıhtılaşma bozuklukları, tromboembolik hastalıklara neden olan edinsel durumları kapsamaktadır (1). Tromboz oluşumunun ana faktörlerinden biri olan hiperkoagülabilitate kalıtsal özellik de gösterebilir. 1993 yılına dek tromboemboli öyküsü olanlarda antitrombin III, protein C ve protein S eksikliklerinin sıklığı %10'u oluştururken bu tarihte Dahlback ve arkadaşları plazmada anormal olarak azalmış antikoagülan cevabı tanımlayan APC-R yi tarif etmişler ve APC-R'in en sık (%92) kalıtsal tromboz nedeni olduğunu göstermişlerdir. Gebelik, oral kontraseptif kullanımı, malignite, antifosfolipid antikorlar, glikozil seramid yetmezliği ve FV' in diğer nokta mutasyonları APC-R in diğer nedenleridir. Karaciğerde

Yazışma Adresi: Dr. Füsun TOPÇUGİL

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
2. Dahiliye Kliniği, Basın Sitesi / İZMİR
Tel: (0.532) 697 83 07

sentezlenen antikoagülan bir protein olan protein C, pıhtılaşma sırasında endotel yüzeyinde oluşan trombin-trombomodülin kompleksi tarafından aktive edilir. Aktive protein C (APC), pıhtılaşma önleyici etkisini FVa ve FVIIIa'yı inaktive ederek gösterir. Bu etki diğer bir K vitaminine bağımlı bir faktör olan protein S tarafından artırılır. Protein C endotel hücrelerinden doku plazminojen aktivatör salınımını da uyarır. APC-R vakalarının büyük bölümünden sorumlu moleküler defekt, FV molekülündeki nokta mutasyondur. Burada 506 sayılı arginin yerine glutamin geçmiştir. Mutasyona uğramış FV molekülü FV Leiden olarak isimlendirilir. FV Leiden koagülasyon kaskadına normal olarak katılabilir fakat APC'nin inaktivatör etkisine dirençli hale geldiğinden normal FV'e göre daha yavaş inaktive olur. Bu durum invivo olarak heterozigotlarda 8, homozigotlarda ise 50-100 kat artmış tromboz riski olarak ortaya çıkar (2). APC-R fenotipinin %90-95 inden heterozigot, %1-5'inden homozigot Faktör V Leiden mutasyonu sorumludur. APC-R herediter trombofililerin en sık karşılaşılan sebebidir (3). Avrupa ve Kuzey Amerika'da genel populasyonun %5'inde görülür (4). Güney İsveç'te %10-15 oranında rastlanır (5). Çin ve Japonya'da seyrek (6). Ülkemizde de bölgesel farklılıklar mevcut olup prevalansı %4.7-10.2 arasında değişmektedir (7). Hastalarda başlıca semptom tekrarlayıcı yüzeysel veya derin ven trombozudur. Bazı heterozigot hastalar asemptomatik olabilir. Gebelikte 2. trimesterde tekrarlayan düşükler, serebral venöz trombozlar, sigara içen genç kadınlarda myokard enfarktüsü ortaya çıkabilir. Tromboz riski gebelik, oral kontraseptif kullanımı, travma, cerrahi, immobilizasyon gibi edinsel ve protein C, protein S, antitrombin III eksikliği, protrombin gen mutasyonu gibi genetik risk faktörlerinin varlığında daha da artar (8). APC-R'yi saptamak için; tercihen akut dönem geçtikten sonra antikoagülan kullanmaz iken hastaya ait APTT (aktive parsiyel tromboplastin zamanı) çalışılır, sonra plazmaya APC ilave edilir ve test tekrarlanır. APTT+APC/APTT oranının 2'nin altında olması APC-R düşündürür. APC-R'yi gösteren oran 0.81'dir. Hastalarda, Faktör V Leiden mutasyonunun tipi DNA testiyle tanımlanmalıdır. APC-R nadiren mortaliteye neden olur. APC-R'ye bağlı venöz tromboemboli saptanan hastalar risk grubuna göre 3-6 ay süreyle INR: 2-3 olacak şekilde warfarin ile antikoagüle edilmelidir.

Bu süre sonunda hasta, tromboz yönünden yeniden değerlendirilir. Bu yaklaşım ile tedavi kesilebilir, 6-18 ay süreyle veya süresiz devam edilebilir. Warfarin tedavisi venöz tromboz riskini %90-95 oranında azaltır. Ancak yıllık %0.25 fatal hemoraji riski vardır. Hipertansiyon, santral retinal ven trombozu (SRVT) için sistemik bir risk faktörüdür. Hipertansiyon değişiklikler pulsasyonu artırarak akımı artırır ve vazokonstriksiyon ile damar duvarı daralır. Vazospazm damarlarda fibrinoid nekroz ve sklerozla damar duvarı değişikliklerine yol açar, damar duvarı sertleşir ve ven oklüzyonuna neden olabilir (9).

OLGU

6 7 yaşında, erkek hasta; sol gözde ani gelişen görme kaybı şikayetiyle Mayıs 2001'de İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvurdu. Yapılan tetkikler sonucunda hastanın sol gözünde SVRT saptandı. Hastanın 5 yıllık bir hipertansiyon öyküsü olduğundan dahiliye konsültasyonu istendi. Hastadan alınan anamnezde, özgeçmişinde hipertansiyondan başka bir sistemik hastalık yoktu, sigara hiç kullanmamıştı, hipertansiyonu için bir ACE inhibitörü almaktaydı. Soy geçişinde annesinde hipertansiyon tanımlıydı. Yapılan fizik muayenesinde TA: 160/80 mmHg dışında patolojik bulguya saptanmadı. İstenilen laboratuvar parametrelerinde: Hb: 14 gr/dl Htc: %44, Lökosit: 8500/mm³, Eritrosit: 3.000.000/mm³, ESR: 40 mm/h, APTT: 22 sn (30-40 sn), PTZ: 14 sn, Protein C: %72 (normal sınırları %70-140) Protein S: %98 (normal sınırları %70-140), aktive protein C (APTT+APC/APTT formülü ile hesaplanmıştır): 0.8. Diğer laboratuvar parametrelerinde patolojik bir değer saptanmadı. Hastanın EKG'sinde sol ventrikül hipertrofi bulguları, telegrafisinde aortopuzunda belirginleşme dışında anormallik yoktu.

TARTIŞMA

G ünümüzde tromboembolik olaylar bir morbidite ve mortalite nedenidir. Venöz tromboembolizm (VTE) myokard infarktüsü ve inmeden sonra en yaygın üçüncü kardiyovasküler hastalık grubudur. ABE ve İsveç'te oldukça selektif hasta grubu kullanılarak yapılan ilk araştırmalarda VTE li hastalarda APC-R %40-60 oranında bulunmuştur (10).

Retrospektif çalışmalarında Cadroy ve ark. (11) VTE'li hastalarda APC-R oranını %19, Hayreh ve Browning grubu ise bu oranı %20-40 olarak rapor etmişlerdir (10). Elman ve arkadaşları 191 SRVT'li hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hipertansiyon sıklığını %45, kontrol grubunda ise %34 saptamışlardır (12). Dhote ve ark. (13)'nin yaptıkları bir çalışmada SRVT'li bir hastada APC-R saptanmış ve DNA analizi ile Faktör V gen mutasyonu açısından hastanın heterozigot olduğu gösterilmiştir. Koeleman ve ark. (14), APC-R'nin tromboz için kuvvetli bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuşlardır. Larsson ve ark. (15) SRVT öyküsü olan 50 yaş üzerindeki 83 kişide %11 oranında APC-R bulmuşlardır. Bu oran o bölgedeki populasyondaki normal insidans ile aynı idi. APC-R'nin 50 yaş üzerindeki kişilerde SRVT için artmış risk faktörü olmadığı sonucuna varmışlardır. Vallée ve ark. (16) SRVT'li ardışık 11 hastaya akut dönemde oftalmik artere 45 dakikada 300.000 Ü ürokinaz uyguladıkları trombolitik tedavi çalışmalarında 7 hastada oftalmik arteriyel fibrinolizin retinal perfüzyonu restore ettiğini ve görsel düzelmeyi sağladığını göstermişlerdir.

Bizim hastamızda yapılan tetkikler sonucunda, hastadaki SRVT nedeninin hipertansiyon ve APC-R ile ilişkili olduğu sonucuna vardık. Hastanın antihipertansif tedavisini düzenledik (ACE inhibitörü + diüretik kombinasyonu), antiagregan tedavi başladık. Düzenli aralıklarla dahiliye polikliniğine kontrole gelmesini ve APC-R açısından aile taraması yaptırmasını önerdik. Hasta göz polikliniği tarafından da neovasküler komplikasyonları saptamak amacıyla takibe alındı. APC-R, normal popülasyonun %5'i gibi sık bir oranda rastlanması, trombozun yaygın ve ciddi klinik sorunlara yol açması, özellikle oral kontraseptif kullanımı ve gebelik durumlarında vakaların çoğunda katkı rolü oynuyor olması nedeniyle son on yılın en önemli medikal keşiflerinden birisidir. VTE ile başvuran, 50 yaşın altında, aile öyküsü pozitif, tekrarlayıcı, alışılmadık lokalizasyonda venöz trombozu olan ve 18 yaş altında arteriyel trombozu olan hastalarda APC-R araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Greer JP, Foerster J. Wintrobe's Clinical Hematology. In: Steve R, Rodgers D. Disorders of hemostasis and coagulation. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2004: 1717.
2. Roosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP and Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for Factor V Leiden (Activated protein C resistance). Blood 1995; 85: 1504-1508.
3. Margaglione M, Brancaccio V, Giuglia M. et al. Increased risk for venous thrombosis carriers of the prothrombin G 20210A gene variant. Ann Intern Med 1998; 129:189.
4. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ Eisenberg PR, Miletich JP. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction stroke and venous thrombosis in apparently healthy men. N Eng J Med 1995; 332: 912.
5. Pepe G, Rickards O, Vanegas OC, Bruneli T, Gori AM, Giusti B Attanasio M, Abbate R. Prevalence of factor V Leiden mutation in non-European populations. Thrombosis and Haemostasis 1997 77: 329.
6. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden 1995; 346: 1133-1141.
7. Günay U, İçöl M, Baytan B. The prevalence of factor V mutation in healthy newborns. Hematol Jour 2002; (Supp 1): 104 (Abs No: 0331).
8. Zoller B, et al. Identification of the same factor V gene mutation in 47 out of 50 thrombosis-prone families with inherited resistance to activated protein C. J Clin Invest 1994; 94: 2521-2524
9. Guinlan PM, Elman MJ, Engen C. The natural course of CRVO. 1990; 110: 118-123.
10. Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. N Eng J Med 1994; 330: 517.
11. Cadroy Y, Sie P, Boneu B. Frequency of a defective response to activated protein C in patients with a history of venous thrombosis. Blood 1994; 83: 2008.
12. Elman MJ, Bhat AK, Engen C. The risk for systemic vascular disease and mortality in patients with CRVO. Ophthalmology 1990; 97: 1543-1548.
13. Dhote R, Bachmayer C, et al. Central retinal vein thrombosis associated with resistance to activated protein C. Am J Ophthalmol 1995; 120 (3): 388-389.
14. Koeleman BP, Rentsman DH, Allaart CF, Berting RM Activated protein C resistance as an additional risk factor for thrombosis in prot. C defisit families. Blood 1994; 4: 1031-1035.
15. Larsson J, Sellman A, Bauer B. Activated protein C resistance in patients with central retinal vein occlusion. J Ophthalmol 1997; 81: 832-834 (october).
16. Vallée JN, Paques M, Aymard A, Massin P. Combined central retinal arterial and venous obstruction: Emergency ophthalmic arterial fibrinolysis. Radiology 2002; 223: 351-359.